

Warszawa, dnia 14 marca 2014 r.

Poz. 318

**OBWIESZCZENIE  
MINISTRA ZDROWIA**

z dnia 17 października 2013 r.

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

1. Na podstawie art. 16 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2000 r. o ogłaszaniu aktów normatywnych i niektórych innych aktów prawnych (Dz. U. z 2011 r. Nr 197, poz. 1172 i Nr 232, poz. 1378) ogłasza się w załączniku do niniejszego obwieszczenia jednolity tekst rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143), z uwzględnieniem zmian wprowadzonych:

- 1) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2009 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 135, poz. 1114);
- 2) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2011 r. Nr 19, poz. 99);
- 3) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 marca 2012 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 380);
- 4) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2013 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 944).

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

- 1) § 2–4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2009 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 135, poz. 1114), które stanowią:

„§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w niniejszym rozporządzeniu w terminie miesiąca od dnia jego wejścia w życie.

§ 3. Wymagania w zakresie kapslowania fiolek, o których mowa w Aneksie 1 ust. 116–122 załącznika do rozporządzenia, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, stosuje się od dnia 1 marca 2010 r.

§ 4. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem ogłoszenia, z wyjątkiem § 1 pkt 2 lit. c, który wchodzi w życie z dniem 1 września 2009 r.”;

- 2) § 2 i § 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2011 r. Nr 19, poz. 99), które stanowią:

„§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.”;

- 3) § 2 i § 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 marca 2012 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 380), które stanowią:

„§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.”;

- 4) § 2 i § 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2013 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 944), które stanowią:

„§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

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

Minister Zdrowia: *B.A. Arłukowicz*

Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia  
z dnia 17 października 2013 r. (poz. 318)

## **ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 1 października 2008 r.

### **w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.<sup>2)</sup>) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania,
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku do rozporządzenia

– których spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie lub zezwolenia na import produktów leczniczych.

§ 2. Użyte w rozporządzeniu określenia oznaczają:

- 1) analiza ryzyka – metodę oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania wyposażenia lub procesu;
- 1a)<sup>3)</sup> administrator systemu komputerowego – osobę odpowiedzialną za dostępność i utrzymanie systemu komputerowego oraz bezpieczeństwo danych przechowywanych w systemie;
- 2) bank komórek/system banku komórek – system, w którym kolejne serie produktu są wytwarzane z hodowli komórek pochodzących z tego samego, macierzystego banku komórek;
- 3) bilans – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
- 4) biogenerator – system zamknięty, taki jak fermentator, do którego wprowadzane są czynniki biologiczne wraz z innymi materiałami po to, aby wpłynąć na ich powielanie się lub wytworzenie przez nie innych substancji poprzez reakcję z tymi materiałami; biogeneratory są zwykle zaopatrzone w urządzenia służące do regulacji, kontroli, łączenia, dodawania materiałów lub usuwania materiałów;
- 5)<sup>4)</sup> butla gazowa – zbiornik ciśnieniowy, zwykle kształtu cylindrycznego, przeznaczony dla sprężonych, ciekłych lub rozpuszczonych gazów, dający się transportować, wyposażony w urządzenie do regulacji spontanicznego wypływu gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze pokojowej;
- 5a)<sup>5)</sup> cykl życia systemu komputerowego – wszystkie etapy funkcjonowania systemu komputerowego od wymagań wstępnych aż do wycofania, w tym projektowanie, specyfikacja, programowanie, testowanie, instalacja, eksploatacja i utrzymanie;
- 6) cysterna – zbiornik ciśnieniowy zamocowany na pojeździe do transportu gazów skroplonych lub kriogenicznych;

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

<sup>2)</sup> Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i 1544 oraz z 2013 r. poz. 1245.

<sup>3)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. a rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 marca 2012 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 380), które weszło w życie z dniem 20 kwietnia 2012 r.

<sup>4)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. a rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2011 r. Nr 19, poz. 99), które weszło w życie z dniem 11 lutego 2011 r.

<sup>5)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

- 7) czynniki biologiczne – mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe, oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 8) data powtórnego (ponownego) badania – termin, do upływu którego materiał powinien być ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
- 8a)<sup>6)</sup> domowe zbiorniki kriogeniczne – przenośne zbiorniki kriogeniczne przeznaczone do przechowywania ciekłego tlenu i dawkujące tlen gazowy w domu pacjenta;
- 8b)<sup>7)</sup> Dokumentacja Główna Osocza – dokument wydzielony z dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawierający wszystkie istotne, szczegółowe informacje służące do scharakteryzowania całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy lub surowiec do produkcji końcowych lub pośrednich frakcji, składników substancji pomocniczych oraz substancji czynnych wchodzących w skład osocza i wprowadzanych w procesie wytwarzania do produktów leczniczych lub wyrobów medycznych pochodzących z osocza;
- 9) dostarczanie – operację pakowania w celu wyeksportowania i operację wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;
- 10) dział jakości (zapewnienia i kontroli jakości) – jednostkę organizacyjną przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależną od produkcji, pełniącą funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości; funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
- 10a)<sup>8)</sup> frakcjonowanie – proces wytwarzania w zakładzie frakcjonowania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;
- 11)<sup>9)</sup> gaz – substancję lub mieszaninę substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara w temperaturze plus 20°C lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary w temperaturze plus 50°C;
- 12) gaz kriogeniczny – gaz, który pod ciśnieniem 1.013 bara ulega skropleniu w temperaturze poniżej minus 150°C;
- 13)<sup>10)</sup> gaz medyczny – gaz lub mieszaninę gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne;
- 14)<sup>11)</sup> gaz skroplony – gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym jest częściowo ciekły albo stały w temperaturze minus 50°C;
- 15)<sup>12)</sup> gaz sprężony – gaz, który celem transportu, wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50°C;
- 16) gaz w ilościach masowych – gaz przeznaczony do zastosowań medycznych, który został poddany wszystkim procesom, z wyjątkiem napełniania pojemników końcowych;
- 17) hodowla komórek – rezultat namnażania in vitro komórek wyizolowanych z organizmu wielokomórkowego;
- 18) hodowla macierzysta – szczep mikroorganizmów dystrybuowany z jednego zbiornika do pojemników podczas pojedynczej operacji, w sposób zapewniający jednorodność i stabilność oraz zapobiegający zanieczyszczeniom; hodowla macierzysta w formie płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze minus 70°C, a liofilizat hodowli macierzystej – w temperaturze, która zapewnia stabilność;
- 19) hydrauliczna próba ciśnieniowa – badanie wykonywane ze względów bezpieczeństwa, wymagane przez obowiązujące przepisy, potwierdzające, że butle lub zbiorniki wytrzymują wysokie ciśnienie;
- 20) importer – podmiot, który uzyskał zezwolenie na import produktów leczniczych;

<sup>6)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>7)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. a rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2013 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 944), które weszło w życie z dniem 5 września 2013 r.

<sup>8)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

<sup>9)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>10)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>11)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. e rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>12)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. f rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

- 20a)<sup>13)</sup> infrastruktura IT – sprzęt i oprogramowanie, takie jak oprogramowanie sieciowe i systemy operacyjne, umożliwiające działanie aplikacji;
- 21) instalacja do rozdzielania składników powietrza – instalację, która rozdziela powietrze atmosferyczne na tlen, azot i argon w procesie oczyszczania, sprężania, chłodzenia, skraplania i destylacji;
- 22) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 23) kalibracja – uruchomienie postępowania, które ustali w wyspecyfikowanych warunkach związek pomiędzy wartością wskazaną przez instrument pomiarowy lub system pomiarowy lub wartością otrzymaną w wyniku pomiaru fizycznego i porównanie ich ze znanymi wartościami standardu referencyjnego;
- 24) kod randomizacyjny – wyszczególnienie, w którym zostało zidentyfikowane leczenie przydzielone każdemu uczestnikowi w procesie randomizacji;
- 24a)<sup>14)</sup> komory izotopowe – chronione stanowiska pracy dla wytwarzania i dalszego postępowania z materiałami radioaktywnymi; komory izotopowe nie muszą być izolatorami;
- 25) kontrola jakości – część Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub przekazania dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca;
- 26) kontrola procesu – czynności kontrolne obejmujące monitorowanie i, jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji; kontrola środowiska lub wyposażenia może być również uwzględniana jako część kontroli procesu;
- 27) kontrola zmian – formalny system, w ramach którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin nauki przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 28)<sup>15)</sup> krew – krew w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z późn. zm.<sup>16)</sup>) pobraną od dawcy i przeznaczoną do przetoczenia lub transfuzji, oddzielenia jej składników lub dalszego przetworzenia;
- 29) kryteria akceptacji – limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie pomiary pozwalające na zaakceptowanie wyników badań;
- 30) krytyczny – etapy procesu, warunki procesu, wymagane badania lub inne, istotne parametry lub elementy, które muszą być kontrolowane w oparciu o wyznaczone kryteria;
- 31) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników; kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
- 32) kwalifikacja instalacyjna – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 33) kwalifikacja operacyjna – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują tak, jak zamierzono w przewidywanych zakresach operacyjnych;
- 34) kwalifikacja procesowa – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, jako całość, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu;

<sup>13)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

<sup>14)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. a rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2009 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 135, poz. 1114), które weszło w życie z dniem 25 sierpnia 2009 r.

<sup>15)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

<sup>16)</sup> Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz. 1382, z 2003 r. Nr 223, poz. 2215, z 2007 r. Nr 166, poz. 1172, z 2010 r. Nr 96, poz. 620, z 2011 r. Nr 112, poz. 654 oraz z 2012 r. poz. 742 i 908.

- 35) kwalifikacja projektu – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu;
- 36) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 37) limit alarmowy – ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następczych;
- 38) limit działania – ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia niezwłocznych działań następczych i naprawczych;
- 39) macierzysty bank komórek – hodowlę (w pełni określoną) komórek rozdzielonych do poszczególnych pojemników w trakcie pojedynczej operacji, poddawanych wspólnie obróbce w taki sposób, aby zapewnić ich stabilność; macierzysty bank komórek zwykle jest przechowywany w temperaturze minus 70°C lub niższej;
- 40)<sup>17)</sup> maksymalne teoretyczne zanieczyszczenia resztkowe – zanieczyszczenia gazowe, które pozostają po procesie wstępnego oczyszczania butli przed napełnieniem; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia jest istotne jedynie dla gazów sprężonych i zakłada, że gazy zachowują się jak gazy doskonałe;
- 41) materiał – termin ogólny używany do określenia surowców (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiałów pomocniczych, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz materiałów opakowaniowych i informacyjnych;
- 42) materiał opakowaniowy – materiał użyty do pakowania produktu leczniczego, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego, czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem, czy nie;
- 43) materiał symulujący produkt – materiał wykazujący zbliżone właściwości fizyczne i, jeśli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne (na przykład lepkość, wielkość cząsteczki, pH itp.) do produktu poddawanego walidacji; w wielu przypadkach właściwości te mogą być spełnione przez placebo produktu;
- 44) materiały pomocnicze – materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany itp.);
- 45) napełnianie pożywką – metodę oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
- 46) naczynie kriogeniczne – stacjonarny lub ruchomy, izolowany termicznie zbiornik ciśnieniowy, przeznaczony do przechowywania gazów skroplonych lub kriogenicznych; gaz usuwany jest z naczynia w stanie gazowym lub ciekłym;
- 47) najgorszy przypadek – warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne limity procesów oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu w porównaniu z warunkami idealnymi; warunki te nie muszą powodować powstania wadliwego produktu lub wadliwego przebiegu procesu;
- 48) numer serii (lub numer szarzy) – unikalną kombinację liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (lub szarzy) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (lub szarzy);
- 49) obszar czysty – obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 50) obszar czysty/zabezpieczony – obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru zabezpieczonego;
- 51) obszar kontrolowany – obszar zbudowany i użytkowany w taki sposób, że próby wprowadzenia potencjalnych zanieczyszczeń (o parametrach zbliżonych dla klasy czystości D) i skutki przypadkowego wydostania się żywych mikroorganizmów do otoczenia pozostają pod kontrolą; poziom wykonywanych kontroli powinien odzwierciedlać naturę organizmów występujących w procesie; zgodnie z minimalnym założeniem, obszar powinien być utrzymywany w ujemnym ciśnieniu w stosunku do bezpośredniego zewnętrznego otoczenia i pozwolić na wydajne usuwanie małych ilości zanieczyszczeń;

<sup>17)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. g rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

- 52) obszar zabezpieczony – obszar zbudowany i użytkowany w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego;
- 53) ochrona pośrednia – ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych;
- 54) obciążenie biologiczne – ilość i rodzaj (przypadkowych lub nieprzypadkowych) drobnoustrojów obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych;
- 55) ochrona bezpośrednia – ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagającą stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma tymi urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 56) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 56a)<sup>18)</sup> odpowietrznik – element służący do usuwania pozostałości gazu ze zbiornika lub układu do wartości 1.013 bara, przez otwarcie zbiornika lub układu do atmosfery;
- 57) opróżnianie – usuwanie reszkowych ilości gazów ze zbiornika ciśnieniowego za pomocą próżni;
- 58) organizm egzotyczny – czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym kraju lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym kraju lub obszarze geograficznym;
- 58a)<sup>19)</sup> osocze do frakcjonowania – płynną część krwi pozostałą po oddzieleniu elementów komórkowych z krwi pobranej do pojemnika zawierającego antykoagulant lub po oddzieleniu metodą filtracji lub wirowania krwi z antykoagulantem w procesie aferezy, przeznaczoną do wytwarzania produktów krwiopochodnych, w szczególności albumin, czynników krzepnięcia oraz immunoglobulin pochodzenia ludzkiego opisanych w monografii Farmakopei Europejskiej „Osocze ludzkie do frakcjonowania”;
- 59) pakowanie – wszystkie operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym musi być poddany produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym; napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
- 60) panel rozdzielczy – urządzenie lub aparat zaprojektowane w celu równoczesnego opróżniania lub napełniania więcej niż jednego zbiornika ciśnieniowego gazu;
- 61) podpis – podpis określonej osoby, która wykonała lub dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczętki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego za pomocą kwalifikowanego certyfikatu;
- 62) podstawowa dokumentacja produktu – dokumentację referencyjną zawierającą wszystkie informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- 63) posiewowa seria robocza – szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji; są one rozdzielane do pojemników i przechowywane tak jak w przypadku hodowli macierzystej;
- 64) potwierdzenie – podpisane oświadczenie, że proces lub badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jak ustalono na piśmie z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem;
- 65) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być przedsięwzięte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 66) produkcja – czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego, począwszy od przyjęcia materiałów poprzez ich przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;

<sup>18)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. h rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>19)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

- 67) produkt końcowy – produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania końcowe;
- 68) produkt luzem – produkt, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania;
- 69) produkt porównawczy – produkt w fazie rozwojowej lub produkt dopuszczony do obrotu, lub placebo używane jako produkt referencyjny w badaniach klinicznych;
- 70) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 71) profil zanieczyszczeń – opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń znajdujących się w substancji czynnej lub w produkcie leczniczym;
- 71a)<sup>20)</sup> program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich – umowę dotyczącą frakcjonowania zawartą z przedsiębiorcą prowadzącym działalność w zakresie frakcjonowania lub wytwarzania na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, używającym materiałów wyjściowych pochodzących z krajów trzecich i wytwarzającym produkty lecznicze, które nie są przeznaczone na rynek Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 72) protokół walidacji – sporządzony w formie pisemnej plan określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
- 72a)<sup>21)</sup> przenośne zbiorniki kriogeniczne – pojemniki przenośne, termicznie izolowane w celu utrzymania zawartości w stanie płynnym; w Aneksie 6 termin ten nie odnosi się do cystern;
- 73)<sup>22)</sup> przepłukiwanie – usuwanie pozostałości gazu ze zbiornika lub układu poprzez napełnienie danym gazem, a następnie ponowne rozgazowanie gazu wykorzystywanego do przepłukiwania do 1.013 bara;
- 74) przerabianie – poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu różniącego się od ustalonego procesu wytwarzania (na przykład rekryształizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika), tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 75) powtórne przetwarzanie – poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;
- 75a)<sup>23)</sup> przygotowywanie – postępowanie z zestawami z radionuklidami wyluowanymi z generatorów lub prekursorami radioaktywnymi w szpitalach oraz ich radioetykietowanie;
- 76) randomizacja – proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przedziału;
- 77) roboczy bank komórek – hodowlę komórek pochodzącą z macierzystego banku komórek i przeznaczoną do stosowania w przygotowywaniu produkcyjnych hodowli komórkowych; roboczy bank komórek jest zwykle przechowywany w temperaturze minus 70°C lub niższej;
- 78) roślina lecznicza – roślinę, która w całości lub w części stosowana jest do celów leczniczych;
- 79) roślina nieprzerobiona o właściwościach leczniczych – świeżą lub wysuszoną roślinę leczniczą lub jej część;
- 79a)<sup>24)</sup> rozdzielanie składników powietrza – rozdzielanie gazowych składników powietrza atmosferycznego w procesie destylacji frakcjonowanej w temperaturach kriogenicznych;
- 80)<sup>25)</sup> rozgazowanie – obniżenie ciśnienia do wartości ciśnienia poniżej 1.013 bara, przy użyciu systemu próżniowego;

<sup>20)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. e rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

<sup>21)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. i rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>22)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. j rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>23)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 14.

<sup>24)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. k rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>25)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. l rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.



- 81) rozpuszczalnik – nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
- 82) roztwór macierzysty – ciekłą pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania; roztwór macierzysty może zawierać nieprzereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia; może on być wykorzystywany do dalszego przerobu;
- 83) składniki krwi – składniki krwi o znaczeniu leczniczym (krwinki czerwone, krwinki białe, osocze, płytki krwi), które mogą być przygotowywane poprzez wirowanie, filtrację i zamrażanie przy użyciu konwencjonalnej metodologii stosowanej w bankach krwi;
- 84) specyfikacja – wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania;
- 84a)<sup>26)</sup> substancja czynna gazu – gaz przeznaczony jako substancja czynna dla produktu leczniczego;
- 84b)<sup>27)</sup> standardowe pakiety oprogramowania (COTS) – oprogramowanie dostępne na rynku, o którego przydatności do użytku świadczy szeroki zakres użytkowników;
- 85) system – grupę urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
- 86) system komputerowy – składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy (hardware) i związane z nim oprogramowanie (software); części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
- 87) system serii posiewowych – system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej hodowli macierzystej, na określonym poziomie pasażowania;
- 88) system skomputeryzowany – proces lub operację zintegrowane z systemem komputerowym;
- 89) system zapewnienia jałowości – ogół działań mających na celu zapewnienie jałowości produktów;
- 90) śluza powietrzna – zamkniętą przestrzeń z dwojgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami; śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
- 91) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
- 92) walidacja czyszczenia – udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, że urządzenie nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych;
- 93) walidacja powtórna – wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu;
- 94) walidacja procesu – udokumentowany dowód, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone wymagania specyfikacji i kryteria jakościowe;
- 95) walidacja prospektywna – walidację przeprowadzoną przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 96) walidacja retrospektywna – walidację procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzoną w oparciu o zebrane dane dotyczące produkcji, badania i kontroli serii;
- 97) walidacja równoczesna – walidację przeprowadzaną podczas rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 98) wiązka butli – zestaw butli umocowanych razem w ramie oraz połączonych rurociągiem panelu rozdzielczego, transportowany i używany jako całość;
- 99) wydajność oczekiwana – przewidywaną ilość materiału wytworzonego w każdym, odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;

<sup>26)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. m rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>27)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

- 100) wydajność teoretyczna – ilość materiału, która zostałaby wytworzona w każdym odpowiednim etapie produkcji z danej ilości materiału wyjściowego, jeżeli etap ten przebiegałby bez żadnych strat i błędów;
- 101) wzorzec pierwotny – substancję, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
- 102) wzorzec wtórny – substancję o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używaną jako wzorzec w rutynowych analizach laboratoryjnych;
- 103) zabezpieczenie – działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego na określonym obszarze;
- 104) zabezpieczenie pierwotne – zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do najbliższego środowiska pracy; obejmuje ono stosowanie zamkniętych pojemników lub biologicznych boksów bezpieczeństwa oraz odpowiednich procedur operacyjnych;
- 105) zabezpieczenie wtórne – zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do środowiska zewnętrznego lub innych obszarów pracy;
- 106) zakażenie – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się;
- 106a)<sup>28)</sup> zakład krwiodawstwa – jednostki organizacyjne publicznej służby krwi, o których mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2–4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;
- 106b)<sup>28)</sup> zakład frakcjonowania – podmiot, posiadający zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, u którego następuje proces wytwarzania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;
- 107) zamówienie – zlecenie przetwarzania, opakowania lub dostarczenia określonej ilości opakowań badanego produktu leczniczego;
- 108) zanieczyszczanie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym lub mikrobiologicznym albo ciała obcego w trakcie wytwarzania, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, składowania lub transportu;
- 109) zanieczyszczenie – niepożądaną substancję znajdującą się w materiale lub produkcie;
- 110) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 111) zaślepienie – procedurę uzyskania ślepej próby, w której jedna lub więcej stron badania klinicznego utrzymywana jest w nieświadomości co do zastosowanego leczenia;
- 112) zawór – urządzenie do otwierania i zamykania zbiorników;
- 113) zawór przeciwwrotny – zawór pozwalający na przepływ wyłącznie w jednym kierunku;
- 114)<sup>29)</sup> zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe – zawór butli, który utrzymuje ciśnienie powyżej ciśnienia atmosferycznego w butli po użyciu, celem zabezpieczenia przed skażeniem wnętrza butli;
- 115)<sup>30)</sup> zbiornik – statyczny termicznie izolowany zbiornik przeznaczony do magazynowania gazu płynnego lub kriogenicznego;
- 116) zbiornik ciśnieniowy – naczynie kriogeniczne, zbiornik, cysterne, butlę, wiązkę butli lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem medycznym;
- 117) zwrot – każde odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu, który może być podejrzany o wadę jakościową;
- 118) zwalnianie parametryczne – zwalnianie do obrotu, które na podstawie informacji zebranych podczas procesu wytwarzania, a także stwierdzonej zgodności ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, zapewnia, że produkt ma zamierzoną jakość.

<sup>28)</sup> Dodany przez § 1 pkt 1 lit. f rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

<sup>29)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. n rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>30)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 lit. o rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

§ 3. Stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania wymaga przestrzegania następujących szczegółowych zasad:

- 1) do przygotowania banku komórek roboczych stosuje się określoną ilość zbiorników z macierzystego banku komórek; system banku komórek poddawany jest walidacji pod względem stopnia pasażowania lub liczby podwojeń populacji ponad tę, która uzyskiwana jest podczas rutynowej produkcji;
- 2) w obszarze kontrolowanym stopień zastosowanej kontroli powinien uwzględniać charakter organizmu biorącego udział w procesie; wymagania minimalne to utrzymywanie podciśnienia w stosunku do bezpośredniego otoczenia zewnętrznego oraz umożliwianie skutecznego usuwania niewielkich ilości cząstek zanieczyszczających obszar;
- 3) ochrona pośrednia wymaga pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją wentylacyjną, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów, albo obydwoma tymi urządzeniami, a także stosowania bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 4) obciążenie biologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że przekroczone została dopuszczalna ilość drobnoustrojów lub zostały wykryte określone, przypadkowe drobnoustroje;
- 5) protokół walidacji określa przykładowo urządzenia produkcyjne, krytyczne parametry procesu i krytyczne zakresy operacyjne, charakterystykę produktu, sposób pobierania prób, konieczne do zebrania dane z badań, ilość przebiegów procesu walidacyjnego i akceptowalne wyniki badań;
- 6) specyfikacja jest zbiorem wymagań, które powinien spełniać materiał, żeby jego jakość została uznana za akceptowalną, a sam materiał mógł być dopuszczony do użycia zgodnie z jego przeznaczeniem; zgodność ze specyfikacją oznacza, że materiał poddany badaniom zgodnie z wykazem procedur analitycznych spełnia określone dla tych procedur kryteria akceptacji;
- 7) dla potrzeb systemu serii posiewowych powinny być prowadzone zapisy dotyczące pochodzenia i historii pasażu z hodowli macierzystej i posiewowej serii roboczej; dla produkcji rutynowej posiewowa seria robocza jest przygotowywana z hodowli macierzystej; produkt końcowy pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie jest poddawany większej ilości pasażu z hodowli macierzystej niż szczepionka, której podczas badań klinicznych została udowodniona skuteczność i efektywność w stopniu zadowalającym;
- 8) system zapewnienia jałowości dla produktów sterylizowanych końcowo obejmuje zwykle następujące zagadnienia:
  - a) projekt produktu,
  - b) znajomość i, jeśli to możliwe, ograniczenie zanieczyszczeń mikrobiologicznych materiałów wyjściowych i materiałów pomocniczych procesu (na przykład gazów, smarów),
  - c) kontrolę zanieczyszczeń w procesie wytwarzania w celu uniknięcia przedostania się i namnażania mikroorganizmów w produkcji, co osiąga się zwykle poprzez czyszczenie i sanityzację powierzchni mających kontakt z produktem, przeciwdziałanie zanieczyszczeniom przenoszonym przez powietrze osiągnięte dzięki prowadzeniu procesu w pomieszczeniach czystych, przestrzeganiu limitów czasowych trwania procesów oraz – jeżeli jest to konieczne – przestrzeganiu etapów filtracji,
  - d) zapobieganie pomieszaniu produktów jałowych i niejadalnych,
  - e) zachowanie właściwości produktu,
  - f) proces sterylizacji,
  - g) System Zapewnienia Jakości, w skład którego wchodzi w szczególności: kontrola zmian, szkolenia, pisemne procedury, kontrola przy zwalnianiu, planowana konserwacja zapobiegawcza, analiza błędów, zapobieganie ludzkim błędom, walidacja, kalibracja;
- 9) zabezpieczenie wtórne obejmuje stosowanie pomieszczeń ze specjalnie zaprojektowanym systemem wentylacji, które posiadają śluzy powietrzne lub sterylizatory służące do wyjąłowania wychodzącego materiału, a także stosowanie odpowiednich procedur operacyjnych; zabezpieczenie wtórne może w wielu przypadkach zwiększać skuteczność zabezpieczenia pierwotnego;
- 10) w zaślepieniu pojedynczo ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika, a podwójnie ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika, badacza, osoby monitorującej, a w przypadku potrójnie ślepej próby – do osoby analizującej dane; w odniesieniu do badanego produktu leczniczego zaślepienie może oznaczać zamaskowanie tożsamości produktu zgodnie z instrukcjami sponsora; odślepienie oznacza ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego.

§ 4. 1. W odniesieniu do importowanych produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych, importer zapewnia, że sprowadzane produkty zostały wytworzone zgodnie z wymaganiami, które są co najmniej równoważne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2. Importer produktu leczniczego zapewnia, że produkty lecznicze zostały wytworzone przez podmioty do tego uprawnione. Importer badanych produktów leczniczych zapewnia, że produkty te zostały wytworzone przez wytwórcę, który uzyskał pozytywną opinię o warunkach wytwarzania wydaną przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

§ 5. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym. W przypadku konieczności wprowadzenia zmian do dokumentacji stanowiącej podstawę do dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego powinien być złożony wniosek do ministra właściwego do spraw zdrowia za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wprowadzenie takiej zmiany.

§ 6. Wytwórca zapewnia stosowanie skutecznego Systemu Zapewnienia Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych.

§ 7. 1. Wytwórca zapewnia w każdym miejscu wytwarzania zespół kompetentnych, wykształconych i wyszkolonych pracowników umożliwiających zapewnienie jakości przy wytwarzaniu produktów leczniczych.

2. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa, w tym osób wykwalifikowanych odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania, określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe powinny być określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa.

3. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa i zakresy obowiązków i odpowiedzialności powinny być zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

4. Pracownicy muszą odbyć szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doksztalcające, których skuteczność powinna być weryfikowana. Szkolenia muszą obejmować teorię i praktykę w zakresie funkcjonowania Systemu Zapewnienia Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

5. Wytwórca zapewnia opracowanie i przestrzeganie programów zachowania higieny, odpowiednich do rodzaju działalności produkcyjnej i zakresu wytwarzania. Programy zachowania higieny obejmują w szczególności procedury dotyczące kontroli zdrowia, higieny i odzieży roboczej pracowników.

§ 8. 1. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, powinny być rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

2. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń muszą uwzględniać konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiać skuteczne czyszczenie i konserwację, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń krzyżowych oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

3. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wykonywania operacji wytwarzania, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

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

2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, powinna obejmować możliwe do udostępnienia, uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące każdej serii, tak aby umożliwiać prześledzenie historii wytwarzania każdej serii produktu leczniczego oraz zmian wprowadzanych podczas rozwoju badanego produktu leczniczego.

3. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowywane są co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii do obrotu.

4. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii badanych produktów leczniczych przechowuje się co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.

5. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca musi zwalidować te systemy, udowadniając, że wszystkie zarejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas i udostępniane właściwym organom na każde żądanie.

6. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w ust. 5, powinny być łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności poprzez wykonanie kopii lub przetworzenie w innym systemie przechowywania danych, przy czym powinna być zachowana możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

§ 10. 1. Operacje produkcyjne muszą być przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku do rozporządzenia. W celu skutecznej kontroli procesu muszą być zapewnione właściwe i wystarczające środki techniczne i organizacyjne. Wszystkie odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu muszą być udokumentowane, a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

2. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i pomieszaniu produktów. W przypadku badanych produktów leczniczych należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem podczas i po wykonaniu jakichkolwiek operacji związanych z zakodowaniem produktu.

3. W przypadku produktów leczniczych wszystkie nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych muszą być zwalidowane. Krytyczne etapy procesów wytwarzania muszą być regularnie rewalidowane.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych, proces wytwarzania musi być zwalidowany w możliwym zakresie, z uwzględnieniem stanu badań naukowych i prac rozwojowych dotyczących produktu. Walidacji poddane powinny być co najmniej krytyczne etapy procesu. Wszystkie etapy dotyczące projektowania i rozwoju procesu wytwarzania muszą być w pełni udokumentowane.

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

2. Osoba, o której mowa w ust. 1, musi mieć do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim zespołem pracowników i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie wszystkich niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

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

4. W przypadku badanych produktów leczniczych sponsor zapewnia, że laboratorium kontrolne przyjmujące zlecenie wykona zleczone badania zgodnie z dokumentacją, na podstawie której zostało wydane pozwolenie na przeprowadzenie badań klinicznych. Jeżeli badane produkty lecznicze są importowane, wykonanie analiz nie jest obowiązkowe.

5. Podczas kontroli produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu lub do użycia w badaniach klinicznych, system kontroli jakości powinien uwzględniać wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

6. Próby z każdej serii końcowego produktu leczniczego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

7. W przypadku badanych produktów leczniczych przechowuje się próby produktu luzem o odpowiedniej wielkości z każdej serii produktu luzem oraz kluczowych składników opakowania użytych do zapakowania każdej serii produktu końcowego.

8. Próby, o których mowa w ust. 7, powinny być przechowywane co najmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego była użyta dana seria, w zależności od tego, który z tych terminów wypada później.

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

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

11. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej na ich żądanie.

§ 12. 1. Wytwórca produktów leczniczych rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego o każdej okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego, i wskazuje kraje, do których produkt został wysłany.

2. Wytwórca badanych produktów leczniczych we współpracy ze sponsorem ustanawia i stosuje system rejestracji i rozpatrywania reklamacji oraz skuteczny system niezwłocznego wycofywania badanego produktu, który został już dostarczony.

3. Wytwórca rejestruje każdą reklamację dotyczącą wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wszystkich wadach mogących być przyczyną wycofania produktu lub decyzji o ograniczeniu dostaw.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych muszą być zidentyfikowane wszystkie miejsca, w których prowadzono badania, i wskazane kraje, do których produkt został wysłany. W przypadku badanych produktów leczniczych, które posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego, we współpracy ze sponsorem, powiadamia podmiot odpowiedzialny o każdej wadzie produktu dopuszczonego do obrotu na podstawie tego pozwolenia.

5. Sponsor wdraża procedurę niezwłocznego odśledzenia produktów, konieczną do niezwłocznego wycofania produktu w sposób, o którym mowa w ust. 2. Sponsor zapewni, że procedura ujawni tożsamość zaślepiętego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.

§ 13. 1. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią Systemu Zapewnienia Jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań określonych w załączniku do rozporządzenia oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze.

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

§ 14. W przypadku badanych produktów leczniczych informacje umieszczane na etykietach powinny zapewnić ochronę uczestnika badania, zidentyfikowanie produktu i badania oraz ułatwić właściwe użycie badanego produktu leczniczego.

§ 15. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 194, poz. 1436).

§ 16. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia<sup>31)</sup>.

<sup>31)</sup> Rozporządzenie zostało ogłoszone w dniu 17 października 2008 r.

## SZCZEGÓLWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

### SPIS TREŚCI

(uchylony)<sup>32)</sup>

### CZĘŚĆ I

#### PODSTAWOWE WYMAGANIA DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

#### ROZDZIAŁ 1 ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

##### Reguła

Wytwórca produktów leczniczych jest obowiązany zapewnić, żeby produkty lecznicze przez niego wytwarzane były odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniały wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nie narażały pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub zbyt niską skutecznością. Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni. Osiąganie właściwej jakości wymaga udziału i współpracy wszystkich osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć cel jakościowy musi być szczegółowo opracowany i prawidłowo wprowadzony system Zapewnienia Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości. System powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność w sposób ciągły kontrolowana. Wszystkie elementy systemu Zapewnienia Jakości powinny funkcjonować w oparciu o zespół pracowników w wystarczającej liczbie i o odpowiednich kompetencjach oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną.

Podstawowe zasady Zapewnienia Jakości, Dobrej Praktyki Wytwarzania i Kontroli Jakości i Zarządzania Ryzykiem Jakości są ze sobą wzajemnie powiązane i dlatego są przedstawione w celu podkreślenia ich wzajemnych relacji i zasadniczego znaczenia dla produkcji i kontroli produktów leczniczych.

##### Zapewnienie jakości

1.1 Zapewnienie Jakości obejmuje wszystkie zagadnienia, mające osobno lub razem wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę wszystkich działań zorganizowanych w celu zapewnienia, aby produkty lecznicze miały jakość, odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. System Zapewnienia Jakości obejmuje zatem poza Dobrą Praktyką Wytwarzania inne czynniki nie objęte zakresem niniejszego załącznika.

System Zapewnienia Jakości odpowiedni do wytwarzania produktów leczniczych powinien zapewniać, że:

- i. produkty lecznicze są zaprojektowane i opracowane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- ii. operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- iii. zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
- iv. są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych;
- v. są przeprowadzane wszystkie niezbędne kontrole produktów pośrednich, kontrole procesów i walidacje;
- vi. produkt końcowy jest prawidłowo wytwarzany oraz kontrolowany, zgodnie z ustalonymi procedurami;
- vii. produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie poświadczy, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi przepisami dotyczącymi produkcji, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
- viii. istnieją zadowalające warunki zapewniające, na ile to możliwe, aby produkty lecznicze były przechowywane, rozprowadzane i następnie traktowane w taki sposób, aby zachowały one odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
- ix. jest stosowana procedura inspekcji wewnętrznych i/lub audytów jakości, służąca do regularnej oceny skuteczności i możliwości stosowania systemu Zapewnienia Jakości w praktyce.

<sup>32)</sup> Przez § 1 pkt 2 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

### **Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych**

1.2 Dobra Praktyka Wytwarzania jest tą częścią Zapewnienia Jakości, która gwarantuje, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania, i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacji produktu leczniczego. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:

- i. wszystkie procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami w sposób powtarzalny musi być udowodniona;
- ii. krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
- iii. są zapewnione wszystkie niezbędne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, a w szczególności:
  - a. odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
  - b. odpowiednie, wystarczająco duże pomieszczenia,
  - c. odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
  - d. właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
  - e. zatwierdzone procedury i instrukcje,
  - f. odpowiednie warunki magazynowania i transportu
- iv. instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
- v. pracownicy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
- vi. przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami; przy czym każde istotne odchylenie jest szczegółowo opisane i wyjaśnione;
- vii. przechowywane są wyczerpujące i dostępne zapisy dotyczące wytwarzania obejmujące dystrybucję i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
- viii. dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości;
- ix. istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;
- x. reklamacje dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w obrocie, są badane; przyczyny wad jakościowych wyjaśniane, są podejmowane odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad.

### **Kontrola jakości**

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

Podstawowe wymagania dotyczące Kontroli Jakości są następujące:

- i. dostępne są odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz sprawdzania i badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania, monitorowania warunków otoczenia;
- ii. próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez pracowników i przy zastosowaniu metod zatwierdzonych przez Kontrolę Jakości;
- iii. metody badań są zwalidowane;
- iv. dokonywane są zapisy, ręcznie i/lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wszystkie wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a każde odchylenie szczegółowo opisane i wyjaśnione;



- v. produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych pojemnikach oraz są prawidłowo oznakowane;
- vi. prowadzone są zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyłeń od określonych procedur;
- vii. żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniego poświadczenia przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- viii. muszą być przechowywane w wystarczającej liczbie próby archiwalne materiałów wyjściowych oraz produktów, aby w razie potrzeby umożliwić powtórzenie pełnego badania produktu w przyszłości; produkt jest przechowywany w swoim opakowaniu końcowym, chyba że produkowane są wyjątkowo duże opakowania.

### Przegląd jakości produktu

- 1.4 Regularne okresowe lub stale przeglądy jakościowe wszystkich produktów leczniczych objętych zezwoleniem na wytwarzanie, łącznie z produktami przeznaczonymi wyłącznie na eksport, powinny być przeprowadzane z uwzględnieniem weryfikacji powtarzalności istniejących procesów, odpowiedniości aktualnych specyfikacji, zarówno dla materiałów wyjściowych jak i produktów gotowych, w celu podkreślenia wszystkich trendów oraz w celu zdefiniowania ulepszeń produktów i procesów. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz w roku, powinny być udokumentowane i powinny obejmować co najmniej:
- (i) Przegląd materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych używanych do produktu, szczególnie tych, pochodzących z nowych źródeł,
  - (ii) Przegląd krytycznych wyników kontroli procesu i produktu końcowego,
  - (iii) Przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań specyfikacji i ich badanie,
  - (iv) Przegląd wszystkich znaczących odstępstw lub niezgodności, ich badań oraz skuteczności podjętych działań naprawczych i zapobiegawczych będących ich rezultatem,
  - (v) Przegląd wszystkich zmian dotyczących procesu lub metod analitycznych,
  - (vi) Przegląd złożonych, zatwierdzonych lub odrzuconych zmian do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie ze zmianami dotyczącymi dokumentacji dla produktów przeznaczonych dla krajów trzecich (wyłącznie na eksport),
  - (vii) Przegląd wyników programu monitorowania stabilności i wszystkich niepożądanych trendów,
  - (viii) Przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i wycofań związanych z jakością i dochodzeń przeprowadzanych w tym czasie,
  - (ix) Przegląd prawidłowości wszystkich poprzednich działań naprawczych dotyczących produktu, procesu lub sprzętu,
  - (x) Dla nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przegląd zobowiązań rejestracyjnych,
  - (xi) Status kwalifikacji odpowiedniego sprzętu i mediów, HVAC (ogrzewanie, wentylacja, klimatyzacja), wody, sprężonych gazów,
  - (xii) Przegląd wszelkich ustaleń umownych jak zdefiniowano w rozdziale 7, w celu zapewnienia ich aktualności.

Wytwórca i podmiot odpowiedzialny, jeżeli są to różne podmioty, powinni oceniać wyniki przeglądu i w ich rezultacie powinna zostać wydana opinia o ewentualnym podjęciu działań naprawczych, zapobiegawczych lub rewalidacji. Przyczyny takich działań naprawczych powinny zostać udokumentowane. Uzgodnione działania naprawcze i zapobiegawcze powinny być skuteczne i zostać ukończone we właściwym czasie. Muszą istnieć procedury dotyczące zarządzania i przeprowadzania na bieżąco przeglądów wszystkich działań naprawczych. Skuteczność zastosowanych rozwiązań należy sprawdzać podczas audytów wewnętrznych. W przypadkach naukowo uzasadnionych, przeglądy jakościowe mogą być pogrupowane według typu produktu, formy suche, formy płynne, produkty sterylne.

W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny nie jest wytwórcą, powinna zostać zawarta umowa pomiędzy różnymi stronami, która określa ich odpowiedzialność za opracowywanie przeglądu jakości. Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za końcową certyfikację serii, wspólnie z podmiotem odpowiedzialnym, powinna zapewnić, że przegląd jakości jest odpowiedni i że jest dokonywany we właściwym czasie.

## Zarządzanie ryzykiem jakości

- 1.5 Zarządzanie ryzykiem jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, wymiany informacji oraz na przeglądzie ryzyka, które może zagrażać jakości produktu leczniczego. Zarządzanie ryzykiem jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości (retrospektywnie), jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości (prospektywnie).
- 1.6 System zarządzania ryzykiem jakości powinien uwzględniać:
- poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta;
  - wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomu ryzyka.

Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w Europejskim Przewodniku Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi i Zwierząt w Aneksie 20 „Zarządzanie Ryzykiem Jakości”.

## ROZDZIAŁ 2 PRACOWNICY

### Reguła

Ustanowienie i utrzymanie zadowalającego Systemu Zapewnienia Jakości oraz prawidłowe wytwarzanie produktów leczniczych zależy od ludzi, dlatego musi być do dyspozycji dostatecznie wykwalifikowany personel, aby wykonać wszystkie zadania, za które wytwórca ponosi odpowiedzialność. Odpowiedzialność osobista poszczególnych pracowników powinna być w pełni przez nich rozumiana i określona na piśmie. Wszyscy pracownicy powinni znać zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania, które ich dotyczą, powinni przechodzić szkolenia wstępne i ustawiczne obejmujące także zasady higieny odpowiednie do ich potrzeb.

### Wymagania ogólne

- 2.1 Wytwórca powinien zatrudniać odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie powinien być tak duży, aby powodował jakiegokolwiek ryzyko obniżenia jakości.
- 2.2 Wytwórca musi mieć schemat organizacyjny. Pracownicy zatrudnieni na odpowiedzialnych stanowiskach powinni mieć szczegółowy zakres obowiązków określony na piśmie oraz uprawnienia niezbędne do realizacji zadań za które są odpowiedzialni. Obowiązki te mogą być przekazane określonym imiennie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje.

W zakresie odpowiedzialności pracowników związanych ze stosowaniem Dobrej Praktyki Wytwarzania nie może być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.

### Personel kluczowy

- 2.3 Personel kluczowy to Kierownik Produkcji, Kierownik Kontroli Jakości oraz Osoba Wykwalifikowana. Zwykle stanowiska kluczowe powinny być obsadzone przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy. Kierownicy Produkcji i Kontroli Jakości muszą być od siebie niezależni. W dużych wytwórniach może być konieczne delegowanie niektórych obowiązków wymienionych w punktach 2.5, 2.6. oraz 2.7.
- 2.4 Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej (Osób Wykwalifikowanych) są w pełni opisane w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) i mogą być scharakteryzowane w następujący sposób:
- a) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych na obszarze Wspólnoty Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że każda seria została wyprodukowana i przebadana / skontrolowana zgodnie z dyrektywami/prawem farmaceutycznym i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu,
  - b) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych poza obszarem Wspólnoty Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że każda importowana seria przeszła w kraju importera badania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne,
  - c) Osoba Wykwalifikowana musi poświadczyć w rejestrze lub w równorzędnym dokumencie, po wykonaniu operacji produkcyjnych, a przed zwolnieniem, że każda seria produkcyjna spełnia postanowienia art. 48 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Osoby odpowiedzialne za wypełnianie tych obowiązków muszą mieć odpowiednie kwalifikacje i aby pełnić swe obowiązki muszą stale, w ciągły sposób być do dyspozycji wytwórcy. Ich obowiązki mogą być przekazane, ale jedynie innej Osobie Wykwalifikowanej.

2.5 Kierownik Działu Produkcji zwykle ponosi następującą odpowiedzialność za:

- i. zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywane zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu uzyskania wymaganej jakości;
- ii. zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;
- iii. zapewnienie, aby raporty produkcyjne były przed wysłaniem do Działu Kontroli Jakości oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;
- iv. sprawdzanie sposobu prowadzenia konserwacji pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;
- v. zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- vi. zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalcające szkolenia pracowników zatrudnionych w Dziale Produkcji;

2.6 Kierownik Działu Kontroli Jakości zwykle ponosi następującą odpowiedzialność za:

- i. akceptowanie bądź odrzucanie badanych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem oraz produktów końcowych;
- ii. ocenianie raportów serii (szarży);
- iii. zapewnianie wykonywania wszystkich niezbędnych badań;
- iv. zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania próbek, metod badań i innych procedur Kontroli Jakości;
- v. zatwierdzanie analityków kontraktowych i nadzorowanie ich pracy;
- vi. sprawdzanie prowadzenia konserwacji pomieszczeń i aparatury w dziale;
- vii. zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- viii. zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalcające szkolenia personelu zatrudnionego w podległym dziale.

Pozostałe obowiązki Działu Kontroli Jakości są określone w Rozdziale 6.

2.7 Obowiązki Kierowników Produkcji i Kontroli Jakości dotyczące jakości mogą być wykonywane wspólnie lub oddzielnie. Obowiązki mogą obejmować:

- zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, łącznie z poprawkami;
- monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
- higienę wytwórni;
- walidację procesów;
- szkolenia;
- zatwierdzanie i kontrolowanie dostawców materiałów;
- zatwierdzanie i kontrolowanie wytwórców kontraktowych;
- ustalanie i kontrolowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
- przechowywanie dokumentów rejestrujących;
- monitorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- kontrolę, wyjaśnianie i pobieranie próbek w celu monitorowania czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu.

### **Szkolenia**

2.8 Wytwórca powinien zapewnić szkolenia wszystkim pracownikom, którzy z racji swoich obowiązków muszą przebywać w pomieszczeniach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, i utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi) a także innym pracownikom, których praca może mieć wpływ na jakość produktu.

2.9 Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i praktycznego stosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania, nowi pracownicy powinni być przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Powinny być także prowadzone szkolenia doksztalcające, a ich skuteczność powinna być okresowo oceniana. Powinny być opracowane programy szkoleń, zatwierdzone odpowiednio przez Kierownika Produkcji lub Kierownika Kontroli Jakości. Powinny być przechowywane zapisy ze szkoleń.

- 2.10 Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne bądź uczulające, powinni przejść specjalne przeszkolenie.
- 2.11 Goście lub osoby odwiedzające i pracownicy nieprzeszkoleni nie powinni mieć w zasadzie wstępu do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń działu kontroli jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, powinni oni wcześniej otrzymać wskazówki, szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby takie muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem.
- 2.12 Koncepcja Zapewnienia Jakości i wszystkie środki umożliwiające jej zrozumienie i stosowanie powinny być w pełni przedyskutowane w czasie sesji szkoleniowych.

### **Higiena osobista**

- 2.13 Powinny być opracowane szczegółowe programy higieny, dostosowane do różnych potrzeb występujących w wytwórni. Powinny one zawierać procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Procedury te powinny być rozumiane i ściśle przestrzegane przez wszystkich pracowników, którzy z racji pełnionych obowiązków muszą przebywać w obszarach produkcyjnych i obszarach kontroli jakości.

Programy higieny powinny być promowane przez kierownictwo i szeroko dyskutowane w czasie sesji szkoleniowych.

- 2.14 Wszyscy pracownicy przyjmowani do pracy muszą być poddani badaniom lekarskim. Wytwórca jest odpowiedzialny za opracowanie i przestrzeganie instrukcji zapewniających, że przekazywane mu są informacje o stanie zdrowia pracowników, jeżeli może to mieć wpływ na jakość produktów. Po wstępnym badaniu lekarskim, powinny być przeprowadzane następne badania, tak często jak jest to konieczne, ze względu na charakter pracy lub zdrowie pracowników.
- 2.15 Powinny być podjęte kroki zapewniające, aby żadna osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie mogła być dopuszczona do wytwarzania produktów leczniczych.
- 2.16 Każda osoba wchodząca do obszarów produkcyjnych powinna nosić odzież ochronną odpowiednią do czynności wykonywanych w tych obszarach.
- 2.17 Jedzenie, picie, żucie lub palenie tytoniu, jak również przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych leków w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również każde niehigieniczne zachowanie w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych obszarach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
- 2.18 Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
- 2.19 Pracownicy powinni być poinstruowani o konieczności korzystania z urządzeń do mycia rąk.
- 2.20 Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (produktów jałowych), są podane w załącznikach.

## **ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA**

### **Reguła**

Pomieszczenia i urządzenia muszą być rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja musi mieć na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwienie skutecznego czyszczenia i konserwacji, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz, w ogóle, jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.

### **POMIESZCZENIA**

#### **Wymagania ogólne**

- 3.1 Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
- 3.2 Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Powinny być czyszczone i, jeśli jest to potrzebne, dezynfekowane, zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.

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

### **Obszary produkcyjne**

- 3.6 W celu zmniejszenia do minimum poważnego zagrożenia medycznego spowodowanego zanieczyszczeniami krzyżowymi, do produkcji szczególnych produktów leczniczych, takich jak materiały silnie uczulające (penicyliny) lub preparaty biologiczne (z żywych drobnoustrojów), muszą być przeznaczone oddzielne pomieszczenia, służące wyłącznie do tej produkcji. Produkcja niektórych produktów (niektórych antybiotyków, niektórych hormonów, niektórych produktów cytotoksycznych, niektórych silnie działających leków i produktów nieleczniczych), nie powinna być prowadzona w tych samych obiektach. W wyjątkowych przypadkach, można dopuścić wytwarzanie tych produktów metodą kampanijną, w tych samych obiektach, pod warunkiem, że zostaną zastosowane specjalne środki ostrożności i będą przeprowadzone konieczne walidacje. Wytwarzanie trucizn technicznych, takich jak pestycydy i herbicydy nie jest dozwolone w pomieszczeniach używanych do wytwarzania produktów leczniczych.
- 3.7 Rozkład pomieszczeń powinien być zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku logicznym, odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.
- 3.8 W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane i logiczne rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregośkolwiek etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.
- 3.9 W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, nie powinny stanowić źródła cząstek stałych i powinny być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.
- 3.10 Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia zakamarków. W miarę możliwości, powinny być one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.
- 3.11 Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
- 3.12 Pomieszczenia produkcyjne powinny być skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeśli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
- 3.13 Ważenie materiałów wyjściowych zwykle powinno odbywać się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pomieszczeniach wagowych.
- 3.14 Podczas procesów, w których powstaje pył (podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) należy stosować specjalne zabezpieczenia, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.
- 3.15 Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.
- 3.16 Pomieszczenia produkcyjne powinny być dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.
- 3.17 Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

***Pomieszczenia magazynowe***

- 3.18 Pomieszczenia magazynowe powinny być dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: materiałów wyjściowych i opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.
- 3.19 Pomieszczenia magazynowe powinny być zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić dobre warunki magazynowania. W szczególności muszą być czyste, suche, a panująca w nich temperatura musi być utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeśli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te powinny być zapewnione, sprawdzane i monitorowane.
- 3.20 Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty powinny być zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć powinny być tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami, przed magazynowaniem.
- 3.21 Jeśli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych pomieszczeniach, muszą być one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Każdy inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, powinien zapewniać równoważny stopień zabezpieczenia.
- 3.22 Próby materiałów wyjściowych powinny być w zasadzie pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, powinno odbywać się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia lub zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 3.23 Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone powinny być przechowywane w oddzielonych miejscach.
- 3.24 Materiały lub produkty o silnym działaniu powinny być przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.
- 3.25 Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na krytyczne znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych, muszą być szczególnie zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.

***Pomieszczenia Kontroli Jakości***

- 3.26 Laboratoria Kontroli Jakości powinny być zwykle oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku laboratoriów do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych, które to pomieszczenia dodatkowo muszą być oddzielone od siebie.
- 3.27 Laboratoria kontrolne powinny być zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Powinny być wystarczająco duże, aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych. Powinno znajdować się w nich odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.
- 3.28 W razie potrzeby muszą być wydzielone osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiem, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią, itp.
- 3.29 W laboratoriach, w których są prowadzone prace ze szczególnymi substancjami, takimi jak próby materiałów biologicznych lub radioaktywnych, muszą być spełnione specjalne wymagania.

***Pomieszczenia pomocnicze***

- 3.30 Pomieszczenia przeznaczone do wypoczynku i spożywania posiłków powinny być oddzielone od innych pomieszczeń.
- 3.31 Przebieralnie, umywalnie i toalety powinny być łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie powinny mieć bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.
- 3.32 Warsztaty konserwacyjne powinny być, na ile to możliwe oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, należy je trzymać w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.
- 3.33 Zwierzętarnie powinny być dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, powinny mieć osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.

**URZĄDZENIA**

- 3.34 Urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.
- 3.35 Naprawy i prace konserwacyjne nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktów.
- 3.36 Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Powinny one być czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.
- 3.37 Sprzęt do mycia i czyszczenia powinien być tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.
- 3.38 Urządzenia powinny być zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały żadnego ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.
- 3.39 Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać żadnego zagrożenia dla produktów. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.
- 3.40 Do wykonania czynności produkcyjnych i kontrolnych powinny być używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.
- 3.41 Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli powinny być kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych odstępach czasu. Powinny być przechowywane odpowiednie zapisy dotyczące tych czynności.
- 3.42 Rurociągi trwale połączone powinny być wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, gdy ma to zastosowanie, z zaznaczeniem kierunku przepływu.
- 3.43 Rurociągi z wodą destylowaną i dejonizowaną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne powinny być sanityzowane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych i środki jakie muszą być podjęte w przypadku ich przekroczenia.
- 3.44 Urządzenia niesprawne powinny być, jeśli to możliwe, usunięte z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości, albo przynajmniej wyraźnie oznakowane jako niesprawne.

**ROZDZIAŁ 4 DOKUMENTACJA<sup>33)</sup>****Reguła**

Dobra dokumentacja jest zasadniczym elementem Systemu Zapewnienia Jakości. Wytwórca powinien zdefiniować w Systemie Zarządzania Jakością rodzaje stosowanych dokumentów i nośników. Dokumentacja może być prowadzona w różnych formach, w tym w formie papierowej, elektronicznej lub fotograficznej.

System dokumentacji musi być wykorzystany głównie celem ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mają wpływ na wszystkie aspekty jakości produktów leczniczych. System Zarządzania Jakością powinien zawierać wystarczająco szczegółowy instruktaż ułatwiający pełne zrozumienie wymagań oraz zapewnić szczegółową rejestrację różnych procesów i ocenę wszelkich obserwacji tak, aby w każdym momencie stosowanie wymagań mogło być udowodnione.

Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji stosowane do zarządzania i rejestrowania spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania: instrukcje (zalecenia, wymagania) i zapisy (raporty).

Poszczególne typy dokumentów muszą być sporządzone w sposób niebudzący wątpliwości.

Muszą być wdrożone kontrole w celu zapewnienia dokładności, integralności, dostępności i czytelności dokumentów. Dokumenty specyfikujące muszą być wolne od błędów i opracowane na piśmie.

Termin „na piśmie” oznacza dane zarejestrowane lub udokumentowane na nośniku, z którego dane te mogą być przedstawione personelowi w czytelnej formie.

**Wymagane dokumenty dotyczące spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (wg rodzaju)****Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności**

dokument opisujący działania wytwórcy lub importera związane z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

<sup>33)</sup> Rozdział w brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

### **Rodzaje instrukcji (zalecenia lub wymagania)**

**Specyfikacje** opisują szczegółowo wymagania, którym muszą odpowiadać produkty lecznicze albo materiały używane lub otrzymywane w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

#### **Przepisy wytwarzania, instrukcje przetwarzania i pakowania oraz instrukcje badań**

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

Kontrola wewnątrzprocesowa i kontrola procesu w czasie rzeczywistym (PAT), które są stosowane w procesie, powinny być określone wraz z kryteriami akceptacji.

**Procedury:** (Standardowe Procedury Operacyjne, SOP) określają sposób wykonywania danych operacji.

**Protokoły:** przedstawiają instrukcje i zapisy wykonania danych operacji.

**Umowy kontraktowe:** uzgodnione umowy pomiędzy wytwórcą lub importerem a wykonawcą.

### **Rodzaje zapisów/raportów**

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

**Certyfikaty analityczne:** przedstawiają podsumowanie wyników badań próbek produktów leczniczych lub materiałów<sup>34)</sup> wraz z oceną zgodności z określoną specyfikacją.

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

### **Opracowywanie i nadzór nad dokumentacją:**

4.1 Wszystkie rodzaje dokumentów powinny być zdefiniowane i przestrzegane. Wymagania odnoszą się również do wszelkich typów nośników dokumentów.

Kompleksowe systemy muszą być zrozumiałe, dobrze udokumentowane, zatwierdzone i odpowiednio kontrolowane.

Wiele dokumentów (instrukcje lub zapisy) może istnieć w postaci hybrydowej, tzn. niektóre elementy jako elektroniczne oraz inne w formie papierowej. Niezbędne jest, aby zależności i narzędzia kontroli głównych dokumentów, kopii, przetwarzanych danych oraz zapisów były określone dla obu systemów, hybrydowego i jednorodnego.

Odpowiednie środki kontroli dokumentów elektronicznych, jak szablony, formularze i główne dokumenty, powinny zostać wdrożone. Odpowiednie środki kontroli powinny być wprowadzone w celu zapewnienia integralności zapisu w okresie archiwizacji.

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

4.3 Wszystkie rodzaje instrukcji powinny być zatwierdzone, podpisane i datowane przez właściwe osoby uprawnione i powinny mieć treść pozbawioną dwuznaczności oraz być identyfikowalne. Data wejścia w życie instrukcji powinna zostać określona.

4.4 Wszystkie rodzaje instrukcji powinny mieć uporządkowany układ i być łatwe do sprawdzania. Styl i język dokumentów powinny być właściwe do ich przeznaczenia.

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

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

<sup>34)</sup> Alternatywnie certyfikacja może opierać się w całości lub w częściach na kontroli procesu w czasie rzeczywistym (podsumowań i raportów odchyień) dla serii związanej z kontrolą serii w czasie rzeczywistym (PAT), parametry i pomiary jak w zatwierdzonej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.



**Dobra Praktyka Dokumentowania**

- 4.7 Ręcznie wpisywane dane powinny być wyraźne, czytelne, niemożliwe do usunięcia.
- 4.8 Zapisy powinny być dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności w taki sposób, aby wszystkie ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia.
- 4.9 Każda zmiana zapisu w dokumencie powinna być podpisana i datowana; sposób wprowadzenia zmiany powinien umożliwiać odczytanie pierwotnej informacji. Należy wpisać powód wprowadzenia zmiany, jeżeli jest to celowe.

**Archiwizacja dokumentów**

- 4.10 Powinien być wyraźnie zdefiniowany związek zapisu z czynnością produkcyjną oraz miejscem, w którym dany zapis się znajduje. Wytwórca powinien zapewnić bezpieczny system kontroli gwarantujący spójność i wiarygodność zapisu przez cały okres archiwizacji, jeżeli istnieje taka konieczność.
- 4.11 Specyficzne wymagania stosowane są do dokumentacji serii, która musi być przechowywana przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy. Dla badanych produktów leczniczych dokumentacja serii musi być przechowywana co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym powyższa seria została zastosowana. Powyższe nie dotyczy innych typów produktów leczniczych (np. produktów leczniczych terapii zaawansowanej), dla których przepisy odrębne przewidują inny okres archiwizacji dokumentów.
- 4.12 Dla innych typów dokumentacji okres archiwizacji będzie zależny od rodzaju działalności, dla której będzie ona niezbędna. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnosząca się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, powinna być przechowywana w okresie, na jaki pozwolenie zostało wydane. Uzasadnione może być rozważenie wycofania pewnej dokumentacji (np. surowe dane dotyczące raportów walidacji lub raportów badań stabilności), gdy dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Takie wycofanie powinno być udokumentowane i ujęte w wymaganiach odnośnie do przechowywania dokumentacji serii; na przykład w przypadku danych z walidacji procesu powiązane surowe dane powinny być przechowywane co najmniej dla wszystkich zwolnionych serii w ramach danego cyklu walidacji.

Punkty 4.13–4.21 zawierają przykłady wymaganych dokumentów. System Zarządzania Jakością powinien opisywać wszystkie dokumenty wymagane w celu zapewnienia jakości produktu leczniczego i bezpieczeństwa pacjenta.

**Specyfikacje**

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

**Specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych**

- 4.14 Specyfikacje materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich i zadrutowanych materiałów opakowaniowych powinny, jeżeli ma to zastosowanie, zawierać lub odsyłać do dokumentów zawierających:
- 1) opis materiałów zawierający:
    - a) ustaloną nazwę oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny,
    - b) odwołanie do monografii w farmakopei (jeżeli istnieje),
    - c) wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeżeli uzasadnione, oryginalnego producenta materiału,
    - d) wzory materiałów zadrutowanych;
  - 2) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań;
  - 3) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
  - 4) warunki przechowywania i środki ostrożności;
  - 5) maksymalny czas przechowywania przed ponownym badaniem.

**Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem**

- 4.15 Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem powinny być dostępne dla krytycznych etapów lub gdy są kupowane lub wysyłane. Odpowiednio specyfikacje te powinny być analogiczne do specyfikacji materiałów wyjściowych lub produktów końcowych.

### **Specyfikacje produktów końcowych**

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

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

### **Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania**

Zatwierdzone pisemne przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania powinny istnieć dla każdego produktu i każdej wytwarzanej wielkości serii.

4.17 Przepisy wytwarzania powinny zawierać:

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

4.18 Instrukcje wytwarzania powinny zawierać:

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

### **Instrukcje pakowania**

4.19 Konieczne jest posiadanie zatwierdzonych instrukcji pakowania każdego produktu, dla każdej wielkości i typu opakowania. Powinny one zawierać następujące informacje (bądź odnośnik do dokumentów z nimi związanych):

- 1) nazwę produktu, wraz z numerem serii produktu luzem i produktu gotowego;
- 2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc – jeżeli została określona;
- 3) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
- 4) kompletną listę wszystkich materiałów opakowaniowych potrzebnych do zapakowania serii produktu leczniczego o normalnej wielkości, zawierającą ilości, wielkości i typy materiałów oraz ich kody identyfikacyjne lub odnośniki do numerów odpowiednich specyfikacji każdego materiału opakowaniowego;
- 5) wzory lub kopie odpowiednich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i ich próbki wskazujące, gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu leczniczego, jeżeli dotyczy;

- 6) sprawdzenie, czy sprzęt i stanowiska pracy są wolne od poprzednich produktów, dokumentów lub materiałów niewymaganych dla planowanych czynności związanych z pakowaniem (czystość linii) oraz czy urządzenia są czyste i odpowiednie do użycia;
- 7) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
- 8) opis operacji pakowania z uwzględnieniem wszystkich ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
- 9) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

#### **Zapisy wytwarzania serii**

4.20 Zapisy wytwarzania serii powinny być przechowywane dla każdej wyprodukowanej serii i być oparte na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania.

Zapisy wytwarzania serii powinny zawierać następujące informacje:

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

**Uwaga:** W przypadku gdy zatwierdzony proces jest stale monitorowany i kontrolowany, automatycznie generowane raporty mogą być ograniczone do podsumowań oraz raportów z odchyłeń lub wyników poza specyfikacją (OOS).

#### **Zapisy pakowania serii**

4.21 Zapisy pakowania serii powinny być sporządzane dla każdej wytworzonej serii lub jej części i powinny być oparte na odpowiednich częściach instrukcji pakowania.

Zapisy pakowania serii powinny zawierać następujące informacje:

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

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

### **Procedury i zapisy**

#### **Odbiór materiałów**

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

4.23 Zapisy dotyczące odbioru powinny zawierać:

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

4.24 Konieczne jest posiadanie pisemnych procedur dotyczących stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów, w zależności od potrzeb.

#### **Pobieranie prób**

4.25 Konieczne jest posiadanie pisemnych procedur pobierania prób zawierających metody oraz używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, które mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości.

#### **Badania**

4.26 Konieczne jest posiadanie pisemnych procedur badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujących metody i używany sprzęt. Wykonane testy powinny być udokumentowane.

#### **Inne**

4.27 Powinny istnieć pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym szczególnie zwalniania produktów końcowych do obrotu przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z wymaganiami art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Wszystkie zapisy powinny być dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej. System powinien niezwłocznie identyfikować odchylenia i każdą zmianę danych krytycznych.

4.28 Muszą być prowadzone i przechowywane rejestry dystrybucji każdej serii produktu leczniczego w celu wycofania serii z obrotu w razie takiej konieczności.

4.29 Konieczne jest posiadanie pisemnych programów, procedur, protokołów, raportów oraz powiązanych zapisów podjętych działań lub wniosków końcowych, jeżeli stosowne, w następujących zakresach:

- 1) walidacji i kwalifikacji procesów, wyposażenia i systemów;
- 2) montażu i kalibracji urządzeń;
- 3) transferu technologii;
- 4) konserwacji, czyszczenia i odkażania;
- 5) zagadnień dotyczących personelu, w tym listy wzorów podpisów, szkolenia w zakresie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zagadnień technicznych, odzieży ochronnej i higieny oraz weryfikacji skuteczności przeprowadzonych szkoleń;

- 6) monitoringu środowiska;
- 7) zwalczania szkodników;
- 8) reklamacji;
- 9) wycofania z obrotu;
- 10) zwrotów;
- 11) kontroli zmian;
- 12) postępowania wyjaśniającego w zakresie odchyień i niezgodności;
- 13) audytów wewnętrznych w zakresie jakości/postępowania zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
- 14) podsumowań zapisów, jeżeli stosowne (np. przegląd jakości produktu);
- 15) audytów u dostawców.

4.30 Powinny być dostępne jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.

4.31 Powinny być prowadzone dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej, wyposażenia produkcyjnego oraz obszarów, w których odbywają się procesy produkcyjne. Zapisy dotyczące każdego używanego obszaru, urządzenia/metody, kalibracji, konserwacji, czyszczenia lub naprawy powinny być dokonywane w porządku chronologicznym i powinny być datowane oraz podpisane przez personel wykonujący te czynności.

4.32 Powinien być prowadzony spis dokumentów Systemu Zarządzania Jakością.

## **ROZDZIAŁ 5 PRODUKCJA**

### **Reguła**

Operacje produkcyjne muszą być wykonywane zgodnie z jasno ustalonymi procedurami; muszą one być zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, aby uzyskane produkty miały wymaganą jakość i aby zachować zgodność z zezwoleniem na wytwarzanie i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

### **WYMAGANIA OGÓLNE**

- 5.1 Produkcja powinna być wykonywana i nadzorowana przez osoby kompetentne.
- 5.2 Wszystkie operacje dotyczące materiałów i produktów takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydzielanie do produkcji, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja powinny odbywać się zgodnie z istniejącymi pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, powinny być dokumentowane.
- 5.3 Wszystkie przychodzące materiały powinny być sprawdzane, w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki powinny być czyszczone jeżeli to konieczne i zaopatrywane w etykiety z odpowiednimi danymi.
- 5.4 Uszkodzenia pojemników lub inne problemy mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów powinny być zbadane i zapisane a sprawozdanie przekazane do Działu Kontroli Jakości.
- 5.5 Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe powinny być natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub dystrybucji.
- 5.6 Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem, powinny być przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.
- 5.7 Wszystkie materiały i produkty powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach, wskazanych przez Wytwórcę, w sposób uporządkowany, umożliwiający rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.
- 5.8 Kontrola wydajności i bilans ilościowy powinny być prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyień przekraczających dopuszczalne granice.
- 5.9 Operacje z użyciem różnych produktów nie powinny być wykonywane jednocześnie lub kolejno po sobie w tych samych pomieszczeniach chyba, że nie istnieje ryzyko pomieszania produktów bądź zanieczyszczeń krzyżowych.
- 5.10 Na każdym etapie wytwarzania produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.

- 5.11 W czasie pracy z materiałami lub produktami suchymi, należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.
- 5.12 Podczas procesu wytwarzania, wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia powinny być opatrzone etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy jeżeli ma to zastosowanie oraz numeru serii. Jeśli jest to możliwe należy także określić etap produkcji.
- 5.13 Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne, jednoznaczne i mieć określony format, ustalony przez wytwórcę. Dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste i tym podobne) jest często pomocne.
- 5.14 Należy przeprowadzać kontrole potwierdzające, że rurociągi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.
- 5.15 Należy unikać, na ile jest to możliwe, odstępstw od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakieś odstępstwo, powinno ono być pisemnie zatwierdzone przez osobę kompetentną oraz przy udziale Działu Kontroli Jakości, jeśli to niezbędne.
- 5.16 Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być zastrzeżony dla pracowników upoważnionych.
- 5.17 Należy unikać produkcji produktów innych niż lecznicze w pomieszczeniach i w urządzeniach przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych.

#### **Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym w produkcji**

- 5.18 Nie wolno dopuścić do zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i produktów innymi materiałami i produktami. Ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego powstaje w sytuacji niekontrolowanego wydostawania się pyłów, gazów, par, aerozoli lub organizmów z przetwarzanych materiałów i produktów oraz z pozostałości zalegających na urządzeniach i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zależy od rodzaju zanieczyszczeń i produktu narażonego na zanieczyszczenie. Do najbardziej niebezpiecznych zanieczyszczeń należą materiały silnie uczulające, preparaty biologiczne zawierające żywe organizmy, niektóre hormony, związki cytotoksyczne oraz inne materiały silnie działające. Obecność zanieczyszczeń ma największe znaczenie w przypadku produktów podawanych w formie iniekcji, bądź w dużych dawkach i/lub długotrwale.
- 5.19 Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym, stosując odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne, w szczególności:
- a. prowadzenie produkcji w oddzielnych pomieszczeniach (wymagane zwłaszcza dla produktów takich jak: penicyliny, żywe szczepionki, żywe preparaty bakteryjne i niektóre preparaty biologiczne) lub stosowanie metody kampanijnej (rozdzielenie w czasie) połączone z odpowiednim czyszczeniem;
  - b. stosowanie odpowiednich śluz i wyciągów powietrznych;
  - c. zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia powodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieuzdatnionego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
  - d. pozostawianie odzieży roboczej w pomieszczeniach, gdzie przetwarzane są produkty szczególnie zagrożone zanieczyszczeniem krzyżowym;
  - e. stosowanie procedur czyszczenia i odkażania o sprawdzonej skuteczności, gdyż nieskutecznie czyszczone urządzenia są częstym źródłem zanieczyszczeń krzyżowych;
  - f. stosowanie zamkniętych systemów produkcyjnych;
  - g. wykrywanie pozostałości i oznaczanie urządzeń etykietami statusu pozwalającymi stwierdzić, czy urządzenie jest, czy nie jest oczyszczone;
- 5.20 Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

#### **Walidacja**

- 5.21 Badania walidacyjne powinny umacniać zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania i być prowadzone zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski powinny być zapisywane.

- 5.22 Podczas wdrażania nowego przepisu wytwarzania lub nowej metody wytwarzania powinny być podjęte kroki mające na celu wykazanie ich przydatności do rutynowego prowadzenia procesu. Należy udowodnić, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.
- 5.23 Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania, łącznie ze wszystkimi zmianami, dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą naruszyć jakość produktu i/lub powtarzalność procesu muszą podlegać walidacji.
- 5.24 Procesy i procedury powinny być okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiągnięcie zamierzonych rezultatów.

### **Materiały wyjściowe**

- 5.25 Zakup materiałów wyjściowych jest ważną operacją, w którą powinni być zaangażowani pracownicy posiadający szczegółową i dogłębną wiedzę o dostawcach.
- 5.26 Materiały wyjściowe powinny być kupowane wyłącznie od zatwierdzonych dostawców wymienionych w odpowiednich specyfikacjach, a jeśli to możliwe, bezpośrednio od producenta. Zalecane jest omówienie z dostawcami specyfikacji, ustalonych przez wytwórcę dla materiałów wyjściowych. Wskazane jest przedyskutowanie przez wytwórcę i dostawcę wszystkich aspektów dotyczących produkcji i kontroli materiałów wyjściowych, łącznie ze sposobami ich traktowania, etykietowania, pakowania, jak również z procedurami reklamacji i odrzucania.
- 5.27 Przy każdej dostawie należy sprawdzać czy opakowanie i plomby pojemników nie zostały naruszone oraz czy dokument dostawy jest zgodny z etykietami dostawcy.
- 5.28 Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria musi być oddzielnie traktowana przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu.
- 5.29 Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych muszą być odpowiednio oznakowane (patrz Rozdział 5, pkt 5.13). Etykiety powinny zawierać co najmniej następujące informacje:
- ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
  - numer serii nadany przy odbiorze;
  - status danego materiału (na przykład: w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
  - jeśli jest to potrzebne termin ważności lub termin ponownego badania.

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

- 5.30 Powinny istnieć odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości każdego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki z materiałem luzem, z których pobrano próby powinny być oznakowane (patrz Rozdział 6, punkt 6.13).
- 5.31 Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez Dział Kontroli Jakości, w okresie ich ważności.
- 5.32 Materiały wyjściowe powinny być wydzielane (odmierzone) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie wydzielone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.
- 5.33 Każdy z wydzielanych (odmierzonych) materiałów i jego masa lub objętość powinny być niezależnie sprawdzone, a wynik tej kontroli powinien być zapisany.
- 5.34 Materiały wydzielone (odmierzone) do produkcji jednej serii powinny być przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.

### **Operacje przetwarzania: produkty pośrednie i produkty luzem**

- 5.35 Przed rozpoczęciem każdej operacji należy zapewnić, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów nie wymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.
- 5.36 Produkty pośrednie oraz produkty luzem powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach.

- 5.37 Krytyczne procesy powinny być zwalidowane (patrz „Walidacja” w niniejszym rozdziale).
- 5.38 Powinny być przeprowadzone i rejestrowane niezbędne kontrole procesu i środowiska.
- 5.39 Każde istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności powinno być rejestrowane i badane.

### **Materiały opakowaniowe**

- 5.40 Zakup, sposób postępowania i kontrola bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych powinny odbywać się w sposób podobny do postępowania z materiałami wyjściowymi.
- 5.41 Szczególną uwagę należy zwrócić na materiały opakowaniowe drukowane. Powinny one być przechowywane w odpowiednio bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osób nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem, powinny być przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszania. Materiały opakowaniowe powinny być wydawane tylko przez pracowników upoważnionych, według zatwierdzonych procedur.
- 5.42 Każda dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych powinna otrzymać specjalny numer lub znak identyfikacyjny.
- 5.43 Przeteterminowane lub zdezaktualizowane materiały opakowaniowe bezpośrednie lub drukowane powinny być zniszczone, a fakt ten udokumentowany.

### **Operacje pakowania**

- 5.44 Ustalając plan operacji pakowania należy zwrócić szczególną uwagę na zmniejszenie do minimum ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszania lub zamiany. Różne produkty nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, chyba że istnieje fizyczne wydzielenie przestrzeni.
- 5.45 Przed rozpoczęciem pakowania, należy zapewnić, że obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii powinno odbywać się według odpowiedniej listy kontrolnej.
- 5.46 Wszystkie stanowiska lub linie pakowania powinny być oznakowane nazwą produktu i numerem pakowanej serii.
- 5.47 Wszystkie produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, powinny być podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.
- 5.48 Pojemniki przeznaczone do napełniania powinny być czyste. Należy zwracać szczególną uwagę na unikanie i usuwanie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak fragmenty szkła lub metalu.
- 5.49 Etykietowanie powinno zwykle następować tak szybko jak to możliwe po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, powinno się zastosować odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszczeniem lub błędnym etykietowaniem produktów.
- 5.50 Prawidłowość każdej operacji znakowania (numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania powinna być sprawdzona i udokumentowana. Należy zwrócić szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które powinno być sprawdzane w regularnych odstępach czasu.
- 5.51 Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.
- 5.52 Należy kontrolować czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.
- 5.53 Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych powinny być wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.
- 5.54 Kontrola produktów na linii podczas pakowania powinna obejmować sprawdzanie co najmniej:
- a) ogólnego wyglądu opakowań;
  - b) kompletności opakowań;
  - c) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;



- d) prawidłowości nadruków;
- e) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.

Próby pobrane z linii pakowania nie powinny być ponownie dołączane do serii.

- 5.55 Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie, mogą być dołączane do serii dopiero po specjalnej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Należy przechowywać szczegółowy zapis takiej operacji.
- 5.56 Każda istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych, a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu powinna być dokładnie wyjaśniona i rozliczona, w sposób zadowalający przed zwolnieniem produktu do obrotu.
- 5.57 Po zakończeniu pakowania, wszystkie niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii powinny zostać zniszczone, a fakt ten zapisany. Przy zwracaniu do magazynu materiałów zadrukowanych nieoznakowanych numerem serii, należy postępować zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

### **Produkty końcowe**

- 5.58 Produkty końcowe powinny być poddane kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, na warunkach ustalonych przez wytwórcę.
- 5.59 Ocena produktów końcowych oraz dokumentacja, niezbędna do zwolnienia produktu do obrotu jest opisana w rozdziale 6 (Kontrola Jakości).
- 5.60 Produkty końcowe zwolnione do obrotu powinny być przechowywane jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

### **Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone**

- 5.61 Materiały i produkty odrzucone powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie, w wyznaczonych obszarach. Powinny być one albo zwrócone dostawcy albo, jeśli to wskazane, przerobione lub zniszczone. Każde z powyższych działań musi być zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.
- 5.62 Przerabianie produktów odrzuconych powinno być stosowane wyjątkowo. Przerabianie jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Należy przechowywać zapis przypadków przerabiania produktów.
- 5.63 Odzyskiwanie całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe poprzez wprowadzanie ich do serii tego samego produktu na określonym etapie wytwarzania powinno być wcześniej zatwierdzone. Odzyskiwanie produktu musi być prowadzone zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Fakt odzyskania produktów musi być udokumentowany.
- 5.64 Dział Kontroli Jakości powinien rozważyć potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania każdego przerabianego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.
- 5.65 Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, powinny zostać zniszczone z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie zadowalająca; wówczas można rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po krytycznej ocenie przez Dział Kontroli Jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena powinna uwzględniać charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu, nie powinien być on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, jednakże dopuszcza się możliwość odzyskania substancji czynnej w podstawowym procesie chemicznego przerabiania. Każda podjęta decyzja powinna zostać odpowiednio udokumentowana.

## **ROZDZIAŁ 6 KONTROLA JAKOŚCI**

### **Reguła**

Kontrola Jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania zapewniające, że wszystkie niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako zadowalająca.

Kontrola Jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje dotyczące jakości produktu.

Niezależność Kontroli Jakości od Produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań Kontroli Jakości (patrz też Rozdział 1).

## **WYMAGANIA OGÓLNE**

6.1 Każdy Wytwórca powinien posiadać Dział Kontroli Jakości, który musi być niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu dysponującą jednym lub kilkoma laboratoriami kontrolnymi. Dział Kontroli Jakości musi dysponować odpowiednimi środkami umożliwiającymi efektywne i rzetelne przeprowadzanie działań.

6.2 Zasadnicze obowiązki Kierownika Kontroli Jakości są scharakteryzowane w Rozdziale 2. Do zadań Działu Kontroli Jakości należy także opracowywanie, walidacja i wdrażanie wszystkich procedur kontroli jakości, przechowywanie prób archiwalnych materiałów i produktów, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników z próbami zawierających materiały i produkty, monitorowanie stabilności produktów, uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów.

Wszystkie czynności powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i jeśli to konieczne udokumentowane.

6.3 Ocena produktu końcowego powinna obejmować wszystkie istotne czynniki takie jak: warunki produkcji, wyniki kontroli procesu, przegląd dokumentacji wytwarzania (w tym pakowania), sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.

6.4 Pracownicy Kontroli Jakości powinni mieć wstęp do pomieszczeń produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia działań wyjaśniających.

## **DOBRA PRAKTYKA LABORATORYJNA KONTROLI JAKOŚCI**

6.5 Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów kontrolnych powinny spełniać ogólne i specjalne wymagania dotyczące obszarów Kontroli Jakości opisane w Rozdziale 3.

6.6 Pracownicy, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontrolnych powinny być odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwarzania. Korzystanie z laboratoriów kontrolnych zewnętrznych spoza wytwórni, z uwzględnieniem zasad podanych w rozdziale 7 – „Wytwarzanie i analizy na zlecenie”, jest dopuszczalne w szczególnych przypadkach, ale należy to zapisać w dokumentacji Kontroli Jakości.

### ***Dokumentacja***

6.7 Dokumentacja laboratoryjna musi być zgodna z zasadami podanymi w Rozdziale 4. Znaczna część tej dokumentacji dotyczy Kontroli Jakości i następujące jej elementy powinny być łatwo dostępne dla Działu Kontroli Jakości:

- specyfikacje;
- procedury pobierania prób;
- procedury i zapisy badań (łącznie z analitycznymi kartami pracy lub dziennikami laboratoryjnymi);
- raporty lub świadectwa analityczne;
- dane dotyczące monitorowania środowiska, o ile są wymagane;
- raporty walidacji metod badania, o ile są wymagane;
- procedury i protokoły kalibracji urządzeń pomiarowych i konserwacji sprzętu.

6.8 Wszystkie dokumenty Kontroli Jakości, związane z raportem serii powinny być przechowywane przez rok po upływie terminu ważności danej serii i co najmniej przez pięć lat po zwolnieniu serii przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z wymaganiami art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne i art. 51 dyrektywy 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, s. 67–128).

6.9 Dla niektórych rodzajów danych (wyników badań analitycznych, wydajności, kontroli środowiska, i tym podobne) zaleca się przechowywanie dokumentów w sposób pozwalający na analizę i ocenę trendów.

6.10 Inne oryginalne dokumenty, takie jak dzienniki lub sprawozdania laboratoryjne powinny być przechowywane i łatwo dostępne jako informacje uzupełniające raport serii.

**Pobieranie prób**

- 6.11 Pobieranie prób powinno odbywać się według zatwierdzonych pisemnych procedur, które opisują:
- metodę pobierania prób;
  - rodzaj stosowanego sprzętu;
  - wielkość próby, która ma być pobrana;
  - instrukcje dotyczące sposobu podziału pobranej próby;
  - rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobiera się próby;
  - sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
  - specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
  - warunki przechowywania;
  - instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.
- 6.12 Próby archiwalne powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z której zostały pobrane. Mogą być też pobierane próby w celu kontroli przebiegu ważnych etapów procesu (np. na początku lub końcu procesu).
- 6.13 Pojemniki z próbami powinny być oznaczone etykietami zawierającymi informacje dotyczące zawartości, numeru serii, daty pobrania próby oraz informacje dotyczące pojemników, z których pobrano próby.
- 6.14 Dalsze wskazówki dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych zostały zawarte w Aneksie 19.

**Badania**

- 6.15 Metody analityczne powinny być zwalidowane. Wszystkie wykonywane badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.
- 6.16 Uzyskiwane wyniki powinny być zapisywane i sprawdzane w celu upewnienia się co do ich zgodności między sobą. Wszystkie obliczenia powinny być krytycznie oceniane.
- 6.17 Przeprowadzane badania powinny być zapisane, a zapis powinien zawierać co najmniej następujące dane:
- a) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
  - b) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
  - c) odsyłacze do odpowiednich specyfikacji i procedur wykonywania badań;
  - d) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odsyłacze do świadectw analitycznych;
  - e) daty przeprowadzanych badań;
  - f) inicjały osób, które wykonywały badania;
  - g) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;
  - h) jednoznaczne oświadczenie o zwolnieniu lub odrzuceniu (bądź innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej.
- 6.18 Wszystkie kontrole procesu, także wykonywane w pomieszczeniach produkcyjnych i przez pracowników zatrudnionych przy produkcji muszą być wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez Dział Kontroli Jakości. Wyniki wszystkich badań należy zapisywać.
- 6.19 Należy zwrócić szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, szkła miarowego, roztworów, wzorców i pożywek hodowlanych. Powinny one być przygotowywane zgodnie z pisemnymi procedurami.
- 6.20 Odczynniki laboratoryjne przeznaczone do długoterminowego stosowania powinny być oznaczone datą przygotowania i podpisem osoby, która je przygotowała. Data ważności i specjalne warunki przechowywania odczynników nietrwałych i pożywek hodowlanych powinny być wyszczególnione na etykiecie.
- Dla roztworów mianowanych, powinna być dodatkowo podana ostatnia data wzorcowania i określone miano.
- 6.21 Jeśli to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań kontrolnych (odczynniki lub wzorce) powinna znajdować się data ich przyjęcia (dostawy) oraz wskazówki dotyczące stosowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.

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

#### ***Program ciągłego badania stabilności***

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

6.24 Celem programu ciągłego monitorowania stabilności jest monitorowanie produktu w ciągu jego okresu ważności oraz określenie, że produkt pozostaje i można oczekiwać, że będzie pozostawał w zgodzie ze specyfikacją, jeżeli jest przechowywany w warunkach określonych na etykiecie.

6.25 Powyższe odnosi się głównie do produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale należy wziąć pod uwagę włączenie do programu także produkt luzem. Na przykład, kiedy produkt luzem jest magazynowany przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania, należy ocenić i przebadać wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego w warunkach otoczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania, aczkolwiek, tam, gdzie jest to istotne, należy monitorować stabilność produktu po rekonstytucji.

6.26 Program ciągłego monitorowania stabilności powinien być opisany w pisemnych protokołach, zgodnie z zasadami ogólnymi zawartymi w Rozdziale 4, a wyniki należy zapisywać w formie raportu. Sprzęt używany do programu ciągłego monitorowania stabilności (między innymi komory stabilności), powinien być kwalifikowany i utrzymywany zgodnie z zasadami ogólnymi opisanymi w Rozdziale 3 i Anekssem 15.

6.27 Protokół programu ciągłego badania stabilności powinien wykraczać poza okres ważności produktu i powinien zawierać, co najmniej następujące parametry:

- liczbę serii dla każdej mocy i różnych wielkości serii, jeżeli ma to zastosowanie,
- odpowiednie fizyczne, chemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne metody badań,
- kryteria akceptacji,
- odsyłacze do metod badań,
- opis systemu zamykania pojemników,
- okresy pomiędzy badaniami (punkty czasowe),
- opis warunków przechowywania (powinny zostać zastosowane standaryzowane warunki ICH dla badań długookresowych, zgodne z opisanymi na etykiecie),
- mające zastosowanie inne parametry, specyficzne dla produktu.

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

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

6.30 W szczególnych sytuacjach, dodatkowe serie powinny zostać włączone do programu ciągłego monitorowania stabilności. Na przykład, ciągłe badanie stabilności powinno być prowadzone po każdej znaczącej zmianie lub znaczącym odchyleniu od procesu czy opakowania. Powinna zostać wzięta pod uwagę możliwość włączenia do programu serii które podlegały operacji przerobu, przetworzenia lub odzysku.

- 6.31 Należy udostępniać wyniki ciągłego badania stabilności personelowi kluczowemu, a w szczególności Osobie Wykwalifikowanej. W przypadku prowadzenia ciągłego badania stabilności w innym miejscu wytwarzania niż w tym, gdzie się wytwarza produkt luzem lub produkt końcowy, należy zawrzeć pisemną umowę pomiędzy stronami. Wyniki ciągłego badania stabilności powinny być dostępne w miejscu wytwarzania w celu weryfikacji przez organy kompetentne.
- 6.32 Powinny być oceniane wyniki poza specyfikacją lub znaczące, nietypowe trendy. Każdy potwierdzony wynik poza specyfikacją lub znaczący, negatywny trend powinien zostać zgłoszony do odpowiednich, kompetentnych organów. Powinien zostać rozważony możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie, zgodnie z zapisami w Rozdziale 8 części I niniejszego Załącznika oraz zgodnie z konsultacjami z organem kompetentnym.
- 6.33 Należy zapisywać i przechowywać podsumowanie zebranych danych, łącznie z wnioskami wewnętrznymi dotyczącymi programu. Takie podsumowanie powinno być przedmiotem okresowych przeglądów.

## ROZDZIAŁ 7 WYTWARZANIE I ANALIZY NA ZLECENIE

### Reguła

Wytwarzanie i analizy na zlecenie muszą być prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt lub usługa o nieodpowiedniej jakości. Musi istnieć pisemna umowa pomiędzy Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą, jednoznacznie określająca obowiązki każdej ze stron oraz sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana, odpowiedzialna za zwolnienie każdej serii produktu do obrotu wykonuje zadania związane z jej odpowiedzialnością.

### Uwaga:

*Rozdział niniejszy dotyczy odpowiedzialności wytwórców wobec uprawnionych władz państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym do wydawania dokumentów dopuszczających produkty lecznicze do obrotu i zezwoleń na wytwarzanie. Nie odnoszą się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych. To jest przedmiotem innych regulacji prawa wspólnotowego i krajowego.*

### Wymagania ogólne

- 7.1 Pisemna umowa dotycząca wytwarzania lub analiz objętych zleceniem powinna również określać uzgodnienia techniczne związane z tymi działaniami.
- 7.2 Wszystkie ustalenia wytwarzania i analiz na zlecenie łącznie ze wszystkimi proponowanymi zmianami uzgodnień technicznych lub innych powinny być zgodne z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu.

### Zleceniodawca

- 7.3 Zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę kompetencji Zleceniobiorcy do prawidłowego wykonania zleconej pracy i za zapewnienie w odpowiednio sformułowanej umowie, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania omówione w tym przewodniku będą przestrzegane.
- 7.4 Zleceniodawca powinien dostarczyć Zleceniobiorcy wszystkie informacje niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia zleconych prac. Prace muszą przebiegać zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz z innymi wymaganiami zawartymi w obowiązujących przepisach prawa. Zleceniodawca powinien się upewnić, że Zleceniobiorca jest świadomy wszelkich problemów związanych z produktem lub wykonywaną w związku z nim pracą, mogących stwarzać u Zleceniobiorcy zagrożenie dla pomieszczeń, urządzeń, pracowników, innych materiałów lub innych produktów.
- 7.5 Zleceniodawca powinien upewnić się, że wszystkie wytworzone produkty i dostarczane mu przez Zleceniobiorcę materiały są zgodne ze specyfikacjami oraz, że produkty zostały zwolnione przez Osobę Wykwalifikowaną.

### Zleceniobiorca

- 7.6 Zleceniobiorca musi posiadać odpowiednie pomieszczenia i urządzenia, wiedzę i doświadczenie a także dysponować kompetentnymi pracownikami, aby w sposób zadowalający wykonać pracę zleconą przez Zleceniodawcę. Wytwarzanie na zlecenie może być podjęte wyłącznie przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych.
- 7.7 Zleceniobiorca powinien upewnić się, że wszystkie produkty i dostarczane materiały są odpowiednie do swojego przeznaczenia.

- 7.8 Zleceniobiorca nie może przekazywać stronie trzeciej żadnej pracy powierzonej mu w ramach zawartej umowy bez uprzedniej oceny i akceptacji nowych ustaleń przez Zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy Zleceniobiorcą i stroną trzecią powinny gwarantować udostępnienie wszelkich informacji dotyczących wytwarzania lub analizy w taki sam sposób jak pomiędzy pierwszym Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą.
- 7.9 Zleceniobiorca nie powinien podejmować działalności mogącej mieć ujemny wpływ na jakość produktu wytwarzanego lub analizowanego na zlecenie.

### Umowa

- 7.10 Pomędzy Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą powinna być zawarta umowa określająca zobowiązania obu stron odnoszące się do wytwarzania i kontroli produktu. Postanowienia techniczne umowy powinny być opracowane przez osoby kompetentne, posiadające wiedzę w zakresie technologii farmaceutycznej, analizy i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wszystkie ustalenia odnośnie wytwarzania i analizy powinny być zgodne z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i powinny zostać zaakceptowane przez obie strony.
- 7.11 Umowa powinna określać sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana, zwalnijająca serię produktu do obrotu upewnia się, że każda seria była wytworzona i zbadana zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- 7.12 Umowa powinna jednoznacznie określać, kto jest odpowiedzialny za zakup materiałów, ich badanie i zwalnianie, podjęcie produkcji, kontrolę jakości (w tym także kontrolę procesu), pobieranie prób i wykonywanie analiz. W przypadku analiz wykonywanych na zlecenie, umowa powinna określać, która ze stron pobiera próby w pomieszczeniach wytwórcy.
- 7.13 Zapisy dotyczące wytwarzania, analiz i dystrybucji oraz próby archiwalne powinny być przechowywane przez Zleceniodawcę lub w dostępnym dla Zleceniodawcy miejscu. Wszystkie dokumenty istotne dla oceny jakości produktu w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady muszą być dostępne i wyszczególnione w procedurach postępowania z produktami wadliwymi i procedurach wycofywania z rynku, posiadanych przez Zleceniodawcę.
- 7.14 Umowa powinna zezwalać Zleceniodawcy na wizytowanie pomieszczeń, którymi dysponuje Zleceniobiorca.
- 7.15 W przypadku analiz wykonywanych na zlecenie, Zleceniobiorca podlega inspekcji upoważnionych władz.

## ROZDZIAŁ 8 REKLAMACJE I WYCOFYWANIE PRODUKTU

### Reguła

Wszystkie reklamacje oraz inne informacje związane z ewentualną wadliwością produktu muszą być uważnie zbadane, zgodnie z zasadami podanymi w pisemnych procedurach. W celu uwzględnienia wszystkich nieprzewidzianych ewentualności oraz zgodnie z § 12 niniejszego rozporządzenia powinien być opracowany system szybkiego i skutecznego wycofywania z obrotu produktów o stwierdzonej lub domniemanej wadliwości art. 117 dyrektywy 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, z późn. zm., s. 67–128) i art. 84 dyrektywy 2001/82/WE<sup>35)</sup> (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, s. 1–66).

### Reklamacje

- 8.1 Należy wyznaczyć osobę odpowiedzialną za postępowanie w przypadku reklamacji oraz za decyzje dotyczące środków, które należy podjąć. Osoba ta powinna mieć do dyspozycji odpowiednio liczny zespół współpracowników. Jeśli pracownik, o którym mowa nie jest Osobą Wykwalifikowaną, wówczas Osoba Wykwalifikowana, powinna być powiadamiana o każdej reklamacji, postępowaniu wyjaśniającym lub wycofaniu produktu.
- 8.2 Powinny być opracowane pisemne procedury, opisujące działania jakie muszą być podjęte, łącznie z możliwością wycofania produktu, w przypadku reklamacji dotyczącej prawdopodobnej wady produktu.
- 8.3 Każda reklamacja dotycząca wady produktu, powinna zostać zarejestrowana z uwzględnieniem wszystkich szczegółów dotyczących powstania reklamacji, oraz dokładnie wyjaśniona. Osoba odpowiedzialna za Kontrolę Jakości powinna być zaangażowana w badanie tych problemów.
- 8.4 W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady dotyczącej serii produktu, należy rozważyć sprawdzenie innych serii w celu określenia czy one także zawierają produkty wadliwe. W szczególności należy zbadać inne serie, mogące zawierać przerobioną, wadliwą serię.

<sup>35)</sup> Obecnie dyrektywa 2004/28/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych.

- 8.5 Wszystkie decyzje i środki podjęte w związku z reklamacją powinny być dokumentowane i zawierać odsyłacze do odpowiednich raportów serii.
- 8.6 Rejestry reklamacji powinny być regularnie przeglądane w celu wychwycenia specyficznych lub powtarzających się problemów wymagających uwagi i ewentualnie wycofania produktów znajdujących się w obrocie.
- 8.7 Należy zwrócić szczególną uwagę na rozpatrywanie reklamacji mogących wynikać z sfałszowania produktu leczniczego.
- 8.8 W przypadku, gdy wytwórca rozważa podjęcie pewnych działań w następstwie podejrzenia wadliwej produkcji, zepsucia się produktu lub jakichkolwiek innych poważnych wad dotyczących jakości produktu, powinien powiadomić o tym Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

### **Wycofania**

- 8.9 Powinna zostać wyznaczona osoba odpowiedzialna za przeprowadzenie i koordynację wycofywania produktu. Osoba ta powinna mieć do dyspozycji wystarczającą liczbę pracowników do przeprowadzenia akcji szybkiego wycofania produktów. Osoba ta powinna być niezależna służbowo od działów sprzedaży i marketingu. Jeśli pracownik ten nie jest Osobą Wykwalifikowaną, wówczas powinien on powiadomić Osobę Wykwalifikowaną o przeprowadzaniu każdej operacji wycofywania produktu.
- 8.10 Powinny istnieć pisemne procedury wycofywania produktów z rynku, które należy regularnie przeglądać i aktualizować.
- 8.11 Operacje wycofywania produktu z rynku powinny być rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie.
- 8.12 Odpowiednie władze wszystkich krajów, w których produkty mogły być dystrybuowane, powinny zostać natychmiast poinformowane o zamierzonym wycofaniu produktu z powodu wady stwierdzonej lub podejrzewanej.
- 8.13 Rejestry dystrybucji produktów powinny być łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Powinny zawierać informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów wyeksportowanych i prób dla lekarzy.
- 8.14 Produkty wycofane powinny być oznakowane i przechowywane oddzielnie w bezpiecznym miejscu do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.
- 8.15 Przebieg procesu wycofywania powinien być dokumentowany a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów.
- 8.16 Powinna być okresowo oceniana skuteczność działań zmierzających do wycofania produktów z obrotu.

## **ROZDZIAŁ 9 INSPEKCJE WEWNĘTRZNE**

### **Reguła**

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

- 9.1 Powinien być ustalony program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z zasadami Zapewnienia Jakości.
- 9.2 Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczoną(-e), kompetentną(-e) osobę(-y) z przedsiębiorstwa. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.
- 9.3 Ze wszystkich inspekcji wewnętrznych powinny być sporządzane raporty. Zapisy powinny obejmować wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeśli znajduje to zastosowanie). Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych powinny być zapisane.

**CZĘŚĆ II<sup>36)</sup> – PODSTAWOWE WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH UŻYWANYCH  
JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE****SPIS TREŚCI****1. Wstęp**

1.1 Cel

1.2 Zakres

**2. Zarządzanie jakością**

2.1 Zasady ogólne

2.2 Zarządzanie Ryzykiem Jakości

2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

2.6 Przegląd jakości produktu

**3. Personel**

3.1 Kwalifikacje pracowników

3.2 Higiena pracowników

3.3 Konsultanci

**4. Budynki i pomieszczenia**

4.1 Projektowanie i budowa

4.2 Instalacje wspomagające

4.3 Woda

4.4 Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

4.5 Oświetlenie

4.6 Ścieki i odpady

4.7 Sanityzacja i konserwacja

**5. Urządzenia procesowe**

5.1 Projektowanie i budowa

5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń

5.3 Kalibracja

5.4 Systemy komputerowe

**6. Dokumentacja i zapisy**

6.1 System dokumentacji i specyfikacje

6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu

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

6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)

<sup>36)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.



6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)

6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

6.7 Przegląd raportów produkcji serii

## **7. Zarządzanie materiałami**

7.1 Kontrole ogólne

7.2 Przyjmowanie i kwarantanna

7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych

7.4 Magazynowanie

7.5 Ponowna ocena

## **8. Produkcja i kontrola procesu**

8.1 Operacje produkcyjne

8.2 Limity czasowe

8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe

8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

8.5 Kontrola zanieczyszczenia

## **9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich**

9.1 Zasady ogólne

9.2 Materiały opakowaniowe

9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

9.4 Operacje pakowania i etykietowania

## **10. Przechowywanie i dystrybucja**

10.1 Procedury magazynowania

10.2 Procedury dystrybucji

## **11. Kontrole laboratoryjne**

11.1 Kontrole ogólne

11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

11.3 Walidacja procedur analitycznych

11.4 Certyfikaty Analityczne

11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej

11.6 Termin ważności i termin ponownego badania

11.7 Próby archiwalne/rezerwowe

## **12. Walidacja**

12.1 Polityka walidacji

12.2 Dokumentacja walidacji

12.3 Kwalifikacja

12.4 Metodyka walidacji procesu

- 12.5 Program walidacji procesu
- 12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych
- 12.7 Walidacja czyszczenia
- 12.8 Walidacja metod analitycznych
- 13. Kontrola zmian**
- 14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów**
- 14.1 Odrzucanie
- 14.2 Powtórne przetwarzanie
- 14.3 Przerabianie
- 14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników
- 14.5 Zwroty
- 15. Reklamacje i wycofania**
- 16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)**
- 17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)**
- 17.1 Zastosowanie
- 17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich
- 17.3 Zarządzanie jakością
- 17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich
- 17.5 Stabilność
- 17.6 Przepływ informacji
- 17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami
- 17.8 Postępowanie ze zwrotami
- 18. Specjalne wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej/ fermentacji**
- 18.1 Zasady ogólne
- 18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów
- 18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja
- 18.4 Zbiór, izolacja i oczyszczanie
- 18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów
- 19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych**
- 19.1 Zasady ogólne
- 19.2 Jakość
- 19.3 Sprzęt i obiekty
- 19.4 Kontrola surowców
- 19.5 Produkcja
- 19.6 Walidacja

## 19.7 Zmiany

## 19.8 Kontrole laboratoryjne

## 19.9 Dokumentacja

# 1. Wstęp

## 1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) w zakresie wytwarzania substancji czynnych, w ramach odpowiedniego systemu zarządzania jakością.

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

W niniejszym załączniku termin „wytwarzanie” obejmuje wszystkie operacje: przyjmowanie materiałów, produkcję, pakowanie, przepakowywanie, oznakowanie etykietami, zmianę oznakowania, kontrolę jakości, zwalnianie, przechowywanie i dystrybucję substancji czynnych oraz towarzyszące tym operacjom czynności kontrolne. Używane poniżej wyrażenie „powinien” należy interpretować jako zalecenia, których wdrożenie jest wymagane i których niespełnienie jest dopuszczalne jedynie wówczas, kiedy dane zalecenie nie ma zastosowania lub zostały wdrożone działania alternatywne, w stosunku do zalecanych, zapewniające osiągnięcie co najmniej równoważnego poziomu zapewnienia jakości.

Załącznik nie obejmuje zagadnień związanych z bezpieczeństwem pracowników ani też zagadnień ochrony środowiska. Producent substancji czynnych jest obowiązany do sprawowania kontroli nad wyżej wymienionymi zagadnieniami, zgodnie z zapisami regulującego je prawa.

Załącznik nie ma na celu definiowania wymagań stawianych przy rejestracji ani też modyfikowania wymagań farmakopealnych. Załącznik nie zmienia kompetencji właściwych urzędów państwowych, upoważnionych do ustalania szczegółowych wymagań stawianych przy rejestracji, odnoszących się do substancji czynnych, w zakresie uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zezwolenia na wytwarzanie lub zaleceń odnośnie do zastosowania substancji czynnych w produktach leczniczych. Niezależnie od zaleceń sformułowanych w załączniku, wszystkie regulowane prawnie wymagania dokumentacji rejestracyjnej muszą zostać spełnione.

## 1.2 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi i zwierząt. Ma on zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego uzyskanie jałowości. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie jest objęte tym załącznikiem, jednak powinno ono być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w rozporządzeniu, ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w Aneksie 1.

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

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza, co zostało opisane w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2002/98/WE ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346) i w wymogach technicznych będących uzupełnieniem tej dyrektywy i określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych, dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w poszczególnych aneksach załącznika do rozporządzenia, dotyczy to w szczególności Aneksów 2–7, w których znajdują się dodatkowe wytyczne dla pewnych rodzajów substancji czynnych. Aneksy będą podlegały przeglądowi, ale do momentu zakończenia procesu ich rewizji wytwórca może stosować wymagania zawarte w Części I i w odpowiednich dla danych produktów Aneksach lub zastosować wymogi zawarte w Części II załącznika do rozporządzenia.

Rozdział 19 zawiera wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze). Należy zaznaczyć, że dostosowanie się do nich jest zalecane, choć nie wymagane we właściwych przepisach Unii Europejskiej.

W rozumieniu załącznika:

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” – jest to surowiec, produkt pośredni lub substancja czynna, wykorzystywana do wytworzenia danej substancji czynnej w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej.

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” – może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o umowę lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną.

Wytwórca danej substancji czynnej powinien określić i udokumentować uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej. Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego przypadku. W tabeli 1 przedstawiono wytyczne odnośnie do etapu, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej należy prowadzić zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zdefiniowanymi w niniejszym załączniku. Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno obejmować walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Należy jednak podkreślić, że wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny.

Wytyczne zawarte w niniejszym załączniku zwykle będą zastosowane do etapów przedstawionych w tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie etapy muszą być wykonane. Nacisk na przestrzeganie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej powinien zwiększać się wraz z zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych – oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy fizyczne, którym poddawane są substancje czynne, takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja), powinny być przeprowadzane co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku.

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

W odniesieniu do tego rozporządzenia pojęcie „farmaceutyczny składnik czynny (API)” jest używany wielokrotnie i może być stosowany zamiennie z pojęciem „substancja czynna”.

**Tabela 1: Zastosowanie wytycznych do produkcji substancji czynnych**

Rodzaj wytwarzania	Zastosowanie Wytycznych do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja (e) wstępna (e)	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja (e) wstępna (e)		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie/ Rozkruszenie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja/ hodowla komórkowa	Założenia macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna” fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	Założenie banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

### Wzrastające wymagania GMP

----->

## 2. Zarządzanie jakością

### 2.1 Zasady ogólne

- 2.10 Za jakość powinny być odpowiedzialne wszystkie osoby uczestniczące w wytwarzaniu.
- 2.11 Każdy wytwórca powinien utworzyć, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz odpowiednich pracowników związanych z wytwarzaniem.
- 2.12 System zarządzania jakością powinien obejmować strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Wszystkie działania dotyczące jakości powinny być zdefiniowane i udokumentowane.
- 2.13 W przedsiębiorstwie powinien istnieć dział lub działy zarządzania jakością, niezależne od działu produkcji, odpowiedzialne za zapewnienie jakości (ZJ) (quality assurance – QA) i kontrolę jakości (KJ) (Quality Control – QC). Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy ZJ i KJ lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.
- 2.14 Osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i substancji czynnych muszą być określone.
- 2.15 Wszystkie działania związane z jakością powinny być rejestrowane w czasie ich wykonywania.
- 2.16 Wszelkie odchylenia od ustalonych procedur powinny zostać udokumentowane i wyjaśnione. Odchylenia krytyczne powinny zostać zbadane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski powinny być udokumentowane.
- 2.17 Żaden materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez dział(y) jakości. Dopuszcza się odstępstwo od powyższej zasady wyłącznie wówczas, jeżeli istnieje odpowiedni system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w rozdziale 10.20 niniejszego załącznika lub użycie surowców albo półproduktów przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).

- 2.18 Powinny istnieć procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (np. o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów itp.).
- 2.19 W celu osiągnięcia odpowiedniej jakości musi być zaprojektowany i poprawnie wdrożony system jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości.

## 2.2 Zarządzenie Ryzykiem Jakości

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

2.21 System zarządzania ryzykiem jakości powinien uwzględniać:

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

Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w Europejskim Przewodniku Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi i Zwierząt w Aneksie 20 „Zarządzanie Ryzykiem Jakości”.

## 2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

2.30 Dział jakości powinien uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.

2.31 Dział jakości powinien dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie odpowiednie związane z jakością dokumenty.

2.32 Główna odpowiedzialność niezależnego działu jakości nie powinna być delegowana do innych działów. Zakres głównych odpowiedzialności powinien być szczegółowo opisany i powinien obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

- 1) zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych; zwalnianie lub odrzucanie wszystkich produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy;
- 2) ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet służących do oznakowywania;
- 3) dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji i kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji;
- 4) upewnianie się, że odnośnie do krytycznych odchyłeń jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze;
- 5) zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych;
- 6) zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
- 7) sprawdzanie, czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne);
- 8) zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 9) zatwierdzanie zmian mających potencjalny wpływ na jakość półproduktów lub substancji czynnych;
- 10) dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych;
- 11) sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji;
- 12) sprawdzanie skuteczności systemów oprzyrządowania używanego do konserwacji i kalibracji krytycznych elementów wyposażenia;
- 13) sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
- 14) sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania oraz warunki przechowywania półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych zostały określone w oparciu o badania stabilności;
- 15) wykonywanie przeglądów jakości produktu (rozdział 2.6 niniejszego załącznika).

## 2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

Odpowiedzialność za działania związane z produkcją powinna być szczegółowo opisana i powinna obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

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

## 2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

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

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

## 2.6 Przegląd jakości produktu

2.60 Powinny być przeprowadzane regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Przeglądy te powinny być przeprowadzane i dokumentowane raz do roku i powinny obejmować co najmniej:

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

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

## 3. Personel

### 3.1 Kwalifikacje pracowników

3.10 Wytwórca powinien zatrudnić wystarczającą liczbę wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych i sprawowania nad nią właściwego nadzoru.

3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych powinien być jednoznacznie zdefiniowany i opisany.

3.12 Należy zapewnić pracownikom regularne szkolenia prowadzone przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach. Szkolenia powinny dotyczyć co najmniej czynności wykonywanych przez pracowników oraz zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Należy przechowywać zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia powinna być okresowo oceniana.

### **3.2 Higiena pracowników**

3.20 Pracownicy powinni znać i stosować zasady higieny osobistej i zdrowotnej.

3.21 Pracownicy powinni nosić czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności produkcyjnych. Ubrania powinny być odpowiednio często zmieniane. Pracownicy powinni stosować dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia produktów pośrednich i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.

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

3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie gumy i przechowywanie żywności powinno być ograniczone do wyznaczonych miejsc oddzielonych od pomieszczeń produkcyjnych.

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

### **3.3 Konsultanci**

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

3.31 Należy prowadzić rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

## **4. Budynki i pomieszczenia**

### **4.1 Projektowanie i budowa**

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

4.11 Budynki i pomieszczenia powinny mieć odpowiednią wielkość umożliwiającą logiczne i uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.

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

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

4.14 Należy wyznaczyć obszary lub zastosować inny system kontrolny do prowadzenia następujących czynności i operacji:

- 1) przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie;
- 2) kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 3) pobieranie prób produktów pośrednich i substancji czynnych;



- 4) przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie);
  - 5) przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji;
  - 6) operacje produkcyjne;
  - 7) pakowanie i etykietowanie;
  - 8) badania laboratoryjne.
- 4.15 Pracownicy powinni mieć do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty powinny być wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych, powinny być jednak łatwo dostępne. Powinna być zapewniona możliwość umycia się pod natryskiem lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.
- 4.16 Pomieszczenia laboratoryjne, w których wykonuje się czynności kontrolne, powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Niektóre pomieszczenia laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach produkcyjnych pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie mają wpływu na dokładność badań laboratoryjnych, a laboratorium i jego działalność nie wpływają niekorzystnie na proces produkcji produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych.

#### **4.2 Instalacje wspomagające**

- 4.20 Wszystkie instalacje wspomagające (pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji i tym podobne), które mogą mieć wpływ na jakość produktu, powinny być kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów powinny być podejmowane odpowiednie działania korygujące. Schematy tych instalacji powinny być dostępne.
- 4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, powinny być zapewnione: odpowiednia wentylacja, filtracja powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te powinny być tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych, oraz powinny być wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku.
- 4.22 Jeżeli w pomieszczeniach produkcyjnych stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, należy kontrolować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.
- 4.23 Elementy instalacji zamontowane na stałe powinny być jednoznacznie zidentyfikowane. Realizacja powyższego zalecenia polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Elementy instalacji powinny być rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 4.24 Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary i być zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym, jeżeli to właściwe.

#### **4.3 Woda**

- 4.30 Należy wykazać, że woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.
- 4.31 Jeżeli to nie jest regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych powinna spełniać co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) obowiązujące dla wody pitnej.
- 4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna, lub wymagania dotyczące dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.
- 4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie produkcji podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania powinien być zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.

4.34 Jeżeli wytwórca niesterylnej substancji czynnej zamierza deklaruje lub deklaruje, że może być użyta po dalszym przetworzeniu do wyprodukowania jałowego produktu leczniczego, to jakość wody stosowanej do końcowych etapów procesu jej wytwarzania – wydzielania i oczyszczania powinna być monitorowana, a całkowita liczba mikroorganizmów, mikroorganizmów chorobotwórczych i endotoksyn powinna być oznaczana.

#### **4.4 Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona**

4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, powinny być przeznaczone instalacje i pomieszczenia dedykowane. Muszą one obejmować pomieszczenia, urządzenia do obróbki powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.

4.41 Należy brać pod uwagę dedykowane obszary produkcyjne wówczas, kiedy występują materiały o charakterze zakaźnym lub substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym lub toksycznym (np. pewne sterydy lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych pomieszczeń i instalacji do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.

4.42 Należy opracować i wprowadzić działania systemowe zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się pracowników, materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.

4.43 Żadne czynności produkcyjne (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) materiałów nefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie mogą być prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Przechowywanie tych nefarmaceutycznych silnie toksycznych materiałów oraz inne czynności powinny być wykonywane oddzielnie od substancji czynnych.

#### **4.5 Oświetlenie**

4.50 We wszystkich pomieszczeniach powinno być zapewnione odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwację i prowadzenie wymaganych operacji.

#### **4.6 Ścieki i odpady**

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

#### **4.7 Sanityzacja i konserwacja**

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

4.71 Należy opracować i wprowadzić pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanityzację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia budynków i pomieszczeń.

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

### **5. Urządzenia procesowe**

#### **5.1 Projektowanie i budowa**

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

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

5.12 Urządzenia produkcyjne powinny pracować jedynie w zakresie ustalonych parametrów.

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

- 5.14 Wszystkie materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze, nie powinny mieć kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, tak aby ich stosowanie nie wpływało na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Wszelkie odchylenia od tego powinny być ocenione w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one ujemnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej. Jeżeli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.
- 5.15 Należy stosować urządzenia zamknięte lub środki ochrony wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeżeli wykorzystywane są urządzenia otwarte lub okresowo otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.
- 5.16 Należy przechowywać kompletne i aktualne schematy urządzeń i instalacji krytycznych (np. przyrządy pomiarowe i kontrolne oraz systemy mediów).

## **5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń**

- 5.20 Należy opracować harmonogramy i wprowadzić udokumentowane procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.
- 5.21 Należy opracować i wprowadzić udokumentowane procedury i instrukcje czyszczenia urządzeń oraz ich dopuszczania do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury czyszczenia powinny być na tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie każdego typu urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury te powinny obejmować:
- 1) określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń;
  - 2) harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne) harmonogramy sanityzacji;
  - 3) kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń;
  - 4) jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia;
  - 5) instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii;
  - 6) instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia;
  - 7) sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli;
  - 8) określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.
- 5.22 Wyposażenie i narzędzia powinny być czyszczone, przechowywane i, jeżeli jest to uzasadnione, sanityzowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, powinny one być czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzeniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).
- 5.24 Wyposażenie wielozadaniowe powinno być czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 5.25 Należy określić kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości. Należy również określić procedury czyszczenia oraz wybrać środki czyszczące i uzasadnić ich wybór.
- 5.26 Wyposażenie powinno być oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację ich zawartości oraz różniczenie urządzeń przed i po czyszczeniu.

## **5.3 Kalibracja**

- 5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla jakości produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, powinno być kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.
- 5.31 Kalibracja sprzętu powinna być przeprowadzana przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.

- 5.32 Należy przechowywać zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.
- 5.33 Powinien być znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.
- 5.34 Urządzenia niespełniające kryteriów kalibracji nie powinny być użytkowane.
- 5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych, powinny być oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

#### **5.4 Systemy komputerowe**

- 5.40 Systemy komputerowe używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania, powinny być zwalidowane. Zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji komputerowych.
- 5.41 Należy wykazać adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia poprzez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
- 5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.
- 5.43 Systemy komputerowe powinny być w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Powinny istnieć zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (w przypadku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Powinien istnieć zapis wszystkich zmian danych, określający osobę wprowadzającą zmianę, czas dokonania zmiany i poprzednie wejście do systemu.
- 5.44 Należy opracować pisemne procedury opisujące eksploatację i konserwację systemów komputerowych.
- 5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie przez operatora, powinien istnieć dodatkowy system sprawdzania ich poprawności. Może być wykonywane poprzez sprawdzenie przez innego operatora lub przez sam system.
- 5.46 Wszystkie zdarzenia związane z działaniem systemów komputerowych, które mogą mieć wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych oraz na wiarygodność danych, w tym wyników badań, powinny być rejestrowane i prześledzone.
- 5.47 Zmiany w systemie komputerowym powinny być wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Wszystkie zmiany powinny być formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Należy prowadzić i przechowywać rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do innych krytycznych elementów systemu. Rejestry te powinny dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zgodnym ze stanem zwalidowanym.
- 5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, należy zainstalować system kopiujący, zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla wszystkich stosowanych systemów komputerowych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.
- 5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania niezależnego systemu rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

### **6. Dokumentacja i zapisy**

#### **6.1 System dokumentacji i specyfikacje**

- 6.10 Wszystkie dokumenty odnoszące się do wytwarzania półproduktów lub substancji czynnych powinny być przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty powinny istnieć w formie papierowej lub elektronicznej.
- 6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie dokumentów powinno odbywać się w sposób kontrolowany z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.
- 6.12 Powinna zostać ustanowiona procedura przechowywania wszystkich odpowiednich dokumentów (rozwój zapisów historycznych, raportów powiększania skali, raportów transferów technicznych, raportów walidacji procesów, rejestrów szkoleń, raportów produkcyjnych, raportów kontroli i rejestrów dystrybucji). Okres przechowywania tych dokumentów powinien być zdefiniowany.

- 6.13 Wszystkie raporty produkcji, kontroli i dystrybucji powinny być przechowywane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania powinna być przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.
- 6.14 Jeżeli w dokumentach dokonywane są zapisy, powinny one być dokonane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności, i powinny one identyfikować osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów powinny być datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.
- 6.15 W okresie przechowywania danych oryginały lub kopie dokumentów zawierających zapisy powinny być łatwo dostępne w miejscu, w którym czynności opisane w ww. dokumentach miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania dokumentacji pod warunkiem, że mogą one być niezwłocznie udostępnione w formie elektronicznej lub w inny sposób.
- 6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały, jak też jako kopie w postaci fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęcia lub innych odpowiednich reprodukcji oryginalnych dokumentów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania, takich jak mikrofilm, lub gdy stosowany jest zapis elektroniczny, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do odtwarzania czy drukowania.
- 6.17 Należy opracować specyfikacje surowców, produktów pośrednich – jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje powinny mieć formę zatwierdzonych dokumentów. Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji półproduktów lub substancji czynnych, na przykład uszczelek, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Należy ustanowić i udokumentować kryteria akceptacji materiałów pomocniczych, dla celów kontroli procesu.
- 6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.

## **6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu**

- 6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji powinny zawierać: datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer każdej serii wytwarzanej na tym sprzęcie oraz nazwisko osoby, która czyściła i konserwowała sprzęt.
- 6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii półproduktu lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji, którą można prześledzić, nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

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

- 6.30 Prowadzone zapisy powinny zawierać:
- 1) nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość każdej dostawy każdej serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej, nazwę dostawcy, numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany) lub inny numer identyfikacyjny, numer oraz datę przyjęcia dostawy;
  - 2) wyniki wszystkich wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wypływające;
  - 3) rejestry zużycia materiałów;
  - 4) dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami;
  - 5) decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.
- 6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta powinna być przechowywana w celu porównania z etykietami wydanymi.

## **6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)**

- 6.40 W celu zapewnienia jednorodności każdej wytwarzanej serii powinny zostać przygotowane główne instrukcje technologiczne dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje powinny być opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz powinny być niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z działu jakości.

**6.41 Główne Instrukcje Technologiczne powinny zawierać:**

- 1) nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeżeli ma to zastosowanie;
- 2) pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
- 3) określenie dokładnych ilości lub proporcji każdego surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, z podaniem jednostki miary; jeżeli ilość nie jest ustalona, sposób obliczania powinien być podany dla każdej wielkości serii lub proporcji w produkcji; jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
- 4) lokalizację produkcji oraz ważniejszy używany sprzęt produkcyjny;
- 5) szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:
  - a) etapy postępowania,
  - b) zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
  - c) instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam gdzie ma to zastosowanie,
  - d) limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam gdzie ma to zastosowanie,
  - e) zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;
- 6) tam gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich;
- 7) instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniające ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe, tam gdzie ma to zastosowanie.

**6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)**

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

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

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

- 1) daty i, jeżeli dotyczy, godziny;
- 2) dane umożliwiające identyfikację głównego użytego sprzętu (reaktorów, suszarek, młynów);
- 3) szczegółowe zapisy identyfikujące każdą serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub każdego materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
- 4) rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
- 5) każde pobranie prób;
- 6) podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających każdy krytyczny etap wytwarzania;
- 7) wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
- 8) rzeczywistą wydajność i czas trwania danego etapu procesu;
- 9) opis opakowania lub etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 10) wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeżeli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;

- 11) każde zauważone odchylenie, jego ocenę, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeżeli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
  - 12) wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.
- 6.53 Powinny być opracowane i przestrzegane pisemne procedury określające tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchyleń krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające powinno objąć także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

## 6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

- 6.60 Zapisy z kontroli laboratoryjnej powinny zawierać kompletne dane pochodzące ze wszystkich badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:
- 1) opis prób otrzymanych do badania, w tym nazwa lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, data pobrania próby i, tam gdzie ma to zastosowanie, wielkość i data otrzymania próby do badania;
  - 2) opis lub odsyłacz do każdej zastosowanej metody badania;
  - 3) deklaracja masy lub objętości próby użytej do każdego badania zgodnie z opisaną metodą; dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie;
  - 4) kompletny zapis wszystkich surowych danych otrzymanych podczas każdego badania jako uzupełnienie wykresów, schematów i spektrogramów uzyskanych z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanych w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
  - 5) zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do każdego badania obejmujących jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
  - 6) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
  - 7) podpis osoby wykonującej każde badanie oraz data przeprowadzenia badań;
  - 8) data i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami.
- 6.61 Należy również przechowywać kompletne zapisy dotyczące:
- 1) każdej zmiany odnoszącej się do ustalonych metod analitycznych;
  - 2) okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
  - 3) wszystkich badań stabilności substancji czynnej;
  - 4) postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS).

## 6.7 Przegląd raportów produkcji serii

- 6.70 Powinny być ustanowione i wdrożone pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmującej pakowanie i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.
- 6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej wszystkie znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu powinny być sprawdzone i zatwierdzone przez dział jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez dział jakości.
- 6.72 Wszystkie odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS) powinny być sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.
- 6.73 Dział jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do działu produkcji, z wyjątkiem tych, które są wysyłane na zewnątrz poza kontrolę ich wytwórcy.

## **7. Zarządzanie materiałami**

### **7.1 Kontrole ogólne**

- 7.10 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.
- 7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych powinni posiadać system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.
- 7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez dział jakości.
- 7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału, wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych powinien znać nazwę i adres tego producenta.
- 7.14 Zmiana źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym powinna być traktowana zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale 13.

### **7.2 Przyjmowanie i kwarantanna**

- 7.20 Po przyjęciu materiału, a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał powinna być poddana kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę, jeżeli one się różnią), sprawdzenie, czy nie ma uszkodzenia pojemnika ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafałszowanie lub zanieczyszczenie materiału.

Materiały powinny być poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób oraz zwolnienia materiału do użycia.

- 7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (na przykład rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), należy sprawdzić ich tożsamość i, jeżeli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddać je wymaganym badaniom, następnie zwolnić. Powinny istnieć procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
- 7.22 Jeżeli produkt luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach, powinno zostać zapewnione, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników, takich jak:
- 1) świadectwo czyszczenia;
  - 2) badanie zanieczyszczeń śladowych;
  - 3) audyt u dostawcy.
- 7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające powinny być odpowiednio oznakowane.
- 7.24 Każdy zbiornik lub grupa zbiorników (seria) zawierające materiały powinny być oznakowane i identyfikowane za pomocą niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer powinien być używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Powinien istnieć system, który identyfikuje status każdej serii.

### **7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych**

- 7.30 Należy przeprowadzić co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału, z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli producent substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie świadectwa analitycznego dostarczonego przez dostawcę.
- 7.31 Zatwierdzenie dostawcy powinno obejmować ocenę opartą na wystarczających dowodach (dotychczasowa historia jakości) na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, należy przeprowadzić pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Należy jednak w odpowiednich odstępach czasu przeprowadzać pełną analizę materiału, a uzyskane wyniki powinny być porównywane z danymi zawartymi w świadectwie analitycznym. Wiarygodność świadectwa analitycznego powinna być sprawdzana w regularnych odstępach czasu.



- 7.32 Środki pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli świadectwo analityczne wytwórcy materiałów pokazuje, że materiały i surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii powinna umożliwić ustalenie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu powinno być uzasadnione i udokumentowane.
- 7.33 Pobierane próby powinny być reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Metody próbkowania powinny definiować liczbę pojemników, z których będą pobrane próby, określać, z której części pojemnika próba powinna być pobrana, określać ilość materiału, która musi być pobrana z każdego pojemnika. Liczba pojemników, z których pobierane są próby, oraz wielkość próby powinna być określona na podstawie planu pobierania prób, który powinien uwzględniać stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
- 7.34 Próbkowanie powinno być prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem materiału, którego próby są pobierane, i zanieczyszczeniem innych materiałów.
- 7.35 Pojemniki, z których pobierane są próby, powinny być otwierane ostrożnie i następnie ponownie zamykane. Powinny one być oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

#### **7.4 Magazynowanie**

- 7.40 Materiały powinny być przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- 7.41 Materiały przechowywane w beczkach, workach lub pudłach nie powinny być składowane na podłodze i, gdzie jest to możliwe, powinny być rozmieszczone w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.
- 7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie powinny wywierać niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów muszą być zużywane w pierwszej kolejności.
- 7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki będą właściwie czyszczone, zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.
- 7.44 Odrzucone materiały powinny być jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwarantannie, w celu zapobieżenia ich przypadkowemu użyciu do produkcji.

#### **7.5 Ponowna ocena**

- 7.50 Materiały powinny być poddane ponownej ocenie w celu określenia ich przydatności do użycia (po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgotności).

### **8. Produkcja i kontrola procesu**

#### **8.1 Operacje produkcyjne**

- 8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia powinny mieć właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.
- 8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, powinien być odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:
- 1) nazwa lub kod materiału;
  - 2) numer dostawy albo numer kontrolny;
  - 3) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;
  - 4) data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów powinny odbywać się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub powinny być kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów personel produkcyjny powinien sprawdzić, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

- 8.13 Wszystkie inne krytyczne czynności powinny przebiegać w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub powinny być nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.
- 8.14 Rzeczywiste wydajności powinny być porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami powinny być ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu powinny być wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.
- 8.15 Każde odchylenie powinno być opisane i wyjaśnione. Dla każdego krytycznego odchylenia powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające.
- 8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji powinna się znajdować bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też powinna być zarejestrowana w inny sposób.
- 8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu powinny pozostawać pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

## **8.2 Limity czasowe**

- 8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w Głównej Instrukcji Technologicznej, o której mowa w pkt 6.41, limity te powinny być przestrzegane w celu zapewnienia jakości półproduktów i substancji czynnych. Odchylenia powinny być opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być niemożliwe, jeżeli proces prowadzi się do osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (na przykład do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia według założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.
- 8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

## **8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe**

- 8.30 Powinny być opracowane pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych półproduktów i substancji czynnych. Zasady prowadzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, powinny być zdefiniowane na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.
- 8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu oraz stopnia, w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (etapy wydzielania i oczyszczania).
- 8.32 Krytyczne kontrole procesu (krytyczny monitoring procesu), obejmujące punkty kontroli i metody, powinny zostać określone na piśmie i zatwierdzone przez dział jakości.
- 8.33 Kontrole procesu mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel działu produkcji, a parametry procesu mogą być regulowane bez zatwierdzania przez dział kontroli jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez dział kontroli jakości. Wszystkie badania i otrzymane wyniki powinny być w pełni opisane w raporcie serii.
- 8.34 Procedury pisemne powinny opisywać metody pobierania prób przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan poboru prób powinny być oparte o solidne, naukowe praktyki pobierania prób, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania prób.
- 8.35 Pobieranie prób w czasie procesu powinno być wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych półproduktów oraz substancji czynnych. Procedury powinny być opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych prób.
- 8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku niezgodnego ze specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w przypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

#### **8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych**

- 8.40 W rozumieniu niniejszego załącznika mieszanie jest to proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych serii w trakcie procesu wytwarzania (na przykład zbieranie kilku ładunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku serii w celu dalszego przetwarzania uznaje się za część procesu produkcji, a nie za proces mieszania.
- 8.41 Serie niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być mieszane z innymi seriami w celu osiągnięcia zgodności z daną specyfikacją. Każda seria dodawana do mieszaniny powinna być wyprodukowana zgodnie z zasadami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniem każda seria powinna być poddana indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiedniej specyfikacji.
- 8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują, ale nie ograniczają się do:
- 1) mieszania małych serii w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
  - 2) mieszania resztek (stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.
- 8.43 Procesy mieszania powinny być odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania powinna być badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania powinien pozwalać na prześledzenie prowadzące do poszczególnych serii, które zostały zmieszane.
- 8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania powinny być zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja powinna obejmować badania krytycznych cech (na przykład dystrybucji cząstek o określonej wielkości, gęstości produktu luzem i gęstości nasypowej), na które może wpływać proces mieszania.
- 8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, powinno się przeprowadzić testy stabilności końcowej zmieszanej serii.
- 8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku serii powinien być ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej serii wchodzącej w skład mieszaniny.

#### **8.5 Kontrola zanieczyszczenia**

- 8.50 Pozostałości materiałów mogą być użyte do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, jeżeli istnieje właściwa kontrola. Przykłady obejmują: pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera, warstwy pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, niekompletne usunięcie cieczy lub kryształów ze zbiorników procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie przenoszenie nie powinno powodować przenoszenia produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.
- 8.51 Operacje produkcyjne powinny być przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.
- 8.52 Powinny zostać podjęte środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas obchodzenia się z oczyszczoną substancją czynną.

### **9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich**

#### **9.1 Zasady ogólne**

- 9.10 Powinny istnieć pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikacje, kwarantannę, pobieranie prób, badanie lub testowanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.
- 9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety powinny być zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami, powinny być odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.
- 9.12 Należy przechowywać zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, badania lub oceny jakościowej oraz zwolnienia lub odrzucenia każdej dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

## 9.2 Materiały opakowaniowe

- 9.20 Pojemniki powinny zapewniać odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które mogą się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.
- 9.21 Pojemniki powinny być czyste i, tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia, że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą powodować zmiany składu znajdujących się w nich substancji na skutek reakcji absorpcji lub wydzielania jakichkolwiek składników, poza limity określone w specyfikacji.
- 9.22 Jeżeli pojemniki są używane ponownie, przed następnym użyciem powinny być wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a wszystkie używane poprzednio etykiety powinny być usunięte lub zniszczone.

## 9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

- 9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione.
- 9.31 Należy opracować i wprowadzić procedury rozliczania etykiet. Procedury te powinny umożliwiać stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między liczbą wydanych etykiet a liczbą oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzonej rozbieżności powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające, które po zakończeniu powinno być zatwierdzone przez dział jakości.
- 9.32 Każdy nadmiar etykiet zawierających numer serii lub inne napisy związane z serią powinien być zniszczony. Etykiety zwrócone powinny być przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.
- 9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety powinny być zniszczone.
- 9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania, powinny być kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wykonywanego nadruku nadrukiem określonym w raporcie serii.
- 9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii powinny być uważnie sprawdzone pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia powinny zostać zapisane.
- 9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę należy dołączyć do raportu produkcji serii.

## 9.4 Operacje pakowania i etykietowania

- 9.40 Powinny istnieć pisemne procedury w celu zapewnienia, że używane są właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.
- 9.41 Operacje etykietowania powinny być tak zaprojektowane, aby zapobiec pomieszaniu. Należy zapewnić fizyczne lub przestrzenne rozdzielanie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zawierać nazwę lub kod identyfikacyjny danego materiału, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza zasięg systemu zarządzania materiałami producenta, etykieta powinna także zawierać nazwę i adres producenta, ilość materiału w pojemniku, szczególnie warunki transportu oraz adnotacje dotyczące specjalnych wymogów prawnych.
- Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie i podany w świadectwie analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie lub podany w świadectwie analitycznym.
- 9.44 Pomieszczenia, w których odbywa się pakowanie i etykietowanie, powinny zostać skontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że wszystkie materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola powinna być udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.
- 9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne powinny być skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię zostały oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta powinna być częścią operacji pakowania. Wynik kontroli powinien być zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.
- 9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą producenta, powinny być zaplombowane w taki sposób, aby brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanym zmianie zawartości budzących zastrzeżenia pojemników.

## **10. Przechowywanie i dystrybucja**

### **10.1 Procedury magazynowania**

- 10.10 Należy przeznaczyć odpowiednie pomieszczenia do przechowywania wszystkich materiałów we właściwych warunkach (na przykład kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Należy przechowywać zapisy z kontroli tych warunków, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.
- 10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, należy wydzielić oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

### **10.2 Procedury dystrybucji**

- 10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw niezwiązanych z wytwórcą może być dokonana wyłącznie po zwolnieniu przez dział jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą producenta tylko wtedy, jeżeli jest to zatwierdzone przez dział jakości i jeżeli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.
- 10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie powinny być transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.
- 10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich powinny być umieszczone na etykiecie.
- 10.23 Wytwórca powinien zapewnić, że zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich zna i przestrzega odpowiednie warunki transportu i przechowywania.
- 10.24 Powinien istnieć system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

## **11. Kontrole laboratoryjne**

### **11.1 Kontrole ogólne**

- 11.10 Niezależny dział jakości powinien mieć do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.
- 11.11 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące pobieranie prób, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy laboratoryjne powinny być sporządzane zgodnie z pkt 6.6.
- 11.12 Wszystkie specyfikacje, plany poboru prób oraz procedury badań laboratoryjnych powinny mieć naukowe podstawy oraz zapewniać, że surowce, półprodukty, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie do ich jakości lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych powinny być zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nieuwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Projekty specyfikacji, planów pobierania prób, procedur badań laboratoryjnych, a także wszelkie zmiany wprowadzane do dokumentów, powinny być opracowane lub wprowadzane przez odpowiedni dział lub jednostkę organizacyjną oraz przeglądane i zatwierdzone przez dział jakości.
- 11.13 Należy ustalić odpowiednie wymagania specyfikacji dla substancji czynnych. Specyfikacje te powinny odpowiadać przyjętym standardom jakości, a wymagania powinny uwzględniać przebieg procesu wytwarzania. Specyfikacje powinny obejmować kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.
- 11.14 Procedury badań laboratoryjnych powinny być przestrzegane, a wykonanie badań opisane w czasie wykonywania. Każde odstępstwo od wyżej opisanych procedur powinno być opisane i wyjaśnione.

11.15 Należy zbadać i wyjaśnić przyczynę każdego otrzymanego wyniku niezgodnego ze specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta powinna formułować wymagania odnośnie do analizy danych i oceny, czy wystąpił istotny problem, przydzielania zadań w zakresie działań naprawczo-korygujących i przedstawienia wniosków.

Każde ponowne pobranie prób lub ponowne badanie następujące po otrzymaniu wyniku niezgodnego ze specyfikacją powinno być wykonywane zgodnie z obowiązującą procedurą.

11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe powinny być przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. „Użyć do” daty powinno mieć zastosowanie jako właściwe do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.

11.17 Należy pozyskać pierwotne wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia każdego pierwotnego wzorca odniesienia powinno być udokumentowane. Powinny być przechowywane zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania każdego pierwotnego wzorca odniesienia. Pierwotne wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są zwykle używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.

11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania pierwotnego wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, należy przygotować własny pierwotny wzorec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości pierwotnego wzorca odniesienia należy przeprowadzić właściwe badania. Prowadzone badania powinny zostać odpowiednio udokumentowane.

11.19 Wzorce robocze powinny być odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzone i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca roboczego należy porównać go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Każda seria wzorca roboczego powinna być poddawana okresowemu sprawdzeniu zgodnie z zasadami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.

## 11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

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

11.21 Dla każdej substancji czynnej należy ustalić profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń powinno obejmować określenie tożsamości zanieczyszczenia lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji), poziom każdego wykrytego zanieczyszczenia oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zwykle zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w Wytocznych ICH Q6B.

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

11.23 Każda seria produktu pośredniego i substancji czynnej, dla których została określona jakość mikrobiologiczna, powinna być poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.

## 11.3 Walidacja procedur analitycznych – Rozdział 12

### 11.4 Certyfikaty Analityczne

11.40 Na żądanie powinny być wydawane oryginały Certyfikatów Analitycznych każdej serii półproduktu lub substancji czynnej.

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

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

- 11.43 Certyfikaty Analityczne powinny być opatrzone datą i podpisane przez upoważnionych pracowników działu jakości oraz powinny zawierać nazwę, adres i numer telefonu oryginalnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat Analityczny powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.
- 11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny lub jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Powinien on także zawierać odniesienie do nazwy i adresu oryginalnego wytwórcy oraz do oryginalnego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia powinna być dołączona.

### **11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej**

- 11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych należy opracować w formie dokumentu program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności powinny być używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania lub magazynowania oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.
- 11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności powinny być zwalidowane i powinny one umożliwiać uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.
- 11.52 Próby do badania stabilności powinny być przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnach tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału, włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.
- 11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej należy w programie badań stabilności uwzględnić wyniki badań stabilności pierwszych trzech serii produkcyjnych tej substancji, przeznaczonych do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie danych z poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.
- 11.54 Następnie przynajmniej jedna seria w roku powinna być objęta programem badań stabilności (chyba że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności.
- 11.55 Dla substancji czynnych z krótkim okresem przydatności do użycia badania powinny być przeprowadzane częściej. Przykładowo, substancje biotechnologiczne lub biologicznie czynne i inne o terminie przydatności do użycia krótszym niż jeden rok powinny być badane co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (badanie po 9 miesiącach).
- 11.56 Jeżeli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności powinny być zgodne z wytycznymi ICH dotyczącymi stabilności.

### **11.6 Termin ważności i termin ponownego badania**

- 11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta i jeżeli dla danego produktu pośredniego podaje się termin ważności lub termin powtórnego badania, powinny być dostępne odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).
- 11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej powinny być ustalone na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.
- 11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania substancji czynnej może być wstępnie ustalony w oparciu o serie wytworzone w skali pilotażowej, jeżeli:
- 1) serie pilotażowe wytworzone zostały zgodnie z metodami i procedurami, które symulują proces wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych;
  - 2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych.
- 11.63 Powinna zostać pobrana próba reprezentatywna w celu przeprowadzenia ponownego badania.

## 11.7 Próby archiwalne/rezerwowe

- 11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przeszłe badania stabilności.
- 11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne każdej serii każdej substancji czynnej powinny być przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania analogiczne próby archiwalne powinny być przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.
- 11.72 Próba archiwalna powinna być przechowywana w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej powinna być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeżeli nie istnieje monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

## 12. Walidacja

### 12.1 Polityka walidacji

- 12.10 Przedsiębiorstwo powinno udokumentować ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów komputerowych. Należy także wyznaczyć osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdej fazy walidacji.
- 12.11 Na etapie rozwoju lub na podstawie danych historycznych należy zidentyfikować parametry krytyczne oraz zdefiniować zakresy operacyjne. Powinny one obejmować:
- 1) zdefiniowanie własności krytycznych substancji czynnej;
  - 2) określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne własności jakościowe substancji czynnej;
  - 3) określenie zakresu każdego krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.
- 12.12 Walidacja powinna obejmować te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

### 12.2 Dokumentacja walidacji

- 12.20 Powinien zostać ustanowiony pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół powinien być oceniony i zatwierdzony przez dział jakości i inny, wyznaczony dział.
- 12.21 Protokół walidacji powinien określać krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji, jaka ma być przeprowadzona (retrospektywna, prospektywna, równoczesna), oraz liczbę cykli procesowych.
- 12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji, powinien zawierać podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyleń, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.
- 12.23 Każda zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji powinny być opisane i odpowiednio uzasadnione.

### 12.3 Kwalifikacja

- 12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu powinna zostać zakończona odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację zwykle przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:
- 1) kwalifikacja Projektu (DQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;
  - 2) kwalifikacja Instalacyjna (IQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika;



- 3) kwalifikacja Operacyjna (OO): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
- 4) kwalifikacja Procesu (działania) (PQ): udokumentowane sprawdzenia i potwierdzenia, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

#### 12.4 Metodyka walidacji procesu

- 12.40 Walidacja Procesu (PV) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie produkować produkty pośrednie lub substancje czynne, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i własności jakościowych.
- 12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacja prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.
- 12.42 Walidacja prospektywna powinna zwykle być wykonywana dla wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnej, zdefiniowanych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej powinna być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji.
- 12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej lub rzadko produkuje się substancję czynną oraz serie substancji czynnej są produkowane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoczesnej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu handlowego powinno być dokładne monitorowanie procesu produkcyjnego oraz badanie jakości substancji czynnej.
- 12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń, instalacji pomocniczych pomieszczeń, czy zmian w samym procesie produkcyjnym. Walidacja retrospektywna może być przeprowadzona, jeżeli:
- 1) zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
  - 2) zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
  - 3) nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wynikłe z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń niezwiązana z odpowiedniością urządzeń;
  - 4) profil zanieczyszczeń został ustalony dla istniejącej substancji czynnej.
- 12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

#### 12.5 Program walidacji procesu

- 12.50 Liczba cykli procesu koniecznych do przeprowadzenia walidacji zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej powinny zostać użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii powinny być poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii, jeżeli jest to uzasadnione.
- 12.51 Krytyczne parametry procesowe powinny być kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.
- 12.52 Walidacja procesu powinna potwierdzić, że profil zanieczyszczeń każdej substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń powinien być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub, tam gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

## 12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

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

## 12.7 Walidacja czyszczenia

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

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

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

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

12.74 Należy stosować zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności każdej stosowanej metody powinna być wystarczająca dla wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na akceptowalnym ustalonym poziomie. Dla każdej metody należy ustalić osiągnięty poziom odzysku. Limity pozostałości powinny mieć uzasadnienie praktyczne, powinny być osiągalne, weryfikowalne i być wyznaczone na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.

12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanizacji urządzeń powinny obejmować zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów, w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (w przypadku wytwarzania niejałowej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania jałowych produktów leczniczych).

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

## 12.8 Walidacja metod analitycznych

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

- 12.81 Metody powinny być walidowane zgodnie z wytycznymi ICH (International Conference On Harmonisation), dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej powinien odzwierciedlać przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.
- 12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy przeprowadzić kwalifikację aparatury laboratoryjnej.
- 12.83 Powinny być przechowywane kompletne zapisy dotyczące każdej modyfikacji zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te powinny obejmować przyczynę modyfikacji i zawierać dane potwierdzające, że wyniki uzyskane zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

### **13. Kontrola zmian**

- 13.10 Powinien zostać ustanowiony formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 13.11 Należy opracować pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzania zmian surowców, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów procesowych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.
- 13.12 Wszystkie propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez odpowiednie działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez dział jakości.
- 13.13 Powinien zostać oceniony potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian, a także od wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, powinna wynikać z przesłanek naukowych.
- 13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że wszystkie dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.
- 13.15 Należy dokonać oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.
- 13.16 Należy ocenić potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyspieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.
- 13.17 Wytwórcy produktów leczniczych powinni być powiadamiani przez producentów substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeżeli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

### **14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów**

#### **14.1 Odrzucanie**

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

#### **14.2 Powtórne przetwarzanie**

- 14.20 Zazwyczaj dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie tej substancji poprzez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią rutynowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, powinno ono być uznane za część rutynowego procesu produkcyjnego.
- 14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część normalnego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.

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

### 14.3 Przerabianie

14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii niespełniającej wymagań odpowiednich specyfikacji lub ustanowionych standardów należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.

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

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

### 14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników

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

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

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

14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów powinno być odpowiednio udokumentowane.

### 14.5 Zwroty

14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zostać odpowiednio oznakowane i poddane kwarantannie.

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

14.52 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja każdego zwrotu powinna obejmować:

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

## 15. Reklamacje i wycofania

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

15.11 Rejestr reklamacji powinien uwzględniać:

- 1) nazwę i adres składającego reklamację;
- 2) nazwisko i numer telefonu osoby składającej reklamację;
- 3) charakter reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
- 4) datę przyjęcia reklamacji;
- 5) opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym terminy i tożsamość osoby podejmującej działania);
- 6) opis wszystkich podjętych kolejnych działań;
- 7) odpowiedź wysłaną przez producenta do składającego reklamację (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
- 8) końcową decyzję dotyczącą serii bądź szarzy produktów pośrednich lub substancji czynnej.

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

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

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

15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów producent powinien:

- 1) poinformować o zaistniałej sytuacji odpowiednie władze lokalne, krajowe lub międzynarodowe;
- 2) konsultować dalsze postępowanie z władzami określonymi w pkt 1.

## **16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)**

16.10 Wszyscy wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.

16.11 Wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni być oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.

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

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

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

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

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

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

### **17.1 Zastosowanie**

17.10 Ten rozdział ma zastosowanie do każdej strony innej niż oryginalny wytwórca, mającej odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.

17.11 Wszyscy agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, podmioty przepakowujące i przeetykietowujące powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku.

## **17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich**

17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przechowywać pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które powinny być przechowywane i dostępne, obejmują:

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

## **17.3 Zarządzanie jakością**

17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni ustanowić, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 2 niniejszego załącznika.

## **17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich**

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

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

## **17.5 Stabilność**

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

## **17.6 Przeływ informacji**

17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przekazywać klientowi wszystkie otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorca przepakowujący i przeetykietowujący, który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, powinien udostępnić nazwę oryginalnego producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.

17.62 Agent powinien także udzielić informacji o tożsamości producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego upoważnionym władzom na ich żądanie. Producent może sam udzielić odpowiedzi bezpośrednio odpowiednim władzom lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami a oryginalnym producentem substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez producenta).

17.63 Powinny być spełnione szczegółowe wytyczne dotyczące Certyfikatów Analitycznych, zamieszczone w pkt 11.4.

## 17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

- 17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przechowywać zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania produktu z rynku, zgodnie z rozdziałem 15 niniejszego załącznika, dla wszystkich produktów, które były przedmiotem zainteresowania danego agenta.
- 17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni wspólnie z oryginalnym producentem substancji czynnej lub produktu pośredniego dokonać przeglądu reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którym dostarczono tę substancję czynną lub ten produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z zainteresowanych stron (producent lub pośrednik) powinna przeprowadzić i udokumentować przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania produktu z rynku. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania powinno być przeprowadzane i dokumentowane przez odpowiednią stronę.
- 17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do oryginalnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące, powinien zawierać wszelkie odpowiedzi na reklamację, otrzymane od oryginalnego producenta substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

## 17.8 Postępowanie ze zwrotami

- 17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów powinno być zgodne z opisem zamieszczonym w pkt 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinny przechowywać dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

## 18. Specjalne wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej/fermentacji

### 18.1 Zasady ogólne

- 18.10 Rozdział 18 ma na celu omówienie specyficznych metod kontroli nad wytwarzaniem substancji czynnych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich rozdziałach nie zostały omówione w wystarczająco wyczerpujący sposób. Rozdział ten nie powinien być traktowany jako niezależny od pozostałych, lecz jako uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych rozdziałach niniejszego załącznika. Zasady fermentacji stosowane w „klasycznych” procesach produkcji małych cząsteczek i zasady obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nierekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, w rozdziale tym będą omówione te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.
- 18.11 Określenie „proces biotechnologiczny” (biotech) odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak białka i polipeptydy, dla których specyficzne wytyczne są podane w tym rozdziale. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.
- 18.12 Określenie „klasyczna fermentacja” odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (napromienianiem lub mutagenezą chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.
- 18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizykochemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.

W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli zanieczyszczenia drobnoustrojami, wirusami lub endotoksynami w czasie wytwarzania oraz monitorowania stosownych etapów procesu produkcyjnego.

- 18.14 Powinno się ustanowić odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego że niniejsze wytyczne obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej lub fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (np. utrzymywania banków komórek). Niniejsze wytyczne odnoszą się do hodowli komórkowej lub fermentacji od momentu, gdy fiolka z banku komórek zostaje wyjęta w celu użycia jej do produkcji.
- 18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).
- 18.16 W zasadzie kontrola procesu powinna obejmować:
- 1) utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
  - 2) prawidłowość inokulacji i wzrostu hodowli;
  - 3) kontrolę krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji lub hodowli komórkowej;
  - 4) monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności, tam gdzie ma to zastosowanie;
  - 5) procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek, przy jednoczesnym zabezpieczeniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
  - 6) monitorowanie obciążenia biologicznego oraz, tam gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;
  - 7) sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.

## **18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów**

- 18.20 Dostęp do banku komórek powinien być ograniczony wyłącznie do upoważnionych pracowników.
- 18.21 Banki komórek powinny być przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.
- 18.22 Należy przechowywać zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków ich przechowywania.
- 18.23 Tam gdzie ma to zastosowanie, banki komórek powinny być okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.
- 18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznych ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

## **18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja**

- 18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy, o ile to możliwe, używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, powinien istnieć system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.
- 18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach powinny być wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.
- 18.32 Personel powinien być odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowywać odpowiednie środki ostrożności.



- 18.33 Krytyczne parametry operacyjne (na przykład temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) powinny być monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i, tam gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność, powinny również być monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.
- 18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej powinny być czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji powinny być czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.
- 18.35 Pożywki powinny być sterylizowane przed użyciem, jeżeli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.
- 18.36 Powinny istnieć odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te powinny zawierać zasady oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed produkcją następnych serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji powinny zostać zidentyfikowane i, jeżeli to konieczne, należy ocenić wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny powinny być uwzględnione przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.
- 18.37 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.
- 18.38 Dla sprzętu używanego w produkcji kampanijnej muszą być opracowane, zwalidowane procedury czyszczenia zapewniające zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

#### **18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie**

- 18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach.
- 18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości), powinny zapewniać otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.
- 18.42 Cały sprzęt po użyciu powinien być odpowiednio wyczyszczony i, jeżeli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeżeli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie powinno być prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.
- 18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

#### **18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów**

- 18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i powinny być przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.
- 18.52 Powinny zostać podjęte odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania lub inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie lub inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których prowadzone są inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.
- 18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem należy go poddać odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Należy także podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (poprzez sprzęt lub środowisko).

## **19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych**

### **19.1 Zasady ogólne**

19.10 Nie wszystkie czynności kontrolne opisane w poprzednich rozdziałach niniejszego załącznika są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych. Rozdział 19 zawiera szczegółowe wytyczne, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.

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

### **19.2 Jakość**

19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Powinna istnieć odpowiednia procedura zwalniania każdej serii.

19.21 Należy utworzyć niezależny od produkcji dział jakości, do uprawnień którego powinno należeć podejmowanie decyzji o zwalnianiu bądź odrzucaniu każdej serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.

19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, powszechnie pełnione przez dział jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.

19.23 Powinien istnieć system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, półproduktów i substancji czynnych.

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

19.25 Oznakowanie substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych powinno być odpowiednio kontrolowane i powinno identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

### **19.3 Sprzęt i obiekty**

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

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

### **19.4 Kontrola surowców**

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

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

### **19.5 Produkcja**

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

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

## 19.6 Walidacja

- 19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej lub gdy zmiany procesu w trakcie badań rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie to możliwe, kwalifikacji sprzętu zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.
- 19.61 Walidacja procesu powinna być przeprowadzona zgodnie z rozdziałem 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeżeli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę.

## 19.7 Zmiany

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

## 19.8 Kontrole laboratoryjne

- 19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.
- 19.81 Powinien istnieć system przechowywania prób rezerwowych wszystkich serii. System ten powinien zapewnić, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z każdej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zwolnieniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu podawania.
- 19.82 Dla substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w pkt 11.6. Rozdział ten nie dotyczy nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

## 19.9 Dokumentacja

- 19.90 Powinien istnieć system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.
- 19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, powinny być odpowiednio udokumentowane.
- 19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten powinien zapewnić, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.

## CZĘŚĆ III<sup>37)</sup>

### DOKUMENTY ZWIĄZANE

### DOKUMENTACJA GŁÓWNA MIEJSCA PROWADZENIA DZIAŁALNOŚCI

#### 1. WPROWADZENIE

- 1.1 Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności (DGM) jest sporządzana przez wytwórcę lub importera i powinna zawierać informacje na temat polityki zarządzania jakością oraz działalności przedsiębiorcy, produkcji lub kontroli jakości, operacji wytwarzania prowadzonych w wymienionym miejscu oraz innych ściśle związanych z tym operacji w przylegających i pobliskich budynkach. Jeżeli tylko część operacji wytwórczych jest przeprowadzana w danym miejscu, DGM powinna opisywać tylko te operacje, np. analizy, pakowanie itp.
- 1.2 DGM powinna dostarczać jasnych informacji na temat działalności wytwórcy lub importera związanych z GMP, które mogą być przydatne w ogólnym nadzorze nad przedsiębiorstwem, a także w efektywnym planowaniu i prowadzeniu inspekcji GMP. DGM powinna być złożona w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym.

<sup>37)</sup> Dodana przez § 1 pkt 2 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

- 1.3 DGM powinna zawierać wystarczające informacje, ale, jeżeli to możliwe, nie powinna przekraczać 25–30 stron, nie licząc załączników. Zamiast ciągłego tekstu preferowane są plany, rysunki czy schematy. DGM wraz z załącznikami powinna być sporządzona w formacie A4.
- 1.4 DGM powinna być elementem dokumentacji systemu zapewnienia jakości i należy ją na bieżąco aktualizować. Powinna mieć swój numer edycji, datę wdrożenia i datę przeglądu. Musi być poddawana regularnym przeglądom w celu sprawdzenia, czy jest aktualna i przedstawia aktualną działalność. Każdy załącznik może mieć indywidualną datę wdrożenia, co pozwoli na niezależne ich aktualizowanie.

## 2. CEL

Celem niniejszego rozdziału jest pomoc wytwórcy oraz importerowi w przygotowaniu DGM, która jest niezbędna dla Głównego Inspektora Farmaceutycznego w planowaniu i przeprowadzaniu inspekcji GMP.

## 3. ZAKRES

Objaśnienia odnoszą się do wszystkich rodzajów operacji wytwórczych, takich jak produkcja, pakowanie i etykietowanie, badanie, powtórne etykietowanie, przepakowywanie wszystkich rodzajów produktów leczniczych. Niniejsza część może być wykorzystana w przygotowaniu DGM lub odpowiedniego dokumentu u wytwórców substancji czynnych.

## 4. ZAWARTOŚĆ DGM

### 4.1. INFORMACJE OGÓLNE

#### 4.1.1 Informacje kontaktowe

- 1) nazwa i dokładny adres wytwórcy lub importera;
- 2) nazwa i dokładny adres miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej, budynków oraz wydziałów produkcyjnych w miejscach wytwarzania lub w miejscach prowadzenia działalności importowej;
- 3) dane kontaktowe wytwórcy lub importera, w tym numer telefonu dostępnego przez 24 godziny na dobę w przypadku reklamacji i wycofań;
- 4) numer identyfikacyjny, np. GPS, D-U-N-S (Data Universal Numbering System), miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej.

#### 4.1.2 Działalność objęta zezwoleniem

- 1) kopia aktualnego zezwolenia na wytwarzanie lub import wydana przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego (jako załącznik 1 do DGM) lub, kiedy ma to zastosowanie, odsyłacz do bazy EudraGMP; w przypadku wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie lub import informacja ta powinna być podana;
- 2) krótki opis działalności wytwórczej lub importowej, eksportowej, hurtowej oraz inne rodzaje działalności objęte zezwoleniami wydawanymi przez właściwe organy kompetentne, z podaniem zatwierdzonych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych, zakresów wytwarzania lub importu; gdy nie jest to wymagane zakresem zezwolenia na wytwarzanie lub import;
- 3) rodzaje produktów leczniczych aktualnie wytwarzanych lub importowanych w danym miejscu (jako załącznik 2 do DGM), gdy nie podano w załączniku 1 do DGM lub gdy nie jest umieszczone w bazie EudraGMP;
- 4) lista inspekcji GMP w danym miejscu wytwarzania w okresie ostatnich 5 lat; w tym daty inspekcji, nazwa oraz kraj organu kompetentnego przeprowadzającego inspekcje; kopia aktualnego certyfikatu GMP (jako załącznik 3 do DGM) lub odniesienie do bazy EudraGMP (jeżeli możliwe).

#### 4.1.3 Inne rodzaje działalności

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

### 4.2. SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ

#### 4.2.1 System zarządzania jakością

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

#### 4.2.2 Procedura zwalniania produktów leczniczych do obrotu

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

#### 4.2.3 Nadzór nad dostawcami i wytwórcami kontraktowymi

- 1) krótkie streszczenie na temat łańcucha dostaw oraz programu audytów zewnętrznych;
- 2) krótki opis systemu zatwierdzania dostawców, wytwórców substancji czynnych i dostawców innych krytycznych materiałów;
- 3) środki używane w celu zapewnienia, że wytworzone lub importowane produkty lecznicze są zgodne z wytycznymi dotyczącymi pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (Transmissible spongiform encephalopathies – TSE), określonymi w odrębnych przepisach;
- 4) środki stosowane w przypadku podejrzenia lub zidentyfikowania sfałszowanych: produktów, produktów luzem (np. niezapakowane tabletki), substancji czynnych, substancji pomocniczych;
- 5) krótki opis korzystania z usług w zakresie badań, analiz lub innych usług technicznych związanych z wytwarzaniem lub importem i badaniami;
- 6) lista wytwórców lub importerów kontraktowych i laboratoriów zawierająca adresy i dane kontaktowe oraz schemat blokowy łańcucha dostaw w zakresie działań z wytwórcą lub importerem kontraktowym lub wykonawcą badań w Kontroli Jakości, np. sterylizacja materiałów opakowaniowych w procesie aseptycznym, badanie materiałów wyjściowych (jako załącznik 4 do DGM);
- 7) krótki opis dotyczący zakresu odpowiedzialności wykonawcy względem wytwórcy lub importera, z uwzględnieniem danych zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (jeżeli nie opisano w pkt 4.2.2).

#### 4.2.4 Zarządzanie Ryzykiem Jakości (QRM)

- 1) krótki opis metod QRM stosowanych przez wytwórcę lub importera;
- 2) zakres i cel QRM, w tym krótki opis wszystkich działań prowadzonych na poziomie korporacji oraz w danym miejscu. Należy wymienić każde zastosowanie systemu QRM, w celu oszacowania ciągłości dostaw.

#### 4.2.5 Przegląd Jakości Produktu

Krótki opis przyjętych zasad wykonywania Przeglądu Jakości Produktu.

#### 4.3. PERSONEL

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

#### 4.4. POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

##### 4.4.1 Pomieszczenia

- 1) krótki opis wytwórni lub miejsca prowadzenia działalności importowej, jej wielkość i lista budynków. Jeżeli są wytwarzane lub importowane produkty lecznicze przeznaczone na różne rynki, np. lokalny, Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych Ameryki, i odbywa się to w różnych budynkach, powinny być one wymienione z przypisaniem do określonego rynku (jeżeli nie określono w pkt 1.1);

- 2) plan (schemat) lub opis obszarów wytwarzania lub importu ze wskazaniem skali (rysunki architektoniczne lub techniczne nie są wymagane);
- 3) plany i schematy blokowe obszarów produkcyjnych (jako załącznik 6 do DGM) obrazujące klasyfikację pomieszczeń i różnice ciśnień pomiędzy sąsiadującymi obszarami oraz wskazujące rodzaj prowadzonej działalności produkcyjnej (np. mieszania, napełniania, pakowania itd.) w poszczególnych pomieszczeniach;
- 4) plany magazynów i obszarów przechowywania, z uwzględnieniem specjalnych obszarów do magazynowania i transportowania (przenoszenia) materiałów o wysokiej toksyczności, niebezpiecznych i uczulających, jeżeli dotyczy;
- 5) krótki opis szczególnych warunków przechowywania, jeżeli nie uwzględniono na planie, jeżeli ma zastosowanie.

#### 4.4.1.1 Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC)

Zasady definiowania dostarczanego powietrza, temperatury, wilgotności, różnicy ciśnień i wymian powietrza, zasady recyrkulacji powietrza.

#### 4.4.1.2 Krótki opis systemów wody

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

#### 4.4.1.3 Krótki opis innych istotnych mediów, takich jak para, sprężone powietrze, azot itd.

### 4.4.2 Urządzenia

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

#### 4.4.2.2 Czyszczenie i sanityzacja

Krótki opis metod czyszczenia i sanityzacji powierzchni mających kontakt z produktem (np. czyszczenie ręczne, za pomocą CIP itd.).

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

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

## 5. DOKUMENTACJA

- 1) opis systemu dokumentacji (np. elektroniczna, papierowa);
- 2) w przypadku gdy dokumenty i zapisy są przechowywane lub archiwizowane poza wytwórnią lub poza miejscem prowadzenia działalności importowej (z włączeniem danych związanych z monitorowaniem działań niepożądanych, jeżeli dotyczy): wykaz rodzajów dokumentacji, zapisów, nazwa i adres miejsca przechowywania oraz określenie czasu potrzebnego na pobranie dokumentów z danego miejsca archiwizacji.

## 6. PRODUKCJA

### 6.1. Rodzaje produktów

- 1) rodzaje wytwarzanych lub importowanych produktów leczniczych:
  - a) lista wytwarzanych lub importowanych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych dla ludzi i zwierząt,
  - b) lista postaci farmaceutycznych badanych produktów leczniczych (IMP) wytwarzanych lub importowanych do badań klinicznych; w przypadku gdy proces wytwarzania tych produktów różni się od procesu wytwarzania produktów komercyjnych, podać informację dotyczącą obszarów produkcyjnych i personelu;
- 2) substancje toksyczne lub niebezpieczne (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających);
- 3) rodzaje produktów leczniczych wytwarzanych lub importowanych w obszarach dedykowanych lub metodą kampanijną, jeżeli dotyczy;
- 4) aplikacje związane z kontrolą procesu w czasie rzeczywistym (PAT), jeżeli dotyczy: ogólny opis stosowanej technologii oraz związane z procesem systemy komputerowe.

**6.2 Walidacja procesowa**

- 1) krótki opis ogólnej polityki walidacji procesu;
- 2) polityka przerabiania lub powtórnego przetwarzania.

**6.3 Zarządzanie materiałami i magazynowaniem**

- 1) zasady postępowania z materiałami wyjściowymi, materiałami opakowaniowymi, produktami luzem i produktami końcowymi, w tym pobieranie próbek, kwarantanna, zwalnianie i magazynowanie;
- 2) zasady postępowania z materiałami i produktami odrzuconymi.

**7. KONTROLA JAKOŚCI (QC)**

Opis działań Kontroli Jakości w zakresie prowadzenia badań fizycznych, chemicznych, mikrobiologicznych i biologicznych.

**8. DYSTRYBUCJA, REKLAMACJE, WADY I WYCOFANIE PRODUKTU LECZNICZEGO****8.1 Dystrybucja (w części, za którą odpowiedzialność ponosi wytwórca lub importer)**

- 1) rodzaje przedsiębiorstw (hurtownie farmaceutyczne, hurtownie farmaceutyczne produktów leczniczych weterynaryjnych, wytwórcy, importerzy itd.), którym są dostarczane produkty lecznicze, i ich lokalizacje (obszar Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej itd.);
- 2) opis systemu stosowanego w celu sprawdzenia, że każdy odbiorca jest uprawniony do otrzymywania produktów leczniczych od wytwórcy lub importera;
- 3) krótki opis systemu mającego na celu zapewnienie odpowiednich warunków w czasie transportu, np. monitoring, kontrola temperatury;
- 4) wprowadzone zasady dystrybucji produktów leczniczych i metody pozwalające na prześledzenie całej drogi tego produktu;
- 5) środki podjęte w celu zapobiegania dostawianiu się produktów leczniczych do nielegalnego łańcucha dostaw.

**8.2 Reklamacje, wady i wycofanie produktu leczniczego**

Krótki opis systemu postępowania z reklamacjami, wadami i wycofaniem produktu leczniczego.

**9. INSPEKCJE WEWNĘTRZNE**

Krótki opis systemu inspekcji wewnętrznych z naciskiem na kryteria wyboru obszarów do inspekcji, rozwiązań organizacyjnych i działań następczych.

**ANEKSY****ANEKS 1<sup>38)</sup>****WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH****Reguła**

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

**Uwaga:**

Przepisy aneksu 1 nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni – w tym zakresie stosuje się inne dokumenty, takie jak normy EN/ISO.

**Wymagania ogólne**

1. Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.
2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego. Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na niektórych lub wszystkich jego etapach.
3. Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na każdym etapie wytwarzania jest wymagany odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub drobnoustrojami.

W celu spełnienia przez pomieszczenia wymagań dotyczących czystości powietrza należy zaprojektować je przez określenie poziomów czystości powietrza „w działaniu” i „w spoczynku”. Jako stan „w spoczynku” należy rozumieć sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan „w działaniu” należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników.

Stany „w działaniu” i „w spoczynku” powinny być określone w odniesieniu do każdego czystego pomieszczenia lub mogą być określone w odniesieniu do kilku czystych pomieszczeń łącznie.

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

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

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

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

<sup>38)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 14.



**Klasyfikacja pomieszczeń czystych i urzędzeń z obszarem czystym**

4. Pomieszczenia czyste i urzędzenia z obszarem czystym powinny być klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Należy wyraźnie rozróżnić klasyfikację od procesu monitorowania środowiska, w którym jest prowadzony proces. Maksymalną dopuszczalną liczbę cząstek dla każdej klasy czystości podano w poniższej tabeli.

	<b>Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m<sup>3</sup> o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli</b>			
	<b>W spoczynku</b>		<b>W działaniu</b>	
<b>Klasa</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>5,0 µm</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>5,0 µm</b>
<b>A</b>	3 520	20	3 520	20
<b>B</b>	3 520	29	352 000	2 900
<b>C</b>	352 000	2 900	3 520 000	29 000
<b>D</b>	3 520 000	29 000	nieokreślona	nieokreślona

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m<sup>3</sup>. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B („w spoczynku”) obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C („w spoczynku” oraz „w działaniu”) obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D („w spoczynku”) liczba cząstek powinna odpowiadać wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania PN-EN ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.
6. Podczas klasyfikacji powinny być używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującymi, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  w zdalnych systemach próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza powinny być używane izokinetyczne głowice próbkujące.
7. Klasyfikacja „w działaniu” może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania żywności przy symulacji „najgorszego przypadku”. Wymagania PN-EN ISO 14644-2 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

**Monitoring pomieszczeń czystych oraz urzędzeń z obszarem czystym**

8. Czystość pomieszczeń i urzędzeń z lokalnym obszarem czystym powinna być regularnie monitorowana w stanie działania, a punkty monitorowania powinny być wyznaczone w oparciu o analizę ryzyka oraz rezultaty otrzymane podczas ich klasyfikacji.
9. Monitorowanie cząstek w klasie A powinno być prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem sytuacji gdy ocenia się, że zanieczyszczenia pochodzące z procesu uszkodząby licznik cząstek lub że stanowią zagrożenie związane z np. żywymi organizmami lub radiologiczne. W takich przypadkach monitorowanie w trakcie rutynowego montażu wyposażenia powinno mieć miejsce przed ekspozycją na szkodliwe czynniki. Powinien być również prowadzony monitoring podczas operacji symulacyjnych. W klasie A monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby mogły być uchwycone wszystkie interwencje, krótkotrwałe zdarzenia i pogorszenie pracy systemu oraz sygnalizowane alarmem przekroczenia limitów alarmowych. Dopuszczalna jest sytuacja, że nie zawsze w trakcie napełniania jest możliwe wykazanie niskich stężeń cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  w miejscu napełniania z powodu tworzenia się cząstek lub kropli z samego produktu.
10. Zaleca się, by podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Skuteczność rozdziału sąsiadujących klas A i B decyduje o systemie monitorowania. W klasie B monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń i każde „zużycie eksploatacyjne” systemu mogły być uchwycone, a przekroczenie limitów alarmowych powinno być sygnalizowane alarmem.

11. Systemy monitoringu unoszących się w powietrzu cząstek mogą składać się z niezależnych liczników cząstek, sieci sekwencyjnie przełączanych punktów poboru próbek połączonych z kolektorem do jednego licznika cząstek lub kombinacją tych dwóch rozwiązań. Wybrany system musi być odpowiedni do wymiarów badanych cząstek. Jeżeli system monitorowania składa się z rozdzielnych i połączonych ze sobą głowicy próbkującej i właściwego licznika, długość połączeń oraz promień krzywizny tych połączeń musi być uwzględniony w kontekście osadzania się cząstek w połączeniach. Wybór systemu monitorującego powinien uwzględniać wszelkie ryzyka pochodzące od materiałów używanych w procesie wytwarzania, np. tych z udziałem żywych organizmów czy produktów radiofarmaceutycznych.
12. Wielkość prób pobieranych w monitoringu przy wykorzystaniu systemów zautomatyzowanych będzie zazwyczaj funkcją szybkości próbkowania używanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym.
13. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest szczególnie istotne, gdyż jest to ważne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Sporadyczne wykrycie cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją itp. Tym niemniej pojawianie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i powinno zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu HVAC, urządzenia napełniającego lub może wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.
14. Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu „w spoczynku” powinna być uzyskana po krótkim czasie „oczyszczenia powietrza” (15–20 min, wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi.
15. Monitoring pomieszczeń klas C i D „w działaniu” powinien być wykonywany zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w jakości. Wymagania i limity alarmowe lub działania będą zależały od rodzaju wykonywanych operacji, lecz powinien być dotrzymany zalecany okres „oczyszczenia powietrza”.
16. Inne czynniki, takie jak temperatura i wilgotność względna, zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Parametry te nie powinny kolidować z przyjętym poziomem czystości.
17. Przykłady czynności wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli poniżej (zobacz także punkty od 28 do 35):

<b>Klasa</b>	<b>Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz punkty 28–30)</b>
<b>A</b>	Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko
<b>C</b>	Przygotowanie roztworów, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie opakowań produktami
<b>D</b>	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania

<b>Klasa</b>	<b>Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz punkty 31–35)</b>
<b>A</b>	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
<b>C</b>	Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
<b>D</b>	Postępowanie z komponentami przy myciu

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

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

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

(a) wartości średnie

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

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

#### Technologia izolatora

21. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie. Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko powinny być tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej są podatne na przedziurawienie i przeciek. Urządzenia do transferu mogą mieć różne rozwiązania – od zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni szczelne systemy zaopatrzone w mechanizmy sterylizacji.
22. Transfer materiałów do urządzenia oraz na zewnątrz jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Mimo iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.
23. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze powinno być kontrolowane i dla procesów aseptycznych powinno odpowiadać przynajmniej klasie czystości D.
24. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja powinna uwzględniać wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, oczyszczanie izolatora, proces transferu materiałów, a także jego integralność.
25. Monitorowanie powinno być prowadzone rutynowo i obejmować częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów.

#### Technologia formowania, napełniania, zatapiania

26. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania – napełniania – zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania – napełniania – zatapiania stosowane w produkcji aseptycznej powinny być wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą być one zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A lub B. Warunki otoczenia „w spoczynku” powinny odpowiadać wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi, a dla środowiska „w działaniu” wyłącznie limitowi dla cząstek zdolnych do życia. Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, powinny być zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.
27. Z powodu specyfiki tej technologii należy zwrócić uwagę co najmniej na:
- 1) projekt i kwalifikację urządzenia;
  - 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia na miejscu (CIP) i sterylizacji na miejscu (SIP);
  - 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym są umiejscowione urządzenia;

- 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
- 5) interwencje w obszarze krytycznym urządzenia, włącznie z połączeniami aseptycznymi przed rozpoczęciem napełniania.

#### **Produkty sterylizowane końcowo**

28. Przygotowanie komponentów i większości produktów sterylizowanych końcowo powinno być wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami odpowiedniego dla filtracji i sterylizacji. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu drobnoustrojów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania również w otwartych naczyniach), przygotowanie komponentów i produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.
29. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji końcowej powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C.
30. Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia, gdy czynność napełniania jest powolna lub gdy otwory szyjek pojemników mają dużą średnicę, lub też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników, a ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników powinno przebiegać w środowisku klasy A, w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

#### **Przygotowywanie aseptyczne**

31. Po umyciu komponenty powinny być przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami powinny przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące drobnoustroje.
32. Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów powinno być wykonywane w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.
33. Prace z aseptycznie przygotowywanymi produktami i ich rozlewanie powinno przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.
34. Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, powinno odbywać się w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B albo w szczelnych tacach transportowych w klasie B.
35. Przygotowanie i napełnianie sterylnych maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

#### **Personel**

36. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje należy, o ile to możliwe, przeprowadzać z zewnątrz pomieszczeń czystych.
37. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) powinni być regularnie szkoleni w zakresie tematyki istotnej dla prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie powinno obejmować zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii. Gdy jest niezbędne wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (ekip budowlanych lub konserwatorskich), należy ze szczególną uwagą je poinstruować i objąć nadzorem.
38. Pracownicy zatrudnieni przy obróbce materiałów z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, nie powinni mieć wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.
39. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą powodować rozsiewanie nienormalnej liczby lub typów zanieczyszczeń. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba powinna decydować o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

40. W pomieszczeniach czystych nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu.
41. Zmiana odzieży i mycie powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.
42. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.
43. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości są następujące:
  - 1) klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte; należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy; należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
  - 2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty; odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;
  - 3) klasa A lub B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek; należy nosić wyjałowione, niepokryte talkiem rękawice gumowe lub lateksowe i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie; nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice; odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała pracownika.
44. Odzież zewnętrzna nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) powinna być dostarczana każdemu pracownikowi w klasie A lub B na każdą sesję produkcyjną. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny być zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniach tej klasy.
45. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych powinna być prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. Te czynności powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Wskazane jest pranie tej odzieży w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

### **Pomieszczenia**

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.
47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi mogą być niewskazane.
48. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.
49. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.
50. W obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone są operacje, aseptyczne umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem powinny być zainstalowane przerwy powietrzne. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie powinny być zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.
51. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni powinno być tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego „w spoczynku”, do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie powinny znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebieralni.
52. Drzwi śluzy nie powinny otwierać się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych powinien zabezpieczać przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

53. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Powinna być skuteczna wymiana powietrza w czystym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10–15 Pa (wartości zalecane). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty, które mają kontakt z produktem. Różne zalecenia dotyczące dostarczanego powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na zapobieganie rozprzestrzenianiu się niektórych materiałów np. patogenicznych, wysoce toksycznych, radioaktywnych lub żywych kultur wirusowych i bakteryjnych. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.
54. Należy wykazać, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; np. należy zapewnić, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.
55. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień powinny być regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

### Wyposażenie

56. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjaławiany w sposób ciągły (np. w tunelu sterylizacyjnym).
57. Urządzenia, armatura i sposób obsługi, w miarę możliwości, powinny być zaprojektowane i zainstalowane tak, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzać po powtórny, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.
58. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten powinien zostać wyczyszczony, zdezynfekowany, a tam gdzie jest to konieczne, wysterylizowany przed wznowieniem produkcji.
59. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do wstrzykiwań powinna być produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70°C.
60. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry oddechowe i filtry gazowe, systemy uzdatniania, wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody powinny być walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem; ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzane.

### Utrzymanie czystości

61. Szczególnie ważne jest utrzymanie czystości w obszarach czystych. Pomieszczenia czyste powinny być dokładnie czyszczone zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.
62. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów powinna być monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory powinny być przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony i określony czas, jeżeli nie były wyjałowione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylizowane przed użyciem.
63. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana dezynfekcja gazowa (fumigacja).

### Przetwarzanie

64. W każdym etapie produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, powinny być podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.
65. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie nimi pojemników nie powinno być wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji, szczepionki zawierające zabite drobnoustroje lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach, co inne sterylne produkty lecznicze.

66. Walidacja procesu aseptycznego powinna obejmować symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki.
67. Badanie symulacyjne procesu powinno naśladować, tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Powinno się również brać pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku).
68. Badania symulacyjne procesu powinny być wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników i każdego procesu.
69. Liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być przynajmniej równa wielkości serii. Celem powinno być osiągnięcie zerowego wzrostu; należy zastosować następującą procedurę, gdy napełniane jest:
  - 1) mniej niż 5000 jednostek – nie powinno się wykryć ani jednej zakażonej jednostki;
  - 2) od 5000 do 10 000 jednostek:
    - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego, łącznie z rozważeniem powtórnego przeprowadzenia testu napełniania pożywką,
    - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego;
  - 3) więcej niż 10 000 jednostek:
    - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego,
    - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego.
70. Dla każdej wielkości testu napełniania pożywką już sporadyczne przypadki zanieczyszczenia mikrobiologicznego mogą wskazywać na obecność niewielkiego skażenia, którego źródło powinno być wyjaśnione. Postępowanie wyjaśniające w przypadku znaczących niepowodzeń w tym teście powinno obejmować analizę potencjalnego wpływu na zapewnienie sterylności wszystkich serii wyprodukowanych od czasu ostatniego pomyślnie zakońzonego testu napełniania pożywką.
71. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.
72. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda powinny być regularnie monitorowane pod względem zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Należy przechowywać dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.
73. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, powinny być ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników powinno odbywać się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i drobnoustrojów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie powinna być nadmiernie wysoka ze względu na rodzaj noszonej odzieży.
74. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinno być minimalne. Specyfikacje powinny zawierać wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.
75. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.
76. Gdy ma to zastosowanie, należy podjąć środki w celu zminimalizowania zanieczyszczenia produktu gotowego cząstkami.
77. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia należy postępować z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ich ponownego zanieczyszczenia.
78. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem powinny być możliwie krótkie. Powinien zostać ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

79. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry zatrzymujące drobnoustroje powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.
80. Obciążenie mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją powinno być monitorowane. Należy ustalić robocze granice poziomów zanieczyszczeń bezpośrednio przed sterylizacją, związane ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Dla każdej serii powinno być wykonane oznaczenie obciążenia mikrobiologicznego, zarówno dla produktów napełnianych aseptycznie, jak i końcowo sterylizowanych. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo, gdy parametry sterylizacji są ustalone na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów („overkill”), obciążenie mikrobiologiczne może być tylko monitorowane w odpowiednio wyznaczonych odstępach czasowych. W systemach zwalniania parametrycznego badanie obciążenia mikrobiologicznego powinno być wykonywane dla każdej serii jako badanie międzyoperacyjne. Kiedy ma to zastosowanie, powinien być monitorowany poziom endotoksyn. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, powinny być przesączone przez filtry zatrzymujące drobnoustroje umieszczone, jeżeli to możliwe bezpośrednio przed napełnianiem.
81. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, powinny być sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez przelotowe sterylizatory wmontowane w ścianę albo przy zastosowaniu procedur zapewniających osiągnięcie tego samego celu – niewprowadzania zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.
82. Skuteczność każdej nowej procedury powinna być walidowana, a walidacja powinna podlegać weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

### **Sterylizacja**

83. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, należy stosować sterylizację termiczną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwolenia na wytwarzanie.
84. Przed zastosowaniem każdego procesu sterylizacji należy wykazać jego przydatność dla danego produktu i jego skuteczność na podstawie osiągnięcia pożądanych warunków sterylizujących we wszystkich częściach sterylizowanego załadunku przy wszystkich sposobach załadunku, jakie mogą być prowadzone, przez pomiary parametrów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, przez biologiczne wskaźniki. Walidację procesu powinno się weryfikować w ustalonych przedziałach czasowych przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy powinny być przechowywane.
85. Aby proces sterylizacji był skuteczny, musi być zaprojektowany w taki sposób, aby umożliwić poddanie całego materiału przewidzianego do sterylizacji wymaganym działaniom.
86. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić walidowane konfiguracje załadunku.
87. Stosowanie wskaźników biologicznych należy traktować jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Powinny być one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość powinna być sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych. Jeśli są używane wskaźniki biologiczne, należy stosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzania zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.
88. Powinny istnieć czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane, od tych, które były poddane temu procesowi. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, powinien posiadać wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki takie, jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.
89. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Powinny być one zatwierdzone jako część procedury zwalniania serii.

### **Sterylizacja termiczna**

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



91. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.
92. Mierzenie czasu sterylizacji należy rozpocząć po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego ładunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego ładunku.
93. W czasie chłodzenia, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że wykazane zostanie, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczane do użytku.

#### **Sterylicacja wilgotnym ciepłem**

94. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura, jak i ciśnienie powinny być monitorowane. Oprzyrządowanie systemu regulacji powinno być niezależne od oprzyrządowań systemów monitorujących, a także rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy w cyklu powinny być przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury powinny być rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy z odpowiednią częstotliwością sprawdzać szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji jest prowadzona w podciśnieniu.
95. Materiały przeznaczone do sterylizacji, inne niż produkty znajdujące się w szczelnych pojemnikach, powinny być opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu w wymaganej temperaturze.
96. Należy zapewnić, aby para stosowana do sterylizacji była odpowiedniej jakości i nie zawierała domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

#### **Sterylicacja suchym, gorącym powietrzem**

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

#### **Sterylicacja radiacyjna**

98. Sterylicacja radiacyjna jest używana głównie w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczalnego potwierdzenia braku szkodliwych skutków. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.
99. Podczas sterylizacji powinna być mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych powinny być używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry powinny być umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w zasięgu źródła promieniowania. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Zaabsorbowana dawka powinna być odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.
100. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.
101. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości ładunku na skuteczność sterylizacji.
102. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszczeniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Każde opakowanie powinno być opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienieniu.
103. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciągu określonego wcześniej przedziału czasowego.

#### **Sterylicacja tlenkiem etylenu**

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

105. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.
106. Przed ekspozycją na gaz materiały powinny być doprowadzone do równowagi względem wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Powinno się zoptymalizować czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.
107. Każdy cykl sterylizacji powinien być kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym załadunku. Uzyskane wyniki powinny stanowić część raportu serii.
108. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego należy prowadzić zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura powinny być rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te powinny stanowić część raportu serii.
109. Po sterylizacji załadunek komory powinien być przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości tlenu etylenu i produktów reakcji do określonego poziomu. Proces ten powinien być zwalidowany.

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

110. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli jest możliwa sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych jest preferowana sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i pleśni, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Należy rozważyć zastosowanie w pewnym stopniu procesów obróbki termicznej jako uzupełnienia filtracji.
111. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa filtracja sterylna powinna być przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.
112. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.
113. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji należy określić czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwa stwierdzone podczas prowadzenia rutynowego procesu wytwarzania powinny zostać zapisane i zbadane. Wyniki kontroli należy rejestrować i dołączyć do raportu serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych powinna być potwierdzana po użyciu, a integralność innych filtrów powinna być potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.
114. Ten sam filtr nie powinien być stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.
115. Filtr nie powinien oddziaływać na produkt przez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

#### **Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych**

116. Częściowo zakorkowane fiołki z produktem poddanym liofilizacji powinny znajdować się w warunkach klasy A do momentu pełnego zakorkowania.
117. Pojemniki powinny być zamykane według odpowiednich, zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiań, szklane lub plastikowe ampułki, powinny być w 100% poddawane badaniom na szczelność. Szczelność próbek innych pojemników powinna być sprawdzana zgodnie z odpowiednimi procedurami.
118. System zamknięcia aseptycznie napełnianych fiołek nie jest w pełni integralny do momentu, gdy zakorkowana fiołka zamknięta jest aluminiowym kapsłem. Dlatego też nakładanie kapsli powinno mieć miejsce najszybciej, jak to jest możliwe po zakorkowaniu.
119. Jako że urządzenia stosowane do kapslowania fiołek są źródłem dużych ilości cząstek mechanicznych, powinny być usytuowane na osobnych stanowiskach wyposażonych w skuteczny odciąg powietrza.

120. Kapslowanie fiolek może mieć miejsce jako proces aseptyczny z użyciem wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz strefy aseptycznej. W drugim przypadku fiołki powinny być chronione poprzez warunki klasy A do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego, później zakorkowane fiołki powinny być chronione nawiewem powietrza klasy A do momentu założenia kapsla.
121. Fiołki, w których brakuje korków lub zostały nieprawidłowo zakorkowane, powinny być odrzucone przed kapslowaniem. Gdy stacja kapslowania wymaga interwencji ze strony pracowników, powinna być zastosowana właściwa technologia, by zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiołkami w celu zminimalizowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
122. Bariery ograniczające dostęp lub izolatory mogą mieć korzystny wpływ na zapewnienie wymaganych warunków i zminimalizowanie bezpośrednich interwencji pracowników w operację kapslowania.
123. W pojemnikach zamykanych próżniowo należy kontrolować utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.
124. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego powinny być badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne należy wykonywać w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej powinni mieć zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces powinien być zwalidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w określonych odstępach czasu. Wyniki powinny być zapisywane.

### **Kontrola jakości**

125. Badanie jałowości produktu końcowego powinno być uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test powinien być zwalidowany dla danego produktu.
126. W przypadkach gdy jest zatwierdzone zwalnianie parametryczne, należy zwrócić uwagę na walidację i monitorowane całego procesu wytwarzania.
127. Próby pobierane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny zawierać próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem:
  - 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku, jak i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;
  - 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, należy pobierać próby z miejsc o potencjalnie najniższej temperaturze.

**ANEKS 2****WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH DLA LUDZI****Zakres**

Metody stosowane przy wytwarzaniu biologicznych produktów leczniczych są punktem krytycznym w trakcie kontroli odpowiednich władz.

Biologiczne produkty lecznicze mogą więc być określane głównie poprzez odniesienie do metod ich produkcji. Biologiczne produkty lecznicze wytwarzane tymi metodami obejmują: szczepionki, surowice odpornościowe, antygeny, hormony, cytokiny, enzymy i inne produkty fermentacji (w tym przeciwciała monoklonalne i produkty pochodzące z r-DNA).

- a) hodowli drobnoustrojów, z wyłączeniem pochodzących z technik r-DNA;
- b) hodowli komórkowych lub drobnoustrojów, w tym pochodzących z technik rekombinacji DNA lub tworzenia hybryd;
- c) ekstrakcji tkanek;
- d) namnażanie żywych organizmów (bakterii, wirusów) w zarodkach lub zwierzętach.

(Nie wszystkie aspekty tego aneksu mogą odnosić się do produktów kategorii a)

**Uwaga:**

*Aneks 2 uwzględnia ogólne wymagania WHO dotyczące podmiotów wytwarzających i laboratoriów kontroli jakości.*

*Przepisy tego aneksu nie określają szczegółowych wymagań dla określonych klas produktów biologicznych, odsyłają w tym zakresie do wytycznych wydanych przez Komitet do Spraw Produktów Leczniczych dla Ludzi (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)), wytyczne dla przeciwciał monoklonalnych i wytyczne dla produktów technologii rekombinowanego DNA („The rules governing medicinal product in the European Community”, Volume 3).*

**Reguła**

Wytwarzanie biologicznych produktów leczniczych, ich kontrola i stosowanie wymaga specjalnej uwagi i zachowania środków ostrożności, wynikających z charakteru tych produktów i procesów, którym podlegają. Sposób w jaki biologiczne produkty lecznicze są wytwarzane, kontrolowane i stosowane, powoduje konieczność zastosowania szczególnych środków ostrożności. W przeciwieństwie do konwencjonalnych produktów leczniczych, wytwarzanych powtarzalnymi i stabilnymi metodami chemicznymi i fizycznymi, produkcja biologicznych produktów leczniczych opiera się na procesach i materiałach biologicznych, takich jak hodowla komórek albo ekstrakcja materiału z żywych organizmów. Procesy biologiczne wykazują właściwą im zmienność, co może powodować zróżnicowanie otrzymywanych produktów. Ponadto materiały stosowane do hodowli stanowią pożywkę dla wzrostu drobnoustrojów, mogą więc sprzyjać powstawaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

W kontroli biologicznych produktów leczniczych zwykle wykorzystuje się techniki biologiczne, charakteryzujące się większą zmiennością niż oznaczenia fizykochemiczne. Kontrole procesu mają ogromne znaczenie w wytwarzaniu biologicznych produktów leczniczych.

**Personel**

1. Wszyscy pracownicy (włącznie z pracownikami zatrudnionymi przy czyszczeniu, konserwacji i kontroli jakości) zatrudnieni w pomieszczeniach, gdzie wytwarzane są biologiczne produkty lecznicze, powinni odbyć dodatkowe przeszkolenie, uwzględniające specyfikę wytwarzanych produktów i charakter ich pracy. Personel powinien być odpowiednio przeszkolony w zakresie mikrobiologii i higieny.
2. Osoby odpowiedzialne za produkcję i kontrolę jakości powinny mieć odpowiednie przygotowanie, w takich dziedzinach naukowych, jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, medycyna, farmacja, farmakologia, wirusologia, immunologia, weterynaria, oraz odpowiednie doświadczenie praktyczne, umożliwiające im nadzorowanie zachodzących procesów.
3. Ze względu na bezpieczeństwo produktu wszyscy pracownicy zatrudnieni przy produkcji, konserwacji, kontroli jakości, pracownicy zwierzętarni oraz inspektorzy powinni zostać zaszczepieni odpowiednimi szczepionkami i przechodzić regularne kontrole zdrowotne z uwagi na narażenie na czynniki zakaźne, silne toksyny lub alergenów. Niezależnie od oczywistych problemów związanych z narażeniem personelu na działanie czynników zakaźnych, silnych toksyn lub alergenów, konieczne jest podjęcie działań mających na celu uniknięcie ryzyka zakażenia serii produkcyjnej czynnikami zakaźnymi. Osoby z zewnątrz nie powinny być wpuszczane do pomieszczeń produkcyjnych.

4. Wszystkie zmiany odporności immunologicznej pracowników, które mogą mieć ujemny wpływ na jakość produktu, powinny spowodować wykluczenie tych osób z pracy w pomieszczeniach produkcyjnych. Produkcja szczepionki BCG i tuberkuliny powinna odbywać się wyłącznie przy udziale pracowników poddawanych regularnym kontrolom odporności lub prześwietleniom klatki piersiowej.
5. W czasie jednego dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z pomieszczeń, gdzie możliwy jest kontakt z żywymi drobnoustrojami lub zwierzętami, do pomieszczeń, gdzie trwa praca z innymi produktami lub organizmami żywymi. Jeżeli takie przemieszczenie jest nieuniknione, należy przestrzegać ściśle określonych procedur odkażania, włączając w to zmianę ubrania, butów i, jeżeli to konieczne, skorzystanie z natrysku.

#### **Pomieszczenia i urządzenia**

6. Stopień kontroli środowiska pod względem mikrobiologicznych i mechanicznych zanieczyszczeń pomieszczeń produkcyjnych powinien być dostosowany do rodzaju produktu i etapu produkcji, uwzględniając zanieczyszczenie materiałów wyjściowych i ryzyko dla produktu końcowego.
7. Ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych pomiędzy produktami biologicznymi, zwłaszcza w czasie tych etapów procesu produkcyjnego, w których używane są żywe organizmy, może wymagać dodatkowych środków ostrożności w stosunku do urządzeń i pomieszczeń, takich jak stosowanie dedykowanych pomieszczeń i urządzeń, produkcja metodą kampanijną i stosowanie zamkniętych systemów. Rodzaj produktu, jak również stosowane urządzenia określają stopień oddzielenia pomieszczeń, niezbędny do uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych.
8. Należy korzystać z oddzielnych pomieszczeń do produkcji szczepionki BCG i otrzymywania żywych organizmów używanych przy produkcji produktów tuberkulinowych.
9. Do pracy z *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* i *Clostridium tetani* powinny być stosowane dedykowane urządzenia do momentu inaktywacji tych bakterii.
10. Produkcja metodą kampanijną przy użyciu innych organizmów wytwarzających zarodniki jest dopuszczalna, pod warunkiem że dla danej grupy produktów zarezerwowane są specjalnie urządzenia oraz że tylko jeden produkt jest wytwarzany w danym czasie.
11. Jednoczesna produkcja w tym samym pomieszczeniu z zastosowaniem zamkniętych systemów biofermentatorów jest dopuszczalna w przypadku przeciwciał monoklonalnych i produktów przygotowywanych technikami DNA.
12. Po zakończeniu hodowli i oddzieleniu drobnoustrojów lub ich fragmentów dalsze etapy produkcji mogą być prowadzone jednocześnie w tym samym pomieszczeniu produkcyjnym, pod warunkiem że podjęto odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku szczepionek sporządzonych z zabitych bakterii oraz toksoidów, równoległa produkcja może być wykonywana tylko po inaktywacji hodowli i po detoksykacji.
13. Produkty sterylne powinny być wytwarzane w obszarach, w których panuje nadciśnienie. Obszary, gdzie panuje podciśnienie lub boksy bezpieczne biologicznie, w których aseptycznie przetwarza się czynniki chorobotwórcze, powinny być otoczone strefą nadciśnienia.
14. Urządzenia filtrujące powietrze powinny być dostosowane do określonych pomieszczeń produkcyjnych, a recyrkulacja powietrza nie powinna mieć miejsca w pomieszczeniach, w których pracuje się z żywymi drobnoustrojami chorobotwórczymi.
15. Układ pomieszczeń produkcyjnych oraz konstrukcja i lokalizacja urządzeń powinny umożliwiać skuteczne czyszczenie i odkażanie (poprzez fumigację). Skuteczność procedur czyszczenia i odkażania podlega walidacji.
16. Urządzenia stosowane w czasie pracy z organizmami żywymi powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić utrzymanie hodowli w stanie czystym podczas wytwarzania i uniemożliwić zanieczyszczenie z zewnątrz w czasie trwania procesu.
17. System rurociągów, zaworów i filtrów wentylacyjnych powinien być prawidłowo zaprojektowany, aby ułatwiać czyszczenie w miejscu (CIP) i sterylizację w miejscu (SIP). Powinno być możliwe całkowite wysterylizowanie parą zaworów urządzeń fermentacyjnych. Filtry wentylacyjne powinny być hydrofobowe, a okres ich użytkowania powinien być zwalidowany.
18. Zabezpieczenie pierwotne powinno być zaprojektowane i sprawdzone tak, aby wykazać, że nie ma ryzyka utraty szczelności.

19. Wpływy mogące zawierać drobnoustroje chorobotwórcze powinny być skutecznie inaktywowane.
20. Z powodu zmienności produktów lub procesów biologicznych niektóre dodatki lub składniki muszą być mierzone albo ważone w czasie procesu produkcji (bufory). W takich przypadkach, niewielki zapas tych substancji można przechowywać w obszarach produkcyjnych.

### **Pomieszczenia dla zwierząt i opieka**

21. Zwierzęta wykorzystywane są do produkcji licznych produktów biologicznych, takich jak szczepionki polio (małpy), surowicy przeciw jadowi węża (konie i kozy), szczepionki przeciw wściekliznie (króliki, myszy i chomiki) oraz surowicy zawierającej gonadotropiny (konie).

Ponadto zwierzęta mogą także być wykorzystywane do kontroli jakości większości surowic i szczepionek, substancji gorączkotwórczych (króliki) oraz szczepionki BCG (świnki morskie).

Wykorzystanie zwierząt, o których mowa w rozporządzeniu, zgodnie z ustawą z dnia 21 stycznia 2005 r. o doświadczeniach na zwierzętach (Dz. U. Nr 33, poz. 289, z późn. zm.) wymaga uzyskania zgody właściwej lokalnej komisji etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach lub Krajowej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach.

22. Wymagania dla zwierzętarni, opieki i kwarantanny zwierząt określają przepisy ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt (Dz. U. z 2008 r. Nr 213, poz. 1342, z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 10 marca 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków utrzymania zwierząt laboratoryjnych w jednostkach doświadczalnych, jednostkach hodowlanych i u dostawców (Dz. U. Nr 50, poz. 368), rozporządzenia Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 20 czerwca 2007 r. w sprawie kwalifikacji osób sprawujących opiekę nad zwierzętami doświadczalnymi i osób sprawujących nadzór nad tymi osobami (Dz. U. Nr 121, poz. 835) oraz *dyrektywy 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych*<sup>39)</sup> (Dz. Urz. WE L 358, 18.12.1986).

Pomieszczenia dla zwierząt używanych w produkcji i kontroli produktów biologicznych powinny być oddzielone od pomieszczeń kontrolnych i produkcyjnych. Stan zdrowia zwierząt, z których pozyskuje się niektóre materiały wyjściowe, i zwierząt używanych do badań kontroli jakości i bezpieczeństwa powinien być monitorowany i zapisywany. Osoby zatrudnione przy pracy ze zwierzętami powinny używać specjalnej odzieży ochronnej oraz mieć do dyspozycji przebieralnie.

W przypadku wykorzystania małp do produkcji lub kontroli jakości produktów biologicznych należy brać pod uwagę bieżące wymagania WHO (Requirements for Biological Substances No 7).

### **Dokumentacja**

23. Specyfikacje dla materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego mogą wymagać dodatkowego dokumentowania źródła pochodzenia, metod wytwarzania, stosowanych kontroli, zwłaszcza mikrobiologicznej.
24. Wymagane są specyfikacje biologicznych produktów pośrednich i biologicznych produktów luzem.

### **Produkcja**

#### ***Materiały wyjściowe***

25. Dostawca, pochodzenie i odpowiednie właściwości materiałów wyjściowych powinny być określone. Jeżeli niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem wyników badań. Zwolnienie produktu końcowego do obrotu jest w takich przypadkach uzależnione od pozytywnych wyników tych badań.
26. Jeżeli wymagane jest wyjaławianie materiałów wyjściowych, należy, o ile to możliwe, stosować sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (sterylizacja radiacyjna).

<sup>39)</sup> Obecnie dyrektywa 2003/65/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 lipca 2003 r. zmieniająca dyrektywę Rady 86/609/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych (Dz. Urz. UE L 230, z 16.09.2003, str. 32, z późn. zm.).

**System serii posiewowej i banku komórkowego**

27. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z powtarzających się posiewów i powielania pokoleń, produkcja biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach powinna być oparta na systemie macierzystych i roboczych serii posiewowych lub systemie banku komórkowego.
28. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a produktem końcowym powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w dokumentacji rejestracyjnej. Zwiększanie skali procesu nie może zmieniać tej podstawowej zależności.
29. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane na obecność zanieczyszczeń. Ich przydatność do użycia należy następnie wykazać przez zgodność charakterystyki jakości kolejnych serii produktu. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko ich zanieczyszczenia lub zmian.
30. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednio kontrolowanym środowisku w celu ochrony serii posiewowej i banku komórkowego oraz (jeżeli ma to zastosowanie) w celu ochrony pracowników przy tym pracujących. Podczas zakładania serii posiewowej i banku komórkowego, żaden inny żywy lub zakaźny materiał (wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie powinien równocześnie być przygotowywany przez te same osoby i w tym samym pomieszczeniu.
31. Dowody stabilności i odzysku materiału posiewowego i banków powinny być dokumentowane. Pojemniki do przechowywania powinny być hermetycznie zamknięte, opatrzone czytelnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Powinna być skrupulatnie prowadzona inwentaryzacja. Temperatura przechowywania powinna być w sposób ciągły zapisywana dla zamrażarek i odpowiednio monitorowana dla ciekłego azotu. Każde odchylenie od ustalonego zakresu i każde działanie korygujące powinno być zapisane.
32. Czynności produkcyjne wolno wykonywać jedynie osobom upoważnionym pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Należy kontrolować dostęp do przechowywanych materiałów. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w taki sposób, aby uniknąć możliwości pomylenia i zanieczyszczeń krzyżowych. Zalecane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych oraz przechowywanie ich części w różnych miejscach w celu zmniejszenia ryzyka całkowitej straty.
33. Wszystkie pojemniki zawierające macierzyste lub robocze banki komórkowe oraz serie posiewowe powinny być traktowane identycznie podczas przechowywania. Pojemniki wyjęte z magazynu nie powinny być tam ponownie wstawiane.

**Zasady postępowania**

34. Należy wykazać przydatność pożywek do wzrostu hodowli.
35. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentatorów lub innych pojemników oraz próbkowanie powinno być prowadzone w warunkach ściśle kontrolowanych, aby zapobiec zanieczyszczeniom. Należy się upewnić, że naczynia produkcyjne są prawidłowo połączone w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.
36. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zapobiec przenoszeniu żywych mikroorganizmów.
37. Jeżeli to możliwe, podłoża wzrostowe powinny być wyjaławiane in situ. Tam, gdzie jest to możliwe, dodawanie gazów, pożywek, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie do fermentatorów powinno odbywać się w linii przez filtry sterylizujące.
38. Należy rozważyć walidację każdej koniecznej operacji usuwania wirusa lub jego inaktywacji (zobacz zalecenia przewodnika CPMP).
39. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia inaktywowanych produktów tymi, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.
40. Zestaw urządzeń stosowanych do chromatografii i inny tego typu sprzęt powinien być dedykowany do oczyszczania wyłącznie jednego produktu i być wyjaławiany lub odkazany pomiędzy seriami. Nie zaleca się stosowania tego samego sprzętu na różnych etapach wytwarzania. Powinny być określone i udokumentowane kryteria użycia, okres użytkowania, metody wyjaławiania lub odkazania kolumn chromatograficznych.

**Kontrola Jakości**

41. Kontrola procesu ma istotne znaczenie w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Kontrola procesów o kluczowym znaczeniu dla jakości (procesu usunięcia wirusa), która nie może być wykonywana podczas badania produktu końcowego, powinna być prowadzona na odpowiednim etapie produkcji.
42. Niezbędne może okazać się przechowywanie w odpowiednich warunkach wystarczających ilości prób produktów pośrednich, aby było możliwe powtórzenie lub potwierdzenie kontroli serii.
43. Konieczna jest ciągła kontrola niektórych procesów produkcyjnych, fermentacji. Dane powinny stanowić część raportu serii.
44. W przypadku stosowania hodowli ciągłej, należy zwrócić specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości, wynikające ze stosowanej metody produkcyjnej.



**ANEKS 3<sup>40)</sup>****WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH****Reguła**

Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych powinno być prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla Produktów Leczniczych Część I i II. Niniejszy aneks odnosi się w szczególności do określonych praktyk, które mogą być specyficzne dla produktów radiofarmaceutycznych.

*Uwaga i.*

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

*Uwaga ii.*

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

*Uwaga iii.*

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

*Uwaga iv.*

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

*Uwaga v.*

Uznaje się, że istnieją inne niż opisane w tym aneksie dopuszczalne metody prowadzące do spełnienia wymagań Zapewnienia Jakości. Metody te powinny zostać zwalidowane i zapewnić poziom Zapewnienia Jakości co najmniej równorzędny do poziomu wprowadzonego tym aneksem.

**Wprowadzenie**

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

<sup>40)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 14.

<i>Typ wytwarzania</i>	<i>Nie GMP*</i>	<i>GMP część II i I (wzrastająco) włącznie z odpowiednimi aneksami</i>			
produkty radiofarmaceutyczne/ produkty radiofarmaceutyczne PET/ prekursory radioaktywne	<i>produkcja w reaktorach/ cyklotronach</i>	<i>synteza chemiczna</i>	<i>etapy oczyszczania</i>	<i>przetwarzanie, formowanie i dozowanie</i>	<i>wytwarzanie w warunkach aseptycznych lub końcowa sterylizacja</i>
generatory radionuklidowe	<i>produkcja w reaktorach/ cyklotronach</i>	<i>przetwarzanie</i>			

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

4. Wytwórca produktów radiofarmaceutycznych powinien opisać i uzasadnić etapy wytwarzania substancji aktywnych oraz gotowego produktu leczniczego zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania (część I i II) mającymi zastosowanie w specyficznych etapach wytwarzania lub procesu.
5. Przygotowanie produktów radiofarmaceutycznych wymaga zastosowania przepisów ochrony radiologicznej.
6. Produkty radiofarmaceutyczne do podawania pozajelitowego powinny spełniać wymagania sterylności dla produktów podawanych pozajelitowo, a tam gdzie to konieczne, należy zapewnić aseptyczne warunki pracy, takie jak podczas wytwarzania produktów sterylnych (aneks 1).
7. Specyfikacje i procedury badań kontroli jakości dla najpowszechniej używanych produktów radiofarmaceutycznych są określone w Farmakopei Europejskiej lub w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

#### *Badania kliniczne*

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

#### **Zapewnienie jakości**

9. Zapewnienie jakości ma szczególne znaczenie podczas wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych, z uwagi na ich specjalny charakter, małą ilość i niekiedy konieczność podania pacjentowi przed zakończeniem wszystkich badań.
10. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, produkt radiofarmaceutyczny musi być starannie chroniony przed skażeniem i zanieczyszczeniem krzyżowym. Dodatkowo, zarówno środowisko, jak i pracownicy muszą podlegać ochronie radiologicznej. Oznacza to, że rola skutecznego systemu zapewnienia jakości ma najwyższą wagę.
11. Jest bardzo ważne, aby dane otrzymywane w wyniku monitorowania pomieszczeń i procesu były dokładnie zapisywane i oceniane jako część procesu zwalniania.
12. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych powinny być stosowane zasady kwalifikacji i walidacji, a do określenia ich zakresu należy zastosować zarządzanie ryzykiem, żeby dotrzymać zarówno zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak i ochrony radiologicznej.

#### **Personel**

13. Wszystkie operacje wytwórcze powinny być przeprowadzane pod kontrolą personelu posiadającego dodatkowe kompetencje w zakresie ochrony radiologicznej. Personel zaangażowany w produkcję, kontrolę analityczną i zwalnianie produktów radiofarmaceutycznych powinien być właściwie przeszkolony w zakresie specyficznych aspektów systemu zarządzania jakością produktów radiofarmaceutycznych. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć całkowitą odpowiedzialność za zwolnienie produktów.
14. Wszyscy pracownicy, w tym osoby zajmujące się sprzątnięciem i konserwacją, zatrudnieni w obszarach, gdzie są wytwarzane produkty promieniotwórcze, powinni przejść odpowiednie dodatkowe szkolenia.
15. Tam, gdzie pomieszczenia i urządzenia produkcyjne są używane również przez instytucje badawcze – personel naukowy musi być odpowiednio przeszkolony z zakresu przepisów GMP, a Zapewnienie Jakości musi zweryfikować i zatwierdzić przeprowadzanie badań naukowych tak, aby zapewnić, że nie stanowią one żadnego zagrożenia dla wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych.

**Pomieszczenia i wyposażenie***Ogólnie*

16. Produkty promieniotwórcze powinny być wytwarzane w obszarach kontrolowanych (środowiskowo i radiologicznie). Wszystkie etapy wytwarzania powinny odbywać się w całkowicie wydzielonych obiektach przeznaczonych do produktów radiofarmaceutycznych.
17. Należy ustanowić i wdrożyć środki w celu przeciwdziałania zanieczyszczeniom krzyżowym, w szczególności przez personel, materiały, radionuklidy. Zamknięte lub wydzielone urządzenia powinny być używane tam, gdzie to właściwe. W momencie gdy są używane otwarte urządzenia lub gdy są one otwierane, należy powziąć wszelkie środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń. Ocena ryzyka powinna wykazywać, że zaproponowany poziom czystości środowiska jest odpowiedni do typu wytwarzanego produktu.
18. Dostęp do obszaru wytwarzania powinien odbywać się poprzez przebieralnie i powinien być dozwolony tylko dla upoważnionego personelu.
19. Stanowiska pracy i ich środowisko powinny być monitorowane pod kątem promieniowania, zanieczyszczenia cząstkami mechanicznymi oraz jakości mikrobiologicznej, według zasad ustalonych podczas przeprowadzania kwalifikacji (PQ).
20. Powinny istnieć programy konserwacji, kalibracji i kwalifikacji zapewniające, że wszystkie obiekty oraz urządzenia użyte w procesie wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są odpowiednie i kwalifikowane. Czynności te powinny być przeprowadzane przez kompetentny personel, a rejestry i zapisy powinny być przechowywane.
21. Powinny być powzięte środki ostrożności w celu zapobieżenia radioaktywnemu zanieczyszczeniu wewnątrz obiektów. Właściwa kontrola powinna mieć miejsce, aby wykrywać jakiegokolwiek radioaktywne zanieczyszczenie, zarówno bezpośrednio, używając detektorów promieniowania, bądź pośrednio przez technikę wymazową.
22. Urządzenia powinny być tak skonstruowane, żeby powierzchnie, które mają kontakt z produktem radiofarmaceutycznym, nie wchodziły z nim w reakcje, nie zanieczyszczały go lub go nie adsorbowały, zmieniając jakość tego produktu.
23. Należy unikać recyrkulacji powietrza usuwanego z obszaru, gdzie prowadzi się operacje z produktami radioaktywnymi, chyba że jest ona uzasadniona. Wywiewy powietrza powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zminimalizować zanieczyszczenie środowiska przez cząstki radioaktywne i gazy. Powinny być podjęte należyte środki w celu ochrony obszaru kontrolowanego przed zanieczyszczeniem cząstkami mechanicznymi i przed stężeniem promieniotwórczym.
24. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się cząstek radioaktywnych, może okazać się konieczne, aby ciśnienie powietrza było niższe tam, gdzie produkty są eksponowane, w stosunku do obszarów otaczających. Produkt powinien być chroniony w sposób ciągły przed zanieczyszczeniami środowiska. Można to osiągnąć np. przez zastosowanie technologii bariery lub śluz powietrznych, działających jak wyciąg.

*Produkcja sterylna*

25. Sterylne produkty radiofarmaceutyczne mogą być wytwarzane aseptycznie lub z zastosowaniem sterylizacji końcowej. Obszary pracy powinny być utrzymywane w stopniu czystości odpowiednim do typu przeprowadzanych czynności. Podczas wytwarzania produktów sterylnych, strefy pracy gdzie produkty lub pojemniki mogą mieć bezpośredni kontakt ze środowiskiem, wymagania czystości powinny być zgodne z wymaganiami opisanymi w Aneksie I.
26. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych można zastosować analizę ryzyka w celu ustalenia odpowiednich różnic ciśnienia, kierunku przepływu powietrza i jakości powietrza.
27. W przypadku użycia zamkniętych i zautomatyzowanych systemów (syntezy chemicznej, oczyszczania, filtracji sterylnej na linii) odpowiednie będzie otoczenie o klasie C (zwykle komora gorąca). Komory gorąca, gdy są zamknięte, powinny spełniać wymagania wysokiego stopnia czystości powietrza, z filtrowanym powietrzem zasilającym. Czynności aseptyczne muszą być wykonywane w obszarze klasy A.
28. Przed rozpoczęciem wytwarzania, montaż sterylnych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych (rurek, sterylnych filtrów i sterylnie zamykanych i uszczelnianych fiolek) musi zostać przeprowadzony w warunkach sterylnych.

**Dokumentacja**

29. Wszystkie dokumenty dotyczące wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych powinny być przygotowane, zweryfikowane, zatwierdzone i rozdyskrebowane zgodnie z pisemnymi procedurami.
30. Powinny być ustanowione i udokumentowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, etykiet, materiałów opakowaniowych, krytycznych produktów pośrednich i gotowych produktów radiofarmaceutycznych. Powinny także istnieć specyfikacje dla innych istotnych elementów używanych w procesie wytwarzania, takich jak pomoce procesowe, uszczelki, sterylne zestawy filtrujące, które mogą mieć krytyczny wpływ na jakość.

31. Powinny być ustanowione kryteria akceptacji dla produktów radiofarmaceutycznych włącznie z kryteriami dla specyfikacji zwolnieniowej oraz specyfikacji w okresie ważności (przykłady: tożsamość chemiczna izotopu, stężenie promieniotwórcze, czystość i aktywność właściwa).
32. Zapisy dotyczące użycia podstawowych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji powinny zawierać, gdy jest to konieczne, nazwę produktu i numer serii oraz datę, godzinę i podpis osoby wykonującej te czynności.
33. Zapisy powinny być przechowywane przynajmniej przez 3 lata.

### **Produkcja**

34. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych lub pomieszania, należy unikać wytwarzania różnych produktów radioaktywnych w tym samym obszarze pracy (komora gorąca, komora laminarna) i w tym samym czasie.
35. Szczególną uwagę należy zwrócić na walidację, włączając w to walidacje systemów skomputeryzowanych, które powinny być przeprowadzane zgodnie z aneksem 11. Nowe procesy wytwarzania powinny być walidowane prospektywnie.
36. Parametry krytyczne powinny zostać zidentyfikowane przed lub w trakcie walidacji, a zakres konieczny do działań odtwórczych powinien zostać zdefiniowany.
37. Testy integralności filtrów powinny być przeprowadzane dla produktów napełnianych sterylnie, biorąc pod uwagę konieczność ochrony radiologicznej i zachowanie sterylności filtrów.
38. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące, akceptuje się, że większość etapów etykietowania pojemników bezpośrednich jest wykonywana przed wytwarzaniem. Sterylne, puste, zamknięte fiolki mogą być częściowo etykietowane przed napełnianiem, przy zapewnieniu, że procedura ta nie wpływa ujemnie na sterylność lub nie uniemożliwi kontroli wizualnej pełnych fiolek.

### **Kontrola jakości**

39. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne muszą być rozprowadzone i użyte na podstawie oceny dokumentacji serii przed zakończeniem wszystkich badań chemicznych i mikrobiologicznych. Zwolnienie produktów radiofarmaceutycznych może być przeprowadzane w dwóch lub więcej etapach, przed i po pełnych badaniach analitycznych:
  - 1) ocena przez wyznaczoną osobę zapisów dotyczących wytwarzania serii, które powinny obejmować warunki produkcji i badania analityczne przeprowadzone w możliwie jak największym zakresie, przed zezwoleniem na transport produktów radiofarmaceutycznych o statusie kwarantanny do działu klinicznego;
  - 2) ocena ostatecznych danych analitycznych zapewniająca, że wszystkie odchylenia od normalnej procedury są udokumentowane, wyjaśnione i zatwierdzone musi być wykonana przed formalną certyfikacją serii przez Osobę Wykwalifikowaną; gdy niektóre wyniki badań są niedostępne przed użyciem produktu, Osoba Wykwalifikowana powinna warunkowo certyfikować produkt przed użyciem, a ostateczna certyfikacja produktu powinna być wykonana po uzyskaniu wszystkich wyników badań.
40. Większość produktów radiofarmaceutycznych jest przeznaczona do użytku w krótkim czasie, dlatego okres ich ważności musi być jasno ustalony, biorąc pod uwagę ich trwałość.
41. Produkty radiofarmaceutyczne mające radionuklidy o długim okresie połowicznego rozpadu powinny być badane, aby wykazać, że odpowiadają stosownym kryteriom akceptacji przed zwolnieniem i certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną.
42. Przed przeprowadzeniem badań próbki mogą być przechowywane, aby umożliwić odpowiedni rozpad radioaktywności. Wszystkie badania, włącznie z badaniami sterylności, powinny być przeprowadzone tak szybko, jak to tylko możliwe.
43. Powinny istnieć i być stosowane pisemne procedury dotyczące szczegółowej oceny produkcji i danych analitycznych przed zwolnieniem serii.
44. Produkt, który nie spełnia kryteriów akceptacji, powinien zostać odrzucony. Jeżeli materiał jest przetwarzany, należy przestrzegać wcześniej ustalonych procedur, a gotowy produkt powinien spełniać kryteria akceptacji przed zwolnieniem. Zwrócone produkty nie mogą być przetwarzane i muszą być przechowywane jako odpady radioaktywne.
45. Powinna istnieć procedura opisująca środki, jakie podejmuje Osoba Wykwalifikowana w przypadku uzyskania niewłaściwych wyników badań (poza specyfikacją) po wysłaniu produktu, ale przed upływem terminu ważności. Należy badać takie zdarzenia, aby w przyszłości móc podejmować właściwe działania naprawcze i zapobiegawcze. Proces ten musi być dokumentowany.

46. W razie konieczności należy przekazać informacje osobie odpowiedzialnej za nadzór nad stosowaniem produktu radiofarmaceutycznego. Aby móc to wykonać, powinien zostać wdrożony system identyfikacji odbiorców.
47. Powinien istnieć system weryfikacji jakości materiałów wyjściowych. Zatwierdzenie dostawcy powinno zawierać ocenę, która zapewni we właściwy sposób, że materiały wyjściowe są zgodne ze specyfikacjami. Materiały wyjściowe, materiały opakowaniowe i krytyczne materiały pomocnicze powinny być nabywane od zatwierdzonych dostawców.

#### **Próby referencyjne i archiwalne**

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

#### **Dystrybucja**

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

**ANEKS 4****WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI**

Uwaga:

Niniejsza część odnosi się do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych objętych dyrektywą 2001/82/EC<sup>35)</sup> innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które są przedmiotem innej części tego załącznika.

**Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych**

W rozumieniu tego aneksu:

- **paszą leczniczą** jest każda mieszanka weterynaryjnego produktu leczniczego lub weterynaryjnych produktów leczniczych i paszy lub pasz, która jest przygotowana do obrotu i przeznaczona do żywienia zwierząt bez dalszego przetwarzania ze względu na fakt posiadania właściwości leczniczych, zapobiegawczych lub innych właściwości opisanych w art. 1(2) dyrektywy 2001/82/EC<sup>35)</sup>;
  - **premiksem do pasz leczniczych** jest każdy weterynaryjny produkt leczniczy przygotowywany wcześniej z przeznaczeniem do wytwarzania pasz leczniczych.
1. Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych wymaga użycia dużej ilości składników pochodzenia roślinnego, które przyciągają owady i gryzonie. Budynek powinny być zaprojektowane, wyposażone i użytkowane w sposób zmniejszający to ryzyko (pkt 3.4) i objęte programem regularnej ochrony przed szkodnikami.
  2. Z powodu powstawania intensywnego pylenia w trakcie produkcji luzem materiałów przeznaczonych do premiksu należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym i łatwość czyszczenia (pkt 3.14) przez zainstalowanie tam, gdzie to jest możliwe, hermetycznych systemów transportowych i systemów odpylających. Instalacja takich systemów nie zwalnia jednak od obowiązku regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
  3. Etapy procesu technologicznego mogące mieć znaczący, negatywny wpływ na stabilność substancji czynnej (stosowanie pary w trakcie peletkowania), powinny być prowadzone w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla każdej serii.
  4. Tam gdzie jest to możliwe, należy wytwarzać premiksy w obszarach wyłącznie do tego przeznaczonych, najlepiej w osobnym budynku. W przeciwnym wypadku obszary te powinny być otoczone strefą buforową, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.

**Wytwarzanie środków do zwalczania ektopasożytów**

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

**Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających penicyliny**

7. Użycie penicylin w medycynie weterynaryjnej nie wywołuje takiego samego ryzyka nadwrażliwości u zwierząt jakie wywołuje u ludzi. Pomimo iż czasem odnotowywane są przypadki nadwrażliwości u koni i psów, istnieją inne materiały, które są toksyczne dla pewnych gatunków takich jak antybiotyki jonoforowe dla koni. Pomimo iż zaleca się żeby takie produkty były wytwarzane, wyłącznie w przeznaczonych do tych procesów, chronionych pomieszczeniach (pkt 3.6), jednak nie jest to wymagane w przypadku, gdy są to pomieszczenia przeznaczone wyłącznie do wytwarzania leczniczych produktów weterynaryjnych. Należy jednak podjąć wszystkie niezbędne środki pozwalające uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i jakiegokolwiek zagrożenia dla operatora. Z tego powodu preparaty zawierające penicyliny powinny być wytwarzane metodą kampanijną i zgodnie z odpowiednimi zwalidowanymi procedurami czyszczenia i odkażania.

**Przechowywanie prób (pkt 1.4 viii i pkt 6.14)**

8. W przypadku dużych opakowań końcowych niektórych produktów weterynaryjnych, w szczególności premiksów, może być niemożliwe zachowywanie przez wytwórcę prób każdej serii w oryginalnych opakowaniach jednostkowych. Wytwórcy powinni jednak zapewnić zachowanie i archiwizowanie, wystarczającej do badań, reprezentatywnej próby każdej serii w warunkach zgodnych z przepisami.
9. We wszystkich przypadkach opakowanie stosowane do przechowywania prób powinno być wykonane z tego samego materiału co opakowanie bezpośrednie, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

**Sterylny weterynaryjne produkty lecznicze**

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

**ANEKS 5****WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH****Reguła**

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

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

Powyższe czynniki, a także właściwa immunologicznym weterynaryjnym produktom leczniczym zmienność i ograniczony zakres możliwych do przeprowadzenia badań jakościowych produktu końcowego mogących dostarczyć wymaganych informacji sprawiają, że najważniejszą rolę w produkcji produktów, o których mowa w niniejszym aneksie, spełnia system zapewnienia jakości. W szczególności istotne jest, aby informacje uzyskiwane z monitorowania parametrów określonych w Dobrej Praktyce Wytwarzania (urządzeń, pomieszczeń, produktu) były rygorystycznie oceniane i na tej podstawie podejmowane były odpowiednie udokumentowane decyzje i działania.

**Personel**

1. Wszyscy pracownicy, w tym zajmujący się sprzątnięciem i konserwacją zatrudnieni w obszarach, w których wytwarzane są produkty immunologiczne, powinni być przeszkoleni w zakresie higieny i mikrobiologii. Dodatkowe szkolenie powinno dotyczyć charakterystyki wytwarzanych produktów.
2. Osoby odpowiedzialne powinny mieć udokumentowane szkolenia ze wszystkich lub wybranych dziedzin, takich jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, immunologia, medycyna, parazytologia, farmacja, farmakologia, wirusologia, weterynaria, oraz posiadać odpowiednią wiedzę dotyczącą badań parametrów ochrony środowiska.
3. Pracownicy powinni być chronieni przed możliwością zanieczyszczenia czynnikami biologicznymi stosowanymi w produkcji. W przypadku czynników biologicznych mogących wywoływać choroby u ludzi, należy podjąć odpowiednie środki zapobiegające infekcji przy pracy z tymi czynnikami albo ze zwierzętami doświadczalnymi.

W przypadku, gdy zachodzi potrzeba, pracownicy powinni być szczepieni i poddawani odpowiednim badaniom lekarskim.

4. Należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze, powodujące, że poza strefą produkcyjną pracownicy nie staną się źródłem zanieczyszczenia. W zależności od typu czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowe korzystanie z prysznica przed opuszczeniem pomieszczeń produkcyjnych.
5. W przypadku produktów immunologicznych ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego przez personel jest szczególnie ważne. Zapobieganie zanieczyszczeniom produktów przez pracowników powinno być realizowane przez stosowanie zestawu odpowiednich zabezpieczeń oraz procedur zapewniających, że na różnych etapach procesu technologicznego będzie używana właściwa odzież ochronna.

Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez pracowników zatrudnionych przy produkcji powinno polegać na wdrożeniu zabezpieczeń i procedur zapewniających, że pracownicy nie przemieszczają się pomiędzy różnymi obszarami produkcyjnymi, bez zastosowania skutecznych środków eliminujących ryzyko zanieczyszczenia. Podczas dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z obszarów, w których prawdopodobne jest zanieczyszczenie żywymi drobnoustrojami lub w których przebywają zwierzęta, do zabudowań, w których prowadzone są prace z innymi produktami lub organizmami. Jeżeli nie można tego uniknąć, pracownicy powinni postępować zgodnie z określonymi procedurami odkażania, obejmującymi zmianę odzieży i obuwia, a także, gdy to konieczne, korzystanie z prysznica.

Pracownicy wchodzący do pomieszczeń chronionych, w których drobnoustroje nie kontaktowały się ze środowiskiem w ciągu ostatnich 12 godzin, w celu sprawdzenia hodowli komórkowych prowadzonych w zamkniętych, odkażonych powierzchniowo naczyniach nie są uważani za narażonych na ryzyko zakażenia, chyba że te drobnoustroje zaliczane są do egzotycznych.



**Pomieszczenia**

6. Pomieszczenia powinny być zaprojektowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ryzyka związanego z produktem i środowiskiem. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie obszarów chronionych, czystych, czystych chronionych lub kontrolowanych.
7. Praca z żywymi czynnikami biologicznymi powinna być prowadzona w obszarach zabezpieczonych. Poziom ochrony powinien być zależny od chorobotwórczości drobnoustrojów i od tego, czy zostały one sklasyfikowane jako egzotyczne (zastosowanie mają także inne odpowiednie regulacje prawne w szczególności dyrektywa 98/81/EC z 26 października 1998 roku<sup>41)</sup> i dyrektywa 2001/18/EC z 12 marca 2001 roku.)
8. Praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi powinna odbywać się w pomieszczeniach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami, izolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w niektórych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację, powinna odbywać się również w obszarach czystych.
9. Operacje, podczas których produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji mają kontakt z otoczeniem, powinny być prowadzone pod nawiewem laminarnym (klasa A) w otoczeniu klasy B.
10. Jeżeli w tym samym budynku prowadzi się produkcję oraz inne prace, podczas których możliwy jest kontakt z żywymi czynnikami biologicznymi (kontrola jakości, badania naukowe, diagnostyka), powinny być one wykonywane w odpowiednio chronionych i izolowanych, wydzielonych strefach. Poziom ochrony powinien zależeć od patogenności czynnika biologicznego i od tego, czy został on określony jako egzotyczny. Podczas prowadzenia badań diagnostycznych istnieje ryzyko wprowadzenia do środowiska organizmów silnie chorobotwórczych, poziom ochrony powinien być odpowiedni do istniejącego zagrożenia. Wprowadzenie ochrony może być wymagane także w tych przypadkach, gdy kontrola jakości lub inne czynności są wykonywane w budynkach znajdujących się w pobliżu miejsca produkcji.
11. Pomieszczenia chronione powinny być łatwe do dezynfekcji oraz spełniać następujące wymagania:
  - a) brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;
  - b) powinny posiadać wentylację zapewniającą podciśnienie. Powietrze powinno być wywiewane przez filtry HEPA i może recyrkulować tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany przez podłączenie instalacji recyrkulującego powietrza do instalacji nawiewnej powietrza, w której znajdują się filtry HEPA). Recyrkulacja powietrza pomiędzy obszarami zamkniętymi a innymi pomieszczeniami jest dopuszczalna wyłącznie pod warunkiem, że przechodzi ono przez zainstalowane na wywiewie dwa filtry HEPA, przy czym integralność pierwszego z nich musi być monitorowana w sposób ciągły oraz muszą być prowadzone odpowiednie pomiary potwierdzające czystość powietrza wywiewanego, na wypadek uszkodzenia lub spadku wydajności filtra;
  - c) powietrze z pomieszczeń produkcyjnych, w których pracuje się z organizmami egzotycznymi, powinno być filtrowane przez dwa kolejne zestawy filtrów HEPA i nie może podlegać recyrkulacji;
  - d) powinny posiadać system zbierania i dezynfekcji wypływów zawierających zakażone kondensaty ze sterylizatorów, biogeneratorów. Odpady stałe, w tym także resztki zwierząt, powinny być odkażane, sterylizowane lub spalane, w zależności od wymagań. Zanieczyszczone filtry powinny być usuwane w bezpieczny sposób;
  - e) przebiegające zaprojektowane i używane jako śluzy powinny być wyposażone w umywalki i prysznice, w zależności od potrzeb. Różnice ciśnień powinny być takie, aby nie istniał przepływ zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem produkcyjnym;
  - f) śluzy materiałowe do transportowania wyposażenia powinny być tak skonstruowane, aby nie było przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyka zanieczyszczenia wyposażenia w obrębie śluzy. Śluza powinna mieć wielkość umożliwiającą skuteczne odkażanie powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Należy rozważyć zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzy w celu zapewnienia odpowiedniego czasu dla skutecznej dekontaminacji;
  - g) w szczególnych przypadkach powinny posiadać autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.

<sup>41)</sup> Uchylona przez dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/41/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie ograniczonego stosowania mikroorganizmów zmodyfikowanych genetycznie.

12. Śluzы materiałowe oraz śluzы osobowe powinny posiadać mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system uniemożliwiający jednoczesne otwarcie więcej niż jednej pary drzwi. Śluzы osobowe powinny być zaopatrywane w powietrze takiej samej czystości jak powietrze obszarów produkcyjnych, powinny także posiadać system wymiany powietrza zapewniający cyrkulację powietrza niezależną od występującej w pomieszczeniach produkcyjnych. Śluzы materiałowe powinny być wentylowane w ten sam sposób, choć mogą być stosowane śluzы niewentylowane lub wyposażone jedynie w wentylację nawiewną.
13. Czynności produkcyjne, w szczególności prowadzenie hodowli komórkowych, przygotowanie pożywek, namnażanie wirusów, mogące powodować zanieczyszczenie, powinny być wykonywane w wydzielonych pomieszczeniach. Przy pracy ze zwierzętami i produktami od nich pochodzącymi powinny być stosowane odpowiednie środki ostrożności.
14. Pomieszczenia produkcyjne, w których pracuje się z czynnikami biologicznymi szczególnie opornymi na środki dezynfekujące (bakterie wytwarzające przetrwalniki), powinny być wydzielone i używane wyłącznie do tych celów, aż do momentu, w którym czynniki biologiczne zostaną unieczynnione.
15. W tym samym pomieszczeniu nie należy jednocześnie pracować z więcej niż jednym czynnikiem biologicznym. Wyjątek stanowi mieszanie składników i następujące zaraz po nim napełnianie pojemników.
16. Pomieszczenia używane do produkcji powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić odkażanie pomiędzy kampaniami, z zastosowaniem zwalidowanych metod.
17. Wytwarzanie materiałów biologicznych może przebiegać w obszarach kontrolowanych pod warunkiem, że jest prowadzone w urządzeniach hermetycznych i dających się sterylizować termicznie, wszystkie połączenia muszą podlegać sterylizacji termicznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu cyklu produkcji. Możliwe jest także łączenie części aparatury pod nawiewem laminarnym pod warunkiem, że złączy tych jest niewiele, stosowane są techniki pracy aseptycznej i nie istnieje ryzyko wycieku. Parametry sterylizacji stosowanej przed demontażem aparatury muszą być zwalidowane dla organizmów stosowanych do produkcji. Różne produkty mogą być umieszczane w różnych biogeneratorach w obrębie tego samego obszaru, w sposób uniemożliwiający powstanie przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. Organizmy wymagające specjalnych warunków ochrony powinny znajdować się w obszarach przygotowanych do takich produktów.
18. Zwierzętarnie, w których znajdują się zwierzęta przeznaczone lub używane do produkcji, powinny posiadać odpowiedni stopień ochrony lub sposób kontroli właściwy dla obszarów czystych, a także powinny być oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt.

Zwierzętarnie, w których trzymane są zwierzęta stosowane w kontroli jakości, w których stosowane są chorobotwórcze czynniki biologiczne, powinny być odpowiednio zabezpieczone.

19. Wstęp do pomieszczeń produkcyjnych powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione. Tam, gdzie ma to zastosowanie, powinny być umieszczone jasne i zwięzłe pisemne procedury.
20. Dokumentacja dotycząca zabudowań powinna się znajdować w dokumentacji głównej wytwórni i być łatwo dostępna.

Miejsce wytwarzania oraz budynki powinny być przedstawione wystarczająco szczegółowo (w formie planów z opisami) tak, aby przeznaczenie, warunki użytkowania wszystkich pomieszczeń i stosowane tam czynniki biologiczne były jednoznacznie zidentyfikowane. Należy jasno oznakować drogi przemieszczania się pracowników i produktu.

Należy zidentyfikować gatunki zwierząt przebywające zarówno w zwierzętarni, jak i poza nią na terenie wytwórni.

Powinna zostać odnotowana inna działalność prowadzona w pobliżu miejsca wytwarzania.

Plany pomieszczeń chronionych lub czystych powinny zawierać opis systemu wentylacji, z zaznaczeniem miejsc nawiewu i wywiewu powietrza, filtrów i ich specyfikacji, liczby wymian powietrza na godzinę i różnicy ciśnień. Na planach powinny być zaznaczone pomieszczenia, w których przy pomocy manometrów monitoruje się różnice ciśnień.

## Urządzenia

21. Stosowane urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby odpowiadały szczególnym wymaganiom dotyczącym wytwarzania danego produktu.

Przed rozpoczęciem użytkowania, urządzenia powinny podlegać kwalifikacji i walidacji, a w trakcie użytkowania powinny być regularnie konserwowane i podlegać walidacji.

22. Urządzenia powinny zapewniać odpowiedni stopień bezpośredniej ochrony materiału biologicznego, tam gdzie znajduje to zastosowanie.
- Urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane w sposób umożliwiający łatwe i skuteczne odkażanie lub sterylizację, tam gdzie znajduje to zastosowanie.
23. Urządzenia zamknięte, stosowane do ochrony bezpośredniej czynników biologicznych, powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby zapobiegać jakimkolwiek wyciekom lub tworzeniu się kropli i aerozoli.
- Doprowadzenia i odprowadzenia gazów powinny być odpowiednio zabezpieczone w celu zapewnienia ochrony, przez stosowanie sterylizujących filtrów hydrofobowych.
- Wprowadzanie lub usuwanie materiału powinno odbywać się przez system zamknięty, możliwy do wysterylizowania albo pod odpowiednim nawiewem laminarnym.
24. W razie konieczności, urządzenia powinny być odpowiednio sterylizowane przed użyciem, najlepiej za pomocą suchej pary pod ciśnieniem. Można też stosować inne metody, jeżeli sterylizacja parą nie może być stosowana ze względu na rodzaj urządzenia. Ważne jest, aby nie zostały pominięte takie pojedyncze przedmioty, jak: wirówki czy łaźnie wodne.
- Urządzenia do oczyszczania, rozdzielania lub koncentracji powinny być sterylizowane lub dezynfekowane przynajmniej pomiędzy ich stosowaniem do różnych produktów. Powinien być badany wpływ metod sterylizacji na skuteczność i sprawność aparatury w celu ustalenia okresu przydatności urządzeń do stosowania. Wszystkie procedury sterylizacji powinny zostać zwalidowane.
25. Urządzenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapobiegać pomieszaniu różnych organizmów i produktów. Przewody, zawory i filtry powinny być oznakowane zgodnie z przeznaczeniem.
- Dla pojemników z materiałem zakaźnym i niezakaźnym, a także dla różnych organizmów i komórek powinny być używane oddzielne cieplarki. Inkubatory zawierające więcej niż jeden typ drobnoustrojów lub komórek mogą być akceptowane tylko wówczas, gdy stosowane są odpowiednie środki zapewniające szczelność, odkażanie powierzchni i segregację pojemników. Pojemniki do prowadzenia hodowli, powinny być indywidualnie oznakowane. Czyszczenie i dezynfekcja tych urządzeń może być dość trudna i wymaga specjalnej uwagi.
- Urządzenia stosowane do przechowywania materiałów biologicznych lub produktów powinny być zaprojektowane i używane w sposób zapobiegający wszelkim pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały powinny być jasno i jednoznacznie oznakowane oraz umieszczone w pojemnikach zabezpieczonych przed wyciekiem. Materiały takie jak komórki, szczepy macierzyste i robocze powinny być przechowywane w urządzeniach wyłącznie do tego przeznaczonych.
26. Odpowiednie urządzenia wymagające kontroli temperatury, powinny być wyposażone w system rejestracji lub alarmowania.
- Aby uniknąć awarii urządzenia w trakcie trwania procesu produkcyjnego, należy wprowadzić system konserwacji prewencyjnej i przeglądów oraz analizę tendencji zmian zapisanych danych.
27. Załadunek liofilizatorów wymaga odpowiednich obszarów czystych/zabezpieczonych.
- Rozładowywanie liofilizatorów powoduje zanieczyszczenie bezpośredniego otoczenia. Dlatego też w przypadku liofilizatorów jednostronnych, pomieszczenie czyste powinno być odkażone, zanim wprowadzi się do niego następną serię, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe powinny być sterylizowane po każdym cyklu, jeżeli nie są otwierane po stronie pomieszczenia czystego.
- Sterylizacja liofilizatorów powinna przebiegać zgodnie z przepisem pkt 24. W przypadku produkcji kampanijnej powinny być one sterylizowane przynajmniej po każdej kampanii.

### **Zwierzęta i zwierzętarnie**

28. Podstawowe wymagania dla pomieszczeń, w których przebywają zwierzęta, zalecenia co do pielęgnacji i kwarantanny regulują przepisy o ochronie zwierząt (*Dyrektywy 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r.*<sup>39)</sup>).
29. Zwierzętarnie powinny być odpowiednio zaprojektowane i oddzielone od innych zabudowań produkcyjnych.
30. Warunki sanitarne, w jakich przebywają zwierzęta wykorzystywane do produkcji, powinny być określone, monitorowane i rejestrowane. Z niektórymi zwierzętami należy postępować w sposób opisany w specjalnych monografiach (stada wolne od specyficznych patogenów).
31. Zwierzęta, materiały biologiczne i przeprowadzane badania powinny podlegać systemowi identyfikacji, aby zapobiec pomyłkom i kontrolować możliwe zagrożenia.

**Dezynfekcja – usuwanie odpadów**

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

**Produkcja**

33. Ze względu na dużą różnorodność produktów, wieloetapową produkcję przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych i charakter procesów biologicznych należy zwracać uwagę na postępowanie zgodne ze zwalidowanymi procedurami operacyjnymi oraz na ciągłe monitorowanie wszystkich etapów i kontrolę procesu produkcji.

Należy zwracać szczególną uwagę na materiały wyjściowe, pożywki i stosowany system serii posiewowych.

**Materiały wyjściowe**

34. Wymagania dotyczące materiałów wyjściowych powinny być jasno zdefiniowane w pisemnych specyfikacjach. Powinny one zawierać szczegółowe informacje dotyczące dostawcy, metody wytwarzania, rejonu geograficznego i gatunku zwierząt, od którego pochodzi materiał. Powinny też zawierać metody i kryteria akceptacji badań kontrolnych materiałów wyjściowych. Szczególnie ważne są kontrole mikrobiologiczne.
35. Wyniki badań materiałów wyjściowych muszą odpowiadać wymaganiom specyfikacji. W przypadku, gdy badania trwają długo (jaja ze stad SPF, Specific Pathogens Free flocks), konieczne może być rozpoczęcie procesu obróbki surowców, zanim dostępne będą wyniki kontroli analitycznej. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od otrzymania zadowalających wyników badań materiałów wyjściowych.
36. Szczególną uwagę należy zwrócić na informacje dotyczące systemu zapewnienia jakości stosowanego przez dostawcę przy jego kwalifikacji i określaniu zakresu wymaganych badań materiałów wyjściowych.
37. Powinno się stosować sterylizację termiczną jako metodę sterylizacji materiałów wyjściowych, tam gdzie jest to możliwe. Jeżeli jest to konieczne mogą być stosowane również inne zwalidowane metody, takie jak sterylizacja radiacyjna.

**Pożywki**

38. Zdolność pożywki do zapewnienia odpowiedniego rozwoju pożądanych mikroorganizmów powinna być odpowiednio zwalidowana we właściwy sposób, zanim przystąpi się do właściwych badań.
39. Pożywki powinny być sterylizowane, na miejscu lub w linii technologicznej. Ogrzewanie jest najlepszą metodą. Gazy, pożywki, kwasy, zasady, związki przeciwpienne i inne materiały wprowadzane do sterylnych biogeneratorów powinny również być sterylne.

**System serii posiewowej i banku komórkowego**

40. W celu zapobieżenia niepożądanym zmianom właściwości, wynikającym z powtarzających się posiewów lub wielokrotnego pasażowania, wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych uzyskiwanych z komórek drobnoustrojów lub hodowli tkankowych albo przez namnażanie w zarodkach lub zwierzętach powinno być oparte na systemie serii posiewowych lub banków komórkowych.
41. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a końcowym produktem powinna być zgodna z deklarowaną w dokumentacji dopuszczenia do obrotu.
42. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane pod kątem występujących zanieczyszczeń. Dla nowych serii posiewowych powinny zostać ustalone kryteria akceptacji. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w sposób ograniczający ryzyko zanieczyszczenia lub zmiany. Podczas zakładania serii posiewowej czy banku komórkowego nie powinny być równocześnie wykonywane w tym samym obszarze albo przez tę samą osobę żadne czynności z innym żywym albo zakaźnym materiałem (wirusy albo linie komórkowe).
43. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednim środowisku, zabezpieczającym serię posiewową, bank komórkowy, i jeśli ma to zastosowanie pracowników i środowisko zewnętrzne.

44. Pochodzenie, sposób i warunki przechowywania materiału posiewowego powinny być w pełni opisane. Należy prowadzić ewidencję stabilności i odzyskiwania materiału posiewowego i komórkowego. Pojemniki służące do przechowywania powinny być hermetycznie zamknięte, jasno oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Warunki przechowywania powinny być prawidłowo monitorowane. Powinna być prowadzona ewidencja wszystkich pojemników.
45. Z materiałem mogą pracować wyłącznie osoby upoważnione, a praca ta powinna przebiegać pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w sposób uniemożliwiający ich pomylenie lub zanieczyszczenie krzyżowe. Wskazane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych i przechowywanie każdej części w innym miejscu, tak aby zminimalizować ryzyko całkowitej utraty serii lub banku.

#### *Zasady postępowania*

46. Podczas procesów wytwarzania należy unikać lub ograniczać tworzenia się kropli i piany. Wirowanie i mieszanie, podczas których może występować rozpryskiwanie kropelek płynu, należy prowadzić w odpowiednich obszarach zabezpieczonych lub czystych/zabezpieczonych, aby zapobiec przenoszeniu żywych organizmów.
47. Przypadkowo wylane ciecze, zwłaszcza zawierające żywe organizmy, muszą być usuwane lub neutralizowane szybko i bezpiecznie. Dla każdego drobnoustroju powinny istnieć zwalidowane metody odkażania. Gdy w procesie używane są różne szczepy tego samego gatunku bakterii lub bardzo podobne wirusy, jeżeli nie ma podstaw przypuszczać, że mogą one różnić się znacząco opornością na stosowane czynniki, proces należy zwalidować tylko w stosunku do jednego z nich.
48. Jeżeli jest to możliwe, czynności związane z przenoszeniem materiałów, takich jak sterylne pożywki, hodowle lub produkty, powinny być prowadzone we wcześniej wysterylizowanych systemach zamkniętych. W pozostałych przypadkach operacje te muszą być chronione przez boksy z laminarnym przepływem powietrza.
49. Wprowadzanie pożywek lub hodowli do biogeneratorów i innych zbiorników powinno być prowadzone w dokładnie kontrolowanych warunkach zapewniających, że nie wprowadza się zanieczyszczeń. Należy zapewnić prawidłowe połączenie zbiorników w trakcie wprowadzania hodowli.
50. W przypadku, gdy to konieczne (dwa lub więcej fermentorów znajduje się na jednym obszarze), otwory służące do pobierania prób i dodawania odczynników, a także łączniki (po połączeniu, przed przepływem produktu, przed ponownym rozłączeniem) powinny być sterylizowane parą. Możliwe jest również zaakceptowanie chemicznej dezynfekcji otworów otwieranych pod osłoną nawiewu laminarnego.
51. Urządzenia, szkło, powierzchnie zewnętrzne pojemników na produkt przed wyniesieniem z obszaru chronionego muszą być zdezynfekowane, z zastosowaniem zwalidowanych metod (zobacz pkt 47). Dokumentacja serii może stanowić szczególny problem. Jedynie minimalna liczba dokumentów, niezbędna do przeprowadzenia operacji zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, może być wprowadzana do pomieszczenia chronionego i z niego wynoszona. Jeżeli dokumentacja jest zanieczyszczona przez substancje rozlane lub aerozole lub jeżeli pracowano z drobnoustrojami należącymi do egzotycznych, to dokumenty muszą zostać odpowiednio zdezynfekowane w miejscu, gdzie dezynfekuje się urządzenia, lub dane powinny być przekazywane za pomocą fotokopiarki lub faksu.
52. Odpady płynne lub stałe, a w szczególności skorupki jaj, jednorazowe butelki służące do przechowywania hodowli, nie nadające się do użycia hodowle lub materiały biologiczne, najlepiej jest sterylizować lub dezynfekować przed wyniesieniem z obszaru chronionego. W niektórych przypadkach mogą być dopuszczalne rozwiązania alternatywne, takie jak zamykane szczelnie pojemniki lub rurociągi.
53. Do pomieszczeń produkcyjnych należy wprowadzać wyłącznie artykuły i materiały, w tym także dokumentację związane ściśle z wykonywanymi operacjami. Powinien istnieć system kontroli zapewniający, że po zakończeniu operacji wszystkie zbędne materiały zostaną usunięte z pomieszczeń.
54. Termostabilne artykuły i materiały powinny być wprowadzane do obszarów czystych lub czystych/zabezpieczonych przez autoklaw przelotowy lub suszarkę. Materiały i artykuły termolabilne powinny być wprowadzane przez służę z blokowanymi drzwiami, w której są dezynfekowane. Sterylizacja materiałów poza obszarem produkcyjnym może być zaakceptowana pod warunkiem, że są one w opakowaniu dwuwarstwowym i wprowadzane przez służę z zachowaniem odpowiednich środków bezpieczeństwa.
55. Należy stosować środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniom lub pomyłkom w trakcie inkubacji. Powinna istnieć procedura mycia i dezynfekcji inkubatorów. Pojemniki w inkubatorach muszą być starannie i jednoznacznie oznakowane.

56. Z wyjątkiem mieszania składników i następującego bezpośrednio po nim rozlewu (lub gdy stosuje się systemy hermetyczne) w pomieszczeniu produkcyjnym mogą być równocześnie prowadzone prace tylko z jednym żywym czynnikiem biologicznym. Pomieszczenia produkcyjne muszą być skutecznie dezynfekowane przed rozpoczęciem prac z kolejnym żywym czynnikiem biologicznym.
57. Produkty powinny być inaktywowane przez dodatek inaktywatora i stosowanie odpowiedniego wytrząsania. Mieszanina powinna zostać następnie przeniesiona do kolejnego sterylnego naczynia, chyba że pojemnik pierwotny ma takie rozmiary i kształt, że łatwo może być obrócony i wstrząsany tak, aby wszystkie wewnętrzne powierzchnie zostały zwilżone końcową mieszaniną kultury/inaktywatora.
58. Nie wolno otwierać naczyń ani pobierać prób z naczyń zawierających inaktywowane (unieczynnione) produkty w otoczeniu zawierającym żywe czynniki biologiczne. Dalsze przetwarzanie inaktywowanych produktów powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych klasy A – B lub w zamkniętych urządzeniach przeznaczonych wyłącznie dla produktów inaktywowanych.
59. Metody sterylizacji, dezynfekcji, usuwania wirusów i inaktywacji powinny być szczególnie starannie zwalidowane.
60. Rozlew powinien nastąpić jak najszybciej po ukończeniu produkcji. Pojemniki zawierające produkt luzem przed rozlewem powinny być szczelnie zamknięte, odpowiednio zaetykietowane i przechowywane w określonej temperaturze.
61. Powinien istnieć system zapewniający integralność zamknięcia i szczelność pojemników po rozlewie.
62. Kapslowanie fiolek zawierających żywy materiał biologiczny musi odbywać się w sposób zapewniający, że nie nastąpi zanieczyszczenie innych produktów lub rozprzestrzenianie się żywych czynników do innych obszarów i do środowiska zewnętrznego.
63. Należy opracować procedury dotyczące postępowania z napełnionymi pojemnikami nieposiadającymi etykiet zapobiegające pomyłkom i zapewniające odpowiednie warunki przechowywania, gdy pomiędzy procesem rozlewu do opakowań bezpośrednich a ich etykietowaniem i pakowaniem występuje opóźnienie. Należy zwrócić szczególną uwagę na przechowywanie produktów wrażliwych na ciepło lub światło. Musi być wyspecyfikowana temperatura ich przechowywania.
64. Na każdym etapie produkcji ilość produktu otrzymywanego powinna być porównana ze spodziewaną w tym procesie wydajnością. Wszystkie znaczące rozbieżności należy zbadać.

#### **Kontrola Jakości**

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

**ANEKS 6<sup>42)</sup>****WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH****Reguła**

Gazy spełniające definicję produktu leczniczego zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69) lub dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 3) (gazy medyczne) są przedmiotem wymagań ustalonych w dyrektywach, włącznie z wymaganiami dotyczącymi wytwarzania. Aneks dotyczy wytwarzania substancji czynnych gazów i wytwarzania gazów medycznych.

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

Wytwarzanie substancji czynnych gazów należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla substancji czynnych używanych jako materiały wyjściowe” (Część II) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

Wytwarzanie gazów medycznych należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla produktów leczniczych” (Część I) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

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

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

**Wytwarzanie substancji czynnych gazów**

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

1. Procesy odpowiadające tym dwu metodom produkcji substancji czynnych gazów powinny być zgodne z Częścią II „Podstawowe wymagania dla substancji czynnych używanych jako materiały wyjściowe”. Jednak:
  - 1) wymagań dotyczących materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnej (Część II rozdział 7) nie stosuje się do produkcji substancji czynnej gazów z powietrza poprzez separację (jakkolwiek, wytwórca powinien zapewnić, że jakość powietrza otoczenia jest odpowiednia dla ustalonego procesu i wszelkie zmiany jakości powietrza otoczenia pozostaną bez wpływu na jakość substancji czynnej gazu);
  - 2) wymagań dotyczących ciągłego badania stabilności (Część II pkt 11.5), które mają potwierdzić warunki przechowywania i terminy ważności/powtórnego badania (Część II pkt 11.6), nie stosuje się, w przypadku gdy wstępne badania trwałości zostały zastąpione danymi literaturowymi (Guidance CPMP/QWP/1719/00);
  - 3) wymagań dotyczących przechowywania próbek archiwalnych (Część II pkt 11.7) nie stosuje się do substancji czynnych gazów, chyba że ustalono inaczej.
2. Wytwarzanie substancji czynnych gazów w procesie ciągłym (np. separacja powietrza) powinno być w sposób ciągły monitorowane pod kątem jakości. Wyniki tej kontroli powinny być przechowywane w sposób pozwalający na ocenę trendów.
3. Ponadto:
  - 1) transport i dostawy substancji aktywnych gazów luzem powinny spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów leczniczych (pkt 19–21 niniejszego załącznika);
  - 2) napełnianie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych substancjami czynnymi gazów powinno spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów medycznych (pkt 22–37 niniejszego Aneksu), jak również Część II rozdział 9.

<sup>42)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

## WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami szczególnie w związku z ponownym stosowaniem opakowań.

4. Wymagania odnoszące się do butli należy stosować także do wiązki butli (z wyjątkiem składowania i transportu krytego).

### Personel

5. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu i dystrybucji gazów medycznych powinni uczestniczyć w odpowiednich szkoleniach z zakresu Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczących tego rodzaju produktów. Powinni oni zdawać sobie sprawę z niezwykle ważnych aspektów i potencjalnych zagrożeń wynikających dla pacjentów stosujących powyższe produkty. Programy szkoleniowe powinny obejmować kierowców cystern.
6. Pracownicy podwykonawców, którzy mogliby mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. pracownicy odpowiedzialni za utrzymanie butli lub zaworów), powinny być odpowiednio przeszkoleni.

### Pomieszczenia i urządzenia

#### Pomieszczenia

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

Pomieszczenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapewnić:

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

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

9. Puste butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne po sortowaniu lub konserwacji oraz napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane pod zadaszeniem chroniącym przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. Napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym ze środowiskiem, w którym będą stosowane.
10. Szczególne warunki magazynowania należy zapewnić zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. w przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania).

#### Urządzenia

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



12. Zbiorniki oraz cysterny powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach lub pojemnikach używanych do pośredniego przechowywania lub magazynowania, jak takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazów medycznych, oraz że zostały spełnione wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach, zarządzanie ryzykiem jakości powinno być wprowadzone i udokumentowane.
13. Wspólny układ dostarczania gazu do medycznego i do niemedycznego panelu rozdzielczego jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi wstecznemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.
14. Panele rozdzielcze powinny być dedykowane do pojedynczego gazu medycznego lub do otrzymywania mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach, napełnianie gazami wykorzystywanymi do innych celów niż medyczne za pomocą paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazu medycznego, i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Napełnianie powinno wówczas przebiegać w sposób kampanijny.
15. Naprawa i konserwacja (włączając sprzątanie i czyszczenie) sprzętu nie może negatywnie wpływać na jakość gazu medycznego. W szczególności należy opracować procedury opisujące działania, jakie należy podjąć po naprawie i pracach konserwacyjnych dotyczących naruszenia integralności układu. W szczególności należy, przed dopuszczeniem do użytku, wykazać, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość gotowego produktu. Zapisy z tych czynności powinny być przechowywane.
16. Procedura powinna opisywać działania, jakie należy podjąć, w przypadku gdy cysterna jest przeznaczona ponownie do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu niemedycznego gazu w warunkach wymienionych w pkt 12 lub po operacji konserwacji). Działania powinny obejmować badania analityczne.

### **Dokumentacja**

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

18. Każdej partii gazu przeznaczonej do dostarczania do szpitalnych zbiorników powinny towarzyszyć rejestry, które powinny obejmować odpowiednio (pozycje zawarte w rejestrze mogą się różnić w zależności od prawodawstwa danego kraju):
- 1) nazwę produktu;
  - 2) numer serii;
  - 3) identyfikację zbiornika (cysterny), w którym partia została certyfikowana;
  - 4) datę i czas napełniania;
  - 5) identyfikację osoby prowadzącej napełnianie zbiornika (cysterny);
  - 6) odniesienie do dostarczonej cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu;
  - 7) istotne szczegóły dotyczące napełniania;
  - 8) specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym w odniesieniu do statusu kalibracji urządzeń kontrolnych);
  - 9) szczegóły dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń niezwykłych, zatwierdzone wszelkie odchylenia od instrukcji napełniania;
  - 10) datowaną i podpisaną certyfikację serii przez osobę wykwalifikowaną.

## **Produkcja**

### ***Przeładunek i dostawy kriogenicznego i płynnego gazu***

19. Przeładunek gazów skroplonych lub kriogenicznych ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrola przed przeładunkiem, powinien odbywać się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa powinna być wyposażona w zawór przeciwwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złączek.
20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern powinny być wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptory umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nieprzeznaczone do tych samych gazów, powinny być pod kontrolą.
21. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem że próba jest badana w celu zapewnienia, że jakość dostarczonego gazu jest właściwa. Próba może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony, lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy.

*Uwaga: patrz szczegółowe wymagania w pkt 42 dotyczące napełniania zbiorników znajdujących się u odbiorcy.*

### ***Napełnianie i etykietowanie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych***

22. Przed napełnianiem butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych partia gazu powinna być zdefiniowana, zbadana zgodnie ze specyfikacjami i zwolniona do napełniania.
23. W przypadku procesów ciągłych, jak określono w „Regule”, powinna być odpowiednia kontrola międzyoperacyjna w celu zapewnienia, że gaz jest zgodny ze specyfikacją.
24. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być dostosowane do odpowiednich specyfikacji technicznych oraz odpowiednich wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Powinny one być przeznaczone dla jednego gazu leczniczego lub danej mieszaniny gazów leczniczych. Butle powinny być oznaczone kolorami, zgodnie z odpowiednimi normami. Powinny być wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego z mechanizmem przeciwwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem.
25. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być sprawdzone przed pierwszym użyciem w procesie produkcji i powinny być odpowiednio utrzymywane. Jeżeli oznakowanie CE wyrobów medycznych jest używane, utrzymanie powinno dotyczyć medycznych zaleceń producenta urządzenia.
26. Kontrole i czynności konserwacyjne nie powinny mieć wpływu na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej.
27. W ramach kontroli i czynności konserwacyjnych, butle powinny podlegać wewnętrznej kontroli wizualnej przed zamontowaniem zaworu, celem upewnienia się, że nie są one zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Należy tego dokonać:
- 1) gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzone do napełniania gazem leczniczym;

- 2) po każdym badaniu ciśnienia hydrostatycznego lub równoważnym badaniu, gdy zawór jest usuwany;
- 3) gdy zawór jest wymieniany.

Zawór po zamontowaniu do butli powinien znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli. Jeżeli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do stanu wewnętrznego butli, zawór należy usunąć i dokonać wewnętrznej kontroli butli w celu zapewnienia, że nie zostały zanieczyszczone.

28. Konserwacja i naprawy butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów są w gestii producenta produktu leczniczego. Jeżeli są w gestii podwykonawców, powinny być przeprowadzane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców, a umowy, w tym porozumienia techniczne, powinny zostać zawarte. Podwykonawcy powinni być poddani kontroli w celu zapewnienia, że zachowują odpowiednie standardy.
29. Powinien istnieć system zapewniający identyfikowalność butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów.
30. Kontrole wykonywane przed napełnianiem powinny obejmować:
  - 1) w przypadku butli, kontrolę przeprowadzaną w oparciu o zatwierdzone procedury celem zapewnienia ciśnienia resztkowego w każdej butli:
    - a) jeżeli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe, przy braku sygnału wskazującego, że w butli występuje nadciśnienie, należy sprawdzić prawidłowe funkcjonowanie zaworu, a w przypadku wykazania, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butla powinna być przekazana do kontroli,
    - b) jeżeli butla nie jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe; butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, należy odstawić na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeżeli to potrzebne, należy oczyścić butle zwalidowaną metodą lub przeprowadzić kontrolę wizualną;
  - 2) sprawdzenie, że wszystkie poprzednie etykiety serii zostały usunięte;
  - 3) sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte;
  - 4) zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem; butle powinny być czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób;
  - 5) kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego;
  - 6) sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo sprawdzane);
  - 7) kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia, czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami;
  - 8) sprawdzenie, czy każdy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (kolory oznaczenia odpowiednie do norm krajowych lub międzynarodowych).
31. Dla operacji napełniania powinna zostać określona seria.
32. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury powinny zawierać próżniowanie lub operacje oczyszczania i powinny zostać zwalidowane.

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

33. Przenośne zbiorniki kriogeniczne, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności, przenośne zbiorniki kriogeniczne bez ciśnienia resztkowego powinny zostać przygotowane do użycia walidowanymi metodami.
34. Powinny być właściwe kontrole celem zapewnienia, że każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny zostały prawidłowo napełnione.
35. Przed założeniem plomby lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu powinna być sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność każdej napełnionej butli (pkt 36). Metoda badania nie powinna wprowadzać żadnych zanieczyszczeń do gniazda zaworów i, w stosownych przypadkach, powinny być pobrane próby do badań jakościowych.

36. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów powinny być wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotu przed skażeniem. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być wyposażone w plomby lub zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy zaworach.
37. Każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny musi mieć etykietę. Numer serii oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.
38. W przypadku gazów medycznych produkowanych przez zmieszanie dwóch lub więcej różnych gazów (in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach), procesy mieszania powinny być zwalidowane celem zapewnienia, że w każdej butli gazy są właściwie mieszane i że mieszanina jest jednorodna.

### **Kontrola Jakości**

39. Każda seria gazu medycznego (butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne, zbiorniki szpitalne) powinna być badana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i certyfikowana.
40. Plan pobierania prób i analizy, jakie należy wykonać, powinny być zgodne w przypadku butli z następującymi wymogami (o ile inne nie są wymagane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu):
  - 1) w przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem medycznym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z każdego cyklu napełniania, należy sprawdzić tożsamość i czystość gazu (A);
  - 2) w przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem medycznym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania powinna być zbadana tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania; przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej;
  - 3) w przypadku gazu medycznego produkowanego przez zmieszanie dwóch lub więcej gazów w butli poprzez ten sam panel rozdzielczy, gaz z każdej butli powinien być badany na zawartość i tożsamość każdego składnika gazu; dla gazu dopełniającego skład tej mieszaniny, jeżeli istnieje, badania tożsamości mogą być wykonywane na jednej butli napełnianej poprzez ten sam panel rozdzielczy w cyklu napełniania (lub dla nieprzerwanego cyklu napełniania w przypadku butli napełnianych po jednej na raz); może być badana mniejsza ilość butli w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego;
  - 4) jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnieniem butli, wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania; jeżeli brak jest ciągłej analizy mieszaniny w czasie napełniania, gazy powinny spełniać takie same zasady, jak gazy lecznicze produkowane przez zmieszanie gazów w butlach.

Badania zawartości wody powinny być wykonywane, chyba że zostało uzasadnione inaczej.

Możliwe jest inne pobieranie próbek i stosowanie innych procedur badawczych, jeżeli dają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości.

41. Jeżeli nie jest wymagane inaczej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, analizy dla przenośnych zbiorników kriogenicznych powinny obejmować oznaczenie składu i badanie tożsamości dla każdego zbiornika. Analizowanie serii powinno być prowadzone tylko wówczas, gdy wykazano, że krytyczne parametry gazu pozostającego w każdym zbiorniku przed uzupełnieniem zostały utrzymane.
42. Ze zbiorników kriogenicznych znajdujących się u odbiorców (zbiorniki w szpitalu lub domowe zbiorniki kriogeniczne), które są ponownie napełniane na miejscu z dedykowanych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że świadectwo analizy zawartości cysterny jest dołączone. Jednak należy wykazać, że wymagania specyfikacji gazu w zbiornikach są utrzymane w kolejnych napełnieniach.
43. Przechowywanie prób archiwalnych i referencyjnych nie jest wymagane, chyba że ustalono inaczej.
44. Ciągłe monitorowanie stabilności nie jest wymagane, w przypadku gdy wstępne badania stabilności zostały zastąpione danymi bibliograficznymi (zgodnie z zaleceniem CPMP/QWP/1719/00).

### **Transport gazów**

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

ANEKS 7<sup>43)</sup>**WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH****Reguła**

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

Materiałem wyjściowym w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych<sup>44)</sup> może być roślina lecznicza, substancja roślinna<sup>45)</sup> lub przetwór roślinny. Substancja roślinna powinna być odpowiedniej jakości. Wytwórca przetworu roślinnego lub produktu leczniczego roślinnego powinien otrzymać odpowiednie dane potwierdzające jakość substancji roślinnej. Zapewnienie stałej jakości substancji roślinnej może wymagać bardziej szczegółowych informacji o jej produkcji rolniczej. Istotnymi aspektami jakości substancji roślinnej i mogącymi w konsekwencji wpływać na jakość produktu końcowego są: selekcja nasion oraz warunki uprawy i zbioru. Zalecenia dotyczące właściwego systemu zapewnienia jakości dla dobrej praktyki uprawy i zbiorów przedstawia przewodnik HMPC „Wytyczne dla Dobrej Praktyki Uprawy i Zbioru dla materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego”.

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

**Tabela ilustrująca zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania produktów leczniczych roślinnych<sup>46)</sup>**

<b>Działanie</b>	<b>Dobra Praktyka Uprawy i Zbioru</b>	<b>Część II załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2014 r. poz. 318)</b>	<b>Część I załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2014 r. poz. 318)</b>
Uprawa oraz zbiór ze stanu naturalnego i plantacji roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin			
Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin*			
Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja**			
Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja substancji roślinnej, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja substancji roślinnej			
Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem produktu leczniczego			

<sup>43)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 14; wszedł w życie z dniem 1 września 2009 r.

<sup>44)</sup> W całym aneksie, jeżeli inaczej nie określono, „produkt leczniczy roślinny” zawiera „tradycyjny roślinny produkt leczniczy”.

<sup>45)</sup> Terminy roślina i ziołowy przetwór roślinny, tak jak definiuje je Dyrektywa 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w odniesieniu do tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 85; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 313), są uznawane za równorzędne z odnośnymi terminami Farmakopei Europejskiej herbał drug i herbał drug preparation.

<sup>46)</sup> Tabela ta szczegółowo oddaje sekcje ziół z Tabeli 1 w części II załącznika do niniejszego rozporządzenia.

## Wyjaśnienia

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

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

\*\*Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja, jeżeli to konieczne, aby te czynności stanowiły integralną część zbioru w celu utrzymania jakości produktu w zgodności z zatwierdzoną specyfikacją, mogą być prowadzone na polu (w terenie) pod warunkiem, że uprawa jest prowadzona zgodnie z GACP. Dla czynności wykonywanych w polu należy zapewnić odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z zasadami GMP. Organy kompetentne mogą przeprowadzić inspekcje GMP w zakresie tych czynności w celu oceny ich zgodności.

## Pomieszczenia i wyposażenie

### Powierzchnie magazynowe

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

### Obszar produkcji

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

### Wyposażenie

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

## Dokumentacja

### Specyfikacja materiałów wyjściowych

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

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

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

### **Instrukcje przetwarzania**

9. Instrukcje przetwarzania powinny opisywać różne operacje, którym są poddawane substancje roślinne, takie jak: czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, i zawierać czas i temperaturę suszenia oraz metody kontroli rozdrobnienia lub wielkości cząstek.
10. Powinny istnieć pisemne instrukcje i zapisy, które zapewniają, że zawartość każdego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafałszowania lub zamiany innym składnikiem lub obecności substancji obcej, takiej jak kawałki metalu lub szkła, części lub odchody zwierząt, kamienie, piasek albo oznaki gnicia i rozkładu.
11. Instrukcje przetwarzania powinny także opisywać prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych i właściwe procedury czyszczenia lub sortowania materiału roślinnego przed magazynowaniem zwolnionej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.
12. Instrukcje dotyczące produkcji przetworów roślinnych powinny zawierać szczegóły dotyczące rozpuszczalników, czasu i temperatury ekstrakcji, szczegóły dotyczące każdego etapu zagęszczania i stosowanych metod.

### **Kontrola jakości**

#### **Pobieranie prób**

13. Ponieważ rośliny lecznicze lub substancje roślinne są z natury niejednorodne, pobieranie ich prób powinno być prowadzone ze szczególną uwagą przez personel posiadający szczególne umiejętności i odpowiednie doświadczenie. Każda seria powinna być zidentyfikowana i opisana w przypisanej jej dokumentacji.
14. Egzemplarz wzorcowy rośliny jest konieczny, szczególnie w tych przypadkach, gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej ani innych farmakopeach państw członkowskich. Próby niezmielonego materiału roślinnego są wymagane w przypadku stosowania sproszkowanych substancji roślinnych.

15. Personel kontroli jakości powinien posiadać szczególną wiedzę specjalistyczną i doświadczenie z substancjami roślinnymi, przetworami roślinnymi lub roślinnymi produktami leczniczymi, tak aby mógł przeprowadzić badania identyfikujące i rozpoznać zafałszowania, wzrost grzybów, obecność szkodników, niejednorodność w ramach dostawy roślin w stanie surowym.
16. Tożsamość i jakość substancji roślinnych, przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych powinna być określona zgodnie z odpowiednimi aktualnymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi jakości i specyfikacji produktów leczniczych roślinnych oraz tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, a tam gdzie ma to zastosowanie, także ze szczegółowymi monografiami Farmakopei Europejskiej.



**ANEKS 8****POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH****Reguła**

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

*Uwaga:*

*Pobieranie prób jest opisane w Rozdziale 6 załącznika pkt od 6.11 do 6.14. Niniejszy Aneks zawiera dodatkowe wytyczne dotyczące pobierania prób materiałów wyjściowych i opakowaniowych.*

**Personel**

1. Pracownicy pobierający próby powinni być wstępnie przeszkoleni i odbywać regularne szkolenia dotyczące prawidłowego pobierania prób. Szkolenie powinno obejmować:
  - planowanie pobierania prób;
  - pisemne procedury pobierania prób;
  - techniki i urządzenia służące do pobierania prób;
  - ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych;
  - środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku substancji nietrwałych lub sterylnych;
  - znaczenie wizualnej oceny wyglądu materiałów, pojemników i etykiet;
  - znaczenie prowadzenia odpowiednich zapisów każdej nieprzewidzianej i nadzwyczajnej sytuacji.

**Materiały wyjściowe**

2. Tożsamość całej serii materiału wyjściowego może być w zasadzie potwierdzona jedynie wtedy, gdy pobierane są oddzielne próby materiału z każdego pojemnika i badana jest tożsamość każdej próby. Pobieranie prób z części pojemników jest dozwolone tylko wtedy, gdy istnieje zwalidowana procedura zapewniająca, że żaden pojedynczy pojemnik nie będzie oznakowany nieprawidłową etykietą.
3. Walidacja powinna uwzględniać co najmniej:
  - rodzaj i status wytwórcy oraz dostawcy i ich znajomość wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym;
  - system zapewnienia jakości wytwórcy materiału wyjściowego;
  - warunki wytwarzania, w których materiał wyjściowy jest produkowany i kontrolowany;
  - rodzaj materiału wyjściowego i produktów leczniczych, do których będzie on stosowany.

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

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

Procedura nie może być zadowalająco zwalidowana w przypadku:

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

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

**Material opakowaniowy**

5. Plan pobierania prób materiałów opakowaniowych powinien uwzględniać co najmniej: otrzymaną ilość, wymaganą jakość, rodzaj materiału (bezpośrednie materiały opakowaniowe, zadrukowane materiały opakowaniowe), metody produkcji, informacje o systemie zapewnienia jakości wytwórcy materiałów opakowaniowych uzyskane w czasie audytów. Liczba pobranych prób powinna być obliczona statystycznie i podana w planie pobierania prób.

**ANEKS 9****WYTWARZANIE PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI****Reguła**

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

**Pomieszczenia i urządzenia**

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

**Produkcja**

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

**ANEKS 10****WYTWARZANIE CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AEROZOLI WZIEWNYCH****Reguła**

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

**Wymagania ogólne**

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

**Pomieszczenia i urządzenia**

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

**Produkcja i kontrola jakości**

4. Zawory dozujące do aerozoli są bardziej złożonymi elementami niż większość części technicznych używanych w produkcji farmaceutycznej. Ich specyfikacje oraz pobieranie prób i badanie powinny to uwzględniać. Szczególnie istotne jest prowadzenie audytów systemu Zapewnienia Jakości u wytwórców zaworów.
5. Wszystkie płyny (ciekle lub gazowe propelenty) powinny być filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0.2 µm. Zalecana jest dodatkowa filtracja, jeżeli to możliwe, bezpośrednio przed napełnianiem.
6. Pojemniki i zawory powinny być czyszczone według zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszystkich zanieczyszczeń, takich jak materiały technologiczne (smary) i nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory należy przechowywać w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także zastosować odpowiednie środki ostrożności, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń podczas następnych czynności, takich jak pobieranie prób. Pojemniki powinny być dostarczane do linii napełniania po oczyszczeniu lub mogą być czyszczone w linii bezpośrednio przed napełnianiem.
7. Podczas całego procesu napełniania należy zapewnić jednorodność zawiesin w punkcie napełniania.
8. W przypadku stosowania dwuetapowej metody napełniania, w celu uzyskania odpowiedniego składu, konieczne jest zapewnienie, aby masa jaką na obu etapach procesu napełniany jest pojemnik była prawidłowa. Pożądana jest wówczas często stuprocentowa kontrola masy pojemników na każdym etapie procesu.
9. Kontrole pojemników po napełnieniu powinny zapewnić brak nadmiernych przecieków. Każde badanie przecieków powinno być prowadzone tak, aby uniknąć wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych i pozostawiania wilgoci.

**ANEKS 11<sup>47)</sup>****SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE****Reguła**

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich rodzajów systemów komputerowych stosowanych w ramach działalności podlegającej regulacjom GMP.

Oprogramowania użytkowe zainstalowane na określonej platformie lub sprzęcie komputerowym, zapewniające określoną funkcjonalność (aplikacje), powinny być zwalidowane, a infrastruktura IT powinna być skwalifikowana.

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

**Zasady ogólne****1. Zarządzanie ryzykiem**

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

**2. Personel**

Należy zapewnić ścisłą współpracę pomiędzy całym niezbędnym personelem, takim jak osoba odpowiedzialna za proces, administrator systemu komputerowego, Osoby Wykwalifikowane oraz specjaliści w dziedzinie informatyki.

Wszyscy pracownicy powinni mieć odpowiednie kwalifikacje i poziom dostępu do systemu komputerowego oraz zdefiniowane obowiązki niezbędne do wykonywania swych zadań.

**3. Dostawcy i usługodawcy**

- 3.1 Jeżeli niektóre działania są wykonywane przez stronę trzecią, która nie jest bezpośrednio zarządzana przez podmiot posiadający zezwolenie na wytwarzanie lub import (np. dostawców, usługodawców), muszą być podpisane formalne umowy między wytwórcą a tą stroną trzecią. Umowy te powinny zawierać jednoznaczne deklaracje dotyczące odpowiedzialności strony trzeciej. Analogicznie powinny być traktowane działy IT. Działania wymagające takich umów to na przykład: dostarczanie, instalacja, konfigurowanie, integracja, walidacja, obsługa techniczna (np. poprzez zdalny dostęp), a także modyfikacje i utrzymanie systemu komputerowego lub związanych z nim usług czy też przetwarzanie danych.
- 3.2 Kluczowymi czynnikami przy wyborze dostawcy produktów lub usług są jego kompetencje i rzetelność. Potrzeba przeprowadzenia audytu u dostawcy powinna być oparta na ocenie ryzyka.
- 3.3 Dokumentacja dostarczona wraz z produktami będącymi standardowymi pakietami oprogramowania (COTS) powinna zostać poddana przeglądowi przez uprawnionego użytkownika w celu sprawdzenia, czy produkt spełnia jego wymagania.
- 3.4 Informacje dotyczące systemu jakości oraz dokumentacja z przeprowadzonego audytu u dostawców lub producentów oprogramowania i stosowanych systemów komputerowych powinny być dostępne na żądanie inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego.

**Faza projektowa****4. Walidacja**

- 4.1 Dokumentacja i raporty walidacyjne powinny obejmować odpowiednie etapy cyklu życia systemu komputerowego. Wytwórcy powinni uzasadnić, w oparciu o przeprowadzoną ocenę ryzyka, standardy, protokoły, kryteria akceptacji, procedury i zapisy.
- 4.2 Dokumentacja walidacyjna powinna zawierać zapisy z kontroli zmian (jeżeli dotyczy) oraz raporty z wszelkich odchyleń zaobserwowanych w czasie procesu walidacji.

<sup>47)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

- 4.3 Powinny być dostępne aktualne wykazy (inventaryzacja) wszystkich istotnych systemów komputerowych i ich funkcjonalność w odniesieniu do GMP.

Dla systemów komputerowych o znaczeniu krytycznym powinien być dostępny aktualny opis zastosowanych rozwiązań fizycznych i logicznych, przepływu danych oraz interfejsów z innymi systemami komputerowymi lub procesami oraz sprzętem komputerowym i oprogramowaniem stosowanym uprzednio, a także stosowane środki bezpieczeństwa.

- 4.4 Specyfikacje Wymagań Użytkownika (URS) powinny opisywać wymagane przez użytkownika funkcje systemu komputerowego i powinny być oparte na udokumentowanej ocenie ryzyka i wpływu systemu komputerowego na spełnienie wymagań GMP. Wymagania użytkowników powinny być identyfikowalne w całym cyklu życia systemu komputerowego.
- 4.5 Użytkownik uprawniony powinien podjąć wszelkie uzasadnione kroki w celu zapewnienia, że system komputerowy został stworzony zgodnie z odpowiednim systemem zarządzania jakością. Dostawca powinien być odpowiednio oceniany.
- 4.6 W celu walidacji systemów komputerowych indywidualnie dostosowanych lub zaprojektowanych do prowadzonej działalności klienta powinien zostać przeprowadzony proces, który zapewni formalną ocenę i raport, odnoszące się do jakości i wydajności pomiarów na wszystkich etapach cyklu życia systemu komputerowego.
- 4.7 Powinna istnieć ewidencja wykazująca, że zastosowano odpowiednie metody badań i scenariusze testowe. W szczególności należy wziąć pod uwagę wartości graniczne parametrów systemu komputerowego (procesu), limity danych i zarządzanie odchyleniami. Powinna istnieć udokumentowana ocena przydatności zautomatyzowanych narzędzi badawczych i środowisk testowych.
- 4.8 Jeżeli dane są transferowane do innego formatu lub systemu komputerowego, walidacja powinna obejmować sprawdzenie, czy podczas tego procesu nie zostały zmienione wartości lub znaczenie danych.

## Faza działania

### 5. Dane

W celu zminimalizowania ryzyka komputerowe systemy elektronicznej wymiany danych z innymi systemami komputerowymi powinny zawierać wbudowane odpowiednie elementy kontrolujące poprawność i bezpieczeństwo wprowadzania i przetwarzania danych.

### 6. Kontrola poprawności

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

### 7. Przechowywanie danych

- 7.1 Dane powinny być zabezpieczone przed uszkodzeniem zarówno fizycznie, jak i w sposób elektroniczny. Przechowywane dane powinny być sprawdzone pod kątem dostępności, poprawności i możliwości odczytu. Dostęp do danych powinien zostać zapewniony przez cały okres ich przechowywania.
- 7.2 Regularnie powinny być wykonywane kopie bezpieczeństwa wszelkich istotnych danych. Spójność i rzetelność kopii zapasowych i możliwość przywrócenia danych powinny być sprawdzane w trakcie walidacji i okresowo monitorowane.

### 8. Wydruki

- 8.1 Powinno być możliwe czytelne drukowanie danych przechowywanych elektronicznie.
- 8.2 W przypadku zapisów stanowiących podstawę do zwolnienia serii do obrotu powinno być możliwe otrzymanie wydruków wskazujących, czy jakiegokolwiek dane zostały zmienione od momentu pierwotnego wprowadzenia (wygenerowania).

### 9. Dziennik nadzoru

Na podstawie oceny ryzyka należy rozważyć wbudowanie do systemu komputerowego elementu tworzącego rejestr wszystkich zmian i skreśleń istotnych w aspekcie GMP (system generujący „dziennik nadzoru”). W celu zmiany lub usunięcia danych istotnych dla GMP, powinien zostać udokumentowany powód takiego postępowania. Dzienniki nadzoru powinny być dostępne i możliwe do wygenerowania w postaci zrozumiałych formularzy i regularnie kontrolowane.

## 10. Zarządzanie zmianami i konfiguracjami

Wszelkie zmiany systemu komputerowego, w tym zmiany konfiguracji systemu komputerowego, powinny być dokonywane jedynie w sposób kontrolowany, zgodnie z określoną procedurą.

## 11. Ocena okresowa

Systemy komputerowe powinny być okresowo oceniane w celu potwierdzenia, że pozostają one w stanie zwalidowanym i są zgodne z GMP. Ocena ta powinna obejmować, jeżeli to konieczne, bieżący zakres funkcjonalności, zapisy z odchyień, incydentów, problemów, historię aktualizacji, wydajność, niezawodność, bezpieczeństwo i raporty statusu walidacji.

## 12. Bezpieczeństwo

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

12.2 Zakres zabezpieczeń zależy od krytyczności systemu komputerowego.

12.3 Ustanawianie, zmiana i cofnięcie dostępu powinny być rejestrowane.

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

## 13. Zarządzanie incydentami

Wszystkie incydenty, nie tylko awarie systemu komputerowego i błędne dane, powinny być zgłaszane i oceniane. Główna przyczyna incydentu krytycznego powinna zostać zidentyfikowana i powinna stanowić podstawę działań korygujących i zapobiegawczych.

## 14. Autoryzowanie w sposób elektroniczny

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

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

## 15. Zwolnienie serii

System komputerowy, stosowany do rejestrowania certyfikacji i zwolnienia serii, powinien zezwalać na przeprowadzanie tych czynności tylko Osobom Wykwalifikowanym. System komputerowy powinien również jednoznacznie identyfikować i rejestrować osobę zwalnającą lub certyfikującą serię. Czynności te w obszarze przedsiębiorstwa powinny być autoryzowane w sposób, o którym mowa w pkt 14.

## 16. Ciągłość działania

W celu prawidłowego funkcjonowania systemów komputerowych wspierających procesy krytyczne należy wprowadzić przepisy zapewniające ciągłość i dostępność danych, będących podstawą tych procesów, na wypadek awarii systemu komputerowego (np. zapisy odręczne lub alternatywny system komputerowy). Czas potrzebny na wdrożenie rozwiązań alternatywnych powinien być oparty na ocenie ryzyka i odpowiedni dla danego systemu komputerowego oraz prowadzonej działalności. Ustalenia te powinny być odpowiednio udokumentowane i sprawdzone.

## 17. Archiwizacja

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

**ANEKS 12****ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Uwaga:

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

**Wprowadzenie**

Promieniowanie jonizujące może być w procesie wytwórczym stosowane w różnych celach, takich jak zmniejszanie poziomu zanieczyszczeń biologicznych, do sterylizacji materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów, a także produktów leczniczych pochodzących z krwi.

Stosuje się dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie gamma z radioaktywnego źródła i promieniowanie elektronowe o wysokiej energii z akceleratora.

Promieniowanie gamma: można zastosować dwie różne metody:

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

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

**Odpowiedzialność**

1. Napromieniowywanie może być wykonywane przez wytwórcę produktów leczniczych lub przez przedsiębiorstwo wykonujące takie usługi (wytwórca kontraktowy), każdy z wykonawców musi posiadać stosowne zezwolenia na prowadzenie tego etapu wytwarzania.
2. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym także za skuteczność napromieniania. W przypadku wykonywania napromieniania przez inny podmiot, Zleceniobiorca odpowiada za prawidłowość dostarczenia do każdego pojemnika dawki wymaganej przez Zleceniodawcę (to znaczy do skrajnego opakowania w pojemniku, w którym produkt jest napromieniowywany).
3. Wymagana dawka promieniowania (wraz z dopuszczalnym odchyleniem) powinna być ustalona podczas uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**Dozymetria**

4. Dozymetria jest metodą pomiarową absorbowanej dawki promieniowania przy użyciu dozymetrów. Zarówno zrozumienie, jak i poprawne stosowanie tej techniki, jest niezbędne dla walidacji, zatwierdzenia i kontroli procesu.
5. Kalibracja każdej serii rutynowo stosowanych dozymetrów powinna być odniesiona do wzorców państwowych lub międzynarodowych. Powinna być przestrzegana ustalona prawnie częstotliwość kalibracji.
6. Do wykreślenia krzywej kalibracji dozymetrów i do pomiarów zmian ich absorbancji po napromienianiu powinien być stosowany ten sam aparat. Jeżeli stosuje się różne aparaty, to dla każdego z nich należy ustalić absorbancję bezwzględną.
7. W zależności od typu stosowanego dozymetru, należy brać pod uwagę możliwe przyczyny niedokładności pomiaru, łącznie ze zmianami wilgotności, temperatury, czasu pomiędzy napromienianiem i pomiarem, a także mocy dawki.
8. Długość fali urządzenia stosowanego do pomiarów zmian absorbancji dozymetrów oraz przyrząd używany do pomiarów ich grubości powinny być regularnie kontrolowane i kalibrowane w ustalonych odstępach czasu, w zależności od ich stabilności, zastosowania i użycia.



**Walidacja procesu**

9. Walidacja jest czynnością mającą na celu udowodnienie, że proces, taki jak dostarczanie określonej dawki promieniowania do produktu, przebiega zgodnie z oczekiwaniami. Wymagania dotyczące walidacji są pełniej omówione w wytycznych „Stosowanie promieniowania jonizującego w wytwarzaniu produktów leczniczych” (guidance on „the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products”).
10. Walidacja powinna obejmować ustalenie rozkładu dawki w celu określenia przestrzennego rozkładu absorbowanej dawki w obrębie napromienianego pojemnika, wypełnionego w określony sposób produktem.
11. Specyfikacja procesu napromieniania powinna obejmować co najmniej:
  - a. szczegóły dotyczące pakowania produktu;
  - b. sposób rozmieszczenia produktu wewnątrz pojemnika do napromieniania. Jeżeli w pojemniku do napromieniania znajdują się różne produkty, należy zwrócić szczególną uwagę, aby produkty o dużej gęstości nie otrzymały zaniżonej dawki oraz żeby produkt o dużej gęstości nie przesłaniał innych produktów. Rozmieszczenie różnych produktów musi być określone w specyfikacji i zwalidowane;
  - c. sposób ułożenia pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub drogę przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);
  - d. maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez produkt (i związaną z tym rutynową dozymetrię);
  - e. maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez pojemnik do napromieniania i związaną z tym rutynową dozymetrię do kontrolowania absorbowanej dawki;
  - f. inne parametry procesu jak: moc dawki, maksymalny czas napromieniania, liczbę ekspozycji.

Jeżeli napromienianie wykonywane jest na zlecenie, przynajmniej punkty (d) i (e) specyfikacji procesu napromieniania muszą być zawarte w umowie.

**Odbiór techniczny****Reguła**

12. Odbiór techniczny polega na uzyskaniu udokumentowanych dowodów, że instalacje służące do napromieniania będą działały stabilnie w obrębie ustalonych wcześniej granic parametrów, jeżeli praca urządzeń odbywa się zgodnie ze specyfikacją procesu. W rozumieniu tego aneksu przez ustalone granice należy rozumieć planowane maksymalne i minimalne dawki dostarczane i zaabsorbowane przez pojemniki do napromieniania. Niedopuszczalne są jakiegokolwiek zmiany w działaniu urządzenia powodujące, że do pojemnika dostarczane są bez wiedzy operatora dawki znajdujące się poza ustalonymi granicami.
13. Odbiór techniczny powinien obejmować następujące elementy:
  - a. projekt;
  - b. pomiar przestrzennego rozkładu dawki;
  - c. dokumentację;
  - d. wymagania odnośnie powtórnych badań technicznych.

**Źródła promieniowania gamma****Projekt**

14. Dawka pochłonięta przez poszczególne części pojemnika do napromieniania w każdym punkcie komory radiacyjnej zależy od następujących czynników:
  - a. aktywności i geometrii źródła promieniowania;
  - b. odległości od źródła promieniowania do napromienianego pojemnika;
  - c. okresu napromieniania, kontrolowanego przez ustawienie czasowe lub prędkość transportera;
  - d. składu i gęstości materiału, włącznie z innymi produktami umieszczonymi pomiędzy źródłem promieniowania a poszczególnymi częściami pojemnika.

15. Całkowita pochłonięta dawka zależy również od odległości pojemników od źródła promieniowania przy napromienianiu metodą ciągłą lub od ułożenia pojemników w urządzeniu przy napromienianiu metodą cykliczną, a także od liczby cykli ekspozycji.
16. Przy napromieniowywaniu metodą ciągłą z ustaloną ścieżką przejścia produktu oraz przy napromieniowywaniu metodą cykliczną przy ustalonej konfiguracji załadunku, mocy dawki i rodzaju produktu kluczowym parametrem, kontrolowanym przez operatora jest prędkość transportera lub ustawienie czasowe.

#### **Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki**

17. W celu ustalenia przestrzennego rozkładu dawki, urządzenie do napromieniania należy wypełnić pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednocionej gęstości. Dozymetry powinny być umieszczone w co najmniej trzech wypełnionych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania i powinny być otoczone przez podobne pojemniki lub atrapy produktu. Jeśli produkt nie jest jednolicie upakowany, dozymetry powinny być umieszczone w większej liczbie pojemników.
18. Rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład, dla pojemników o wymiarach 1x1x0.5m, może być odpowiednie zastosowanie w całej objętości pojemnika trójwymiarowej siatki o boku 20 cm, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszych pomiarów są znane miejsca występowania dawki minimalnej i maksymalnej, to niektóre dozymetry mogą być usunięte z obszarów występowania dawki średniej i rozmieszczone w obszarze występowania dawek ekstremalnych, tak aby utworzyły w tym obszarze siatkę o boku 10 cm.
19. Postępowanie zgodnie z tą procedurą pozwala na określenie minimalnych i maksymalnych dawek pochłanianych przez produkt i przez pojemnik przy określonych parametrach urządzenia, gęstości produktu i rozmieszczeniu ładunku.
20. Do ustalenia przestrzennego rozkładu dawki najlepiej używać wzorcowych dozymetrów odniesienia, ze względu na ich większą dokładność. Dopuszczalne są dozymetry stosowane do rutynowej kontroli, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów odniesienia (wzorcowych) w miejscach, gdzie spodziewamy się występowania dawki minimalnej i maksymalnej oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Wyniki pomiaru dawek są związane ze zmiennością losową, która może być obliczona na podstawie odchyleń w serii pomiarów.
21. Minimalna obserwowana dawka mierzona rutynowymi dozymetrami, niezbędna do zapewnienia, że wszystkie napromieniane pojemniki otrzymują minimalną wymaganą dawkę, powinna być ustalona w oparciu o znaną zmienność losową stosowanych dozymetrów rutynowych.
22. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniowywania powinny być utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy te powinny być przechowywane wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

#### **Urządzenia do napromieniowania elektronowego**

##### **Projekt**

23. Dawka zaabsorbowana przez poszczególne części napromienianego produktu zależy od następujących czynników:
  - a. charakterystyki wiązki promieniowania, tj: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki,
  - b. prędkości transportera,
  - c. gęstości i składu produktu,
  - d. składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie a poszczególnymi częściami produktu,
  - e. odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.
24. Najważniejszymi parametrami kontrolowanymi przez operatora są charakterystyka promieniowania i szybkość transportera pojemników.

##### **Ustalanie przestrzennego rozkładu dawki**

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

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

#### **Powtórne badania techniczne**

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

#### **Pomieszczenia**

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

#### **Proces napromieniania**

29. Produkt powinien być upakowany w pojemnikach do napromieniania zgodnie z określoną, ustaloną podczas walidacji konfiguracją załadunku.
30. W czasie procesu, dawka promieniowania dochodząca do pojemników powinna być kontrolowana z zastosowaniem zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy pomiarem dawki i dawką absorbowaną przez produkt, znajdujący się wewnątrz pojemnika musi być ustalona podczas kwalifikacji urządzeń i walidacji procesu.
31. W celu odróżnienia pojemników napromienianych od nienapromienianych powinny być stosowane pomocniczo wskaźniki promieniowania. Nie należy ich stosować jako jedyne sposobu rozróżnienia pojemników i potwierdzenia prawidłowości procesu.
32. Proces z mieszanym załadunkiem w obrębie komory do napromieniania może być wykonywany tylko wówczas, gdy wiadomo z prób przeprowadzonych przy kwalifikacji lub innych danych doświadczalnych, że dawka promieniowania otrzymywana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych granic.
33. Jeśli wymagana dawka promieniowania jest planowo podawana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia przez urządzenie do napromieniania, musi to być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym. Powinien być ustalony łączny czas trwania procesu. Podmiot odpowiedzialny powinien być informowany o nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, jeżeli z powodu tych przerw okres napromieniania jest dłuższy niż wcześniej ustalony.
34. Produkty nienapromienione muszą być stale oddzielone od produktów napromienionych. Służy temu stosowanie wskaźników promieniowania (zobacz pkt 31) lub odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń (zobacz pkt 28).

#### **Źródła promieniowania gamma**

35. Przy napromienianiu metodą ciągłą, dozymetry powinny być umieszczone tak, aby przez cały czas przynajmniej dwa były ekspozowane na promieniowanie.
36. Przy systemie napromieniania metodą cykliczną, przynajmniej dwa dozymetry powinny być umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej.
37. Przy napromienianiu metodą ciągłą powinien istnieć wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku jego nieodpowiedniej pozycji. Szybkość transportera powinna być w sposób ciągły kontrolowana i rejestrowana.
38. Przy napromienianiu metodą cykliczną przesuwanie kapsuł z radionuklidem i czas ekspozycji powinny być dla każdej serii kontrolowane i rejestrowane.
39. Dla uzyskania założonej dawki promieniowania wymagane jest określenie odpowiedniego ustawienia miernika czasu lub szybkości transportera. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości powinien być zarejestrowany i przestrzegany.

***Źródła promieniowania elektronowego***

40. Dozometr powinien być umieszczony w każdym pojemniku.
41. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość wiązki i szybkość transportera należy rejestrować w sposób ciągły. Parametry inne niż szybkość transportera powinny utrzymywać się w określonych, ustalonych podczas kwalifikacji, granicach, ponieważ mogą one spowodować natychmiastowe zmiany warunków napromieniania.

**Dokumentacja**

42. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych powinna być zgodna i odnotowana w dokumentacji. Wszelkie rozbieżności należy odnotować i wyjaśnić.
43. Operator urządzenia powinien potwierdzać na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.
44. Raporty przebiegu procesu i kontroli dla każdej napromienionej serii powinny być sprawdzane i podpisywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane. Sposób i miejsce przechowywania dokumentów powinny być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym.
45. Dokumentacja związana z kwalifikacją urządzeń i walidacją procesu powinna być przechowywana przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez 5 lat po zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy.

**Kontrola mikrobiologiczna**

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

**ANEKS 13<sup>48)</sup>****WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH****Reguła**

Badane produkty lecznicze powinny być produkowane zgodnie z zasadami oraz szczegółowymi wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych. Pod uwagę powinny być także wzięte przewodniki publikowane przez Komisję Europejską, w przypadkach gdy mają one zastosowanie do poszczególnych etapów rozwoju produktu. Procedury powinny umożliwiać wprowadzanie zmian w miarę wzrostu wiedzy o procesie i w zależności od etapu rozwoju produktu.

W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami dopuszczonymi do obrotu.

Zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania badanych produktów leczniczych ma na celu zapewnienie, że uczestnik badania nie będzie narażony na ryzyko i że wyniki badań klinicznych nie będą obciążone negatywnym wpływem nieodpowiedniego bezpieczeństwa, jakości i skuteczności, pochodzącym z niewłaściwego wytwarzania.

Jednocześnie zamiarem jest zapewnienie, że istnieje zgodność pomiędzy seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych, oraz że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i dokumentowane.

Stopień komplikacji w wytwarzaniu badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, ze względu na brak ustalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych, odpowiednich projektów zmieniających się opakowań, potrzeby randomizacji i zaślepiania oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej walidacji procesu bądź produkt posiadający dopuszczenie do obrotu może być przepakowany lub w pewnym stopniu zmodyfikowany.

Te zadania wymagają zaangażowania personelu w pełni rozumiejącego i przeszkolonego w zakresie zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wymagana jest współpraca ze sponsorami badań, którzy biorą całkowitą odpowiedzialność za wszystkie aspekty badań klinicznych, włącznie z jakością badanego produktu leczniczego. Wzrost stopnia skomplikowania operacji wytwarzania wymaga wysoce skutecznego systemu Zapewnienia Jakości.

Ten aneks zawiera również wytyczne będące uzupełnieniem i powiązaniem z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej, dotyczące zamawiania, dystrybucji, zwrotu dostaw produktów z badań klinicznych.

**Uwaga*****Inne produkty lecznicze używane w badaniu klinicznym<sup>49)</sup>***

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

***Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstrukcja***

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu, zgodnie z wymaganiami artykułu 13(1) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania

<sup>48)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

<sup>49)</sup> Dodatkowe informacje można znaleźć w wytycznych Komisji Europejskiej na temat Badanych Produktów Leczniczych (IMPs) oraz Produktów Leczniczych używanych w Badaniach Klinicznych.

przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 01.05.2001, str. 34, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, str. 299) w porównaniu do artykułu 9(1) dyrektywy Komisji 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 09.04.2005, str. 13). Zezwolenie nie powinno być wymagane dla procesu rekonstytucji na warunkach opisanych w artykule 9(2) dyrektywy Komisji 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 09.04.2005, str. 13). Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie badanego produktu leczniczego, rekonstytucja powinna być rozumiana jako prosty proces:

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

Rekonstytucja nie jest mieszaniem kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego.

Proces rekonstytucji może być zdefiniowany tylko dla już istniejącego badanego produktu leczniczego.

Rekonstytucja musi zostać przeprowadzona tak szybko, jak jest to wykonywalne przed podaniem.

Proces ten musi być zdefiniowany we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub powiązanim dokumencie, dostępnym w ośrodku.

### **Zarządzanie Jakością**

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

### **Personel**

3. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów.

Nawet w przypadku gdy ilość zatrudnionego personelu jest mała, każda seria powinna być wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości.

4. Osoba Wykwalifikowana powinna się upewnić, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, i powinna mieć szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.

Wytyczne dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawierają pkt 38–41.

### **Pomieszczenia i urządzenia**

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

## **DOKUMENTACJA**

### **Specyfikacje i instrukcje**

6. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury wytwarzania oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania powinny oddawać aktualny stan wiedzy w sposób wyczerpujący. Dokumenty te powinny być okresowo przeglądane

w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem i, jeśli to konieczne, aktualizowane. Każda nowa wersja powinna brać pod uwagę najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, wymogi prawne i farmakopealne oraz powinna odwoływać się do poprzedniej wersji, w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Wprowadzanie wszelkich zmian powinno odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami, które powinny uwzględniać każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu (na stabilność i biorównoważność).

7. Uzasadnienie wprowadzanych zmian powinno zostać zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości produktu i kontynuacji badań klinicznych powinny być wyjaśniane i dokumentowane.<sup>50)</sup>

### **Zamówienie**

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

### **Podstawowa dokumentacja produktu**

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna podlegać ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do poprzednich wersji. Powinna ona zawierać co najmniej następujące dokumenty lub do nich odsyłać:
  - 1) specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych;
  - 2) metody wytwarzania;
  - 3) badania procesu i metody badania procesu;
  - 4) zatwierdzony wzór etykiety;
  - 5) odpowiednie protokoły badań klinicznych i kody randomizacji, jeśli to zasadne;
  - 6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami, jeśli to zasadne;
  - 7) wyniki badań stabilności;
  - 8) warunki przechowywania i transportu.

Wymienione powyżej dokumenty nie stanowią enumeratywnego wyliczenia. Zawartość dokumentacji będzie różna w zależności od produktu i stopnia rozwoju. Informacje zawarte w dokumentacji powinny stanowić podstawę do oceny przez osobę wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia i dlatego ta dokumentacja powinna być dla niej dostępna. Jeżeli różne etapy wytwarzania przeprowadzane są w różnych miejscach i różne osoby wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach.

### **Receptura i instrukcje przetwarzania**

10. Powinny istnieć jasne, odpowiednie instrukcje i pisemne zapisy dla każdej operacji wytwórczej i każdej dostawy. Jeśli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie Receptury i Instrukcji Przetwarzania nie jest konieczne. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdą zastosowanie w produkcji rutynowej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
11. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu powinny zostać wykorzystane przy tworzeniu szczegółowych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, warunków przechowywania i dystrybucji.

### **Instrukcje pakowania**

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

<sup>50)</sup> Wytyczne o istotnych zmianach, które wymagają wniosku w zakresie poprawek w IMP dossier i zgłoszenia Organowi Kompetentnemu, są zawarte w przewodniku CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) w sprawie wymagań dla chemicznej i farmaceutycznej dokumentacji jakościowej odnośnie do produktów leczniczych w badaniach klinicznych.

**Raporty przetwarzania, badania i pakowania serii**

13. Raporty serii powinny zawierać informacje na tyle szczegółowe, aby umożliwiały one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Raporty powinny zawierać wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcie i prowadzą do usprawnienia operacji wytwarzania.
14. Raporty wytwarzania serii powinny być przechowywane przez czas określony w dyrektywie Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz. Urz. UE L 262 z 14.10.2003, str. 22; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 32, str. 424).

**PRODUKCJA****Materiały opakowaniowe**

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

**Operacje wytwarzania**

16. W fazie prac badawczo-rozwojowych powinny być określone krytyczne parametry, które mają zastosowanie do kontroli procesu. Na podstawie posiadanych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposób kontroli procesu. Wymagana jest dokładna analiza procesu przez kluczowy personel, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągła ich aktualizacja zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów powinno być uzasadnione na podstawie wiedzy dostępnej w tym czasie.
17. Procesy produkcji badanych produktów leczniczych nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale skwalifikowane powinny być pomieszczenia i urządzenia. Dla produkcji sterylnej, walidacja procesów sterylizacji powinna być przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się przy walidacji produktów dopuszczonych do obrotu. W celu zapewnienia bezpieczeństwa produktów pochodzenia biotechnologicznego powinna istnieć możliwość udowodnienia, kiedy jest to wymagane, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego została dokonana zgodnie z zasadami naukowymi i technicznymi określonymi w dostępnych przewodnikach w tym zakresie.
18. Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej wielkości serii. W tych przypadkach, liczba napełnionych jednostek może odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. W celu symulacji danego procesu należy napełnić pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie ręczne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co należy uwzględnić przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.

**Zasady dotyczące produktu porównawczego**

19. Jeżeli produkt jest modyfikowany, należy zebrać dane (dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej) w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.
20. Termin ważności produktu porównawczego, w jego oryginalnym opakowaniu, może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niezgodność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, powinien zostać ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Taki termin powinien być uzasadniony i nie powinien przekraczać terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym. Powinna istnieć zgodność terminu ważności z czasem trwania badań klinicznych.

**Operacje zaślepienia**

21. W badaniu prowadzonym metodą ślepej próby należy stworzyć system zapewniający, że zaślepienie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwalający na identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, jeżeli to konieczne, włączając numer jego serii. Należy zapewnić możliwość szybkiego odśpienia w nagłych wypadkach.

**Kod randomizacyjny**

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odkodowanie powinny być opisane w procedurach. Należy prowadzić odpowiednią dokumentację tych procesów.



**Pakowanie**

23. W czasie pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami na tej samej linii pakującej. Należy zminimalizować ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.
24. Proces pakowania i oznakowanie badanych produktów leczniczych jest na ogół bardziej skomplikowany i sprzyja możliwości powstawania błędów (które są także trudniejsze do wykrycia) niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy używane są zaślepione produkty o podobnym wyglądzie zewnętrznym. Powinny zostać wzmoczone środki ostrożności zapobiegające błędom przy oznakowaniu, takie jak: rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii, prowadzenie sprawdzeń podczas kontroli procesu przez odpowiednio wyszkolony personel.
25. Opakowanie musi zapewnić dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu powinny być wyraźnie widoczne.

**Oznakowanie**

26. Tabela 1 podsumowuje treść pkt 26–30. Oznakowanie powinno odbywać się zgodnie z wymogami dyrektywy Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, znajdujących się w fazie badań w części dotyczącej badanych produktów leczniczych. Na etykietach powinny być zawarte poniższe informacje, chyba że ich brak jest uzasadniony ze względu na centralny system randomizacji:
  - 1) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach);
  - 2) postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także moc lub potencja;
  - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
  - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty;
  - 6) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w pkt 1 lub 4);
  - 7) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);
  - 8) ostrzeżenie „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny;
  - 9) warunki przechowywania;
  - 10) okres stosowania (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny;
  - 11) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
27. Adres i numer telefonu głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach nie musi być podany na etykiecie, jeżeli uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie.
28. Informacje powinny być podane w języku polskim. Informacje wymienione w pkt 26 powinny być podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem przypadków opisanych w pkt 29 i 30). Wymagania dotyczące treści etykiety na opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym są przedstawione w tabeli 1. Etykieta może także zawierać informacje w innych językach.
29. Jeżeli produkt jest dostarczony uczestnikowi badania lub osobie podającej lek w opakowaniu bezpośrednim razem z opakowaniem zewnętrznym i opakowanie zewnętrzne zawiera informacje wymienione w pkt 26, na etykiecie opakowania bezpośredniego (lub na każdym dołączonym zamkniętym urządzeniu dozującym, które zawiera opakowanie bezpośrednie) powinny być zawarte następujące informacje:
  - 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
  - 2) postać farmaceutyczna, droga podania (w przypadku stałych postaci doustnych informacja ta może być pominięta), liczba dawek jednostkowych oraz, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;

- 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
  - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.
30. Jeżeli opakowanie bezpośrednio ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, takich jak ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w pkt 26, powinno być dołączone opakowanie zewnętrzne z etykietą zawierającą te informacje. W takim przypadku opakowanie bezpośrednio powinno zawierać następujące informacje:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
  - 2) droga podania (nie musi być podana dla doustnych postaci stałych) i, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;
  - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
  - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.
31. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa wyżej. Mogą być także przedstawione informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania.
32. W odniesieniu do badań klinicznych, których charakterystyka jest podana w art. 14 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, następujące informacje powinny być dodane do opakowania oryginalnego, ale nie powinny one zasłaniać oryginalnej etykiety:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza;
  - 2) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania.
33. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, należy przytwierdzić dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której należy podać nową datę przydatności i powtórzyć numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynność ta powinna być przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, powinna być wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania powinna być wykonana zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz powinna być sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie powinno być odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii.

## KONTROLA JAKOŚCI

34. Badania pełnią ważniejszą rolę w zapewnieniu, że każda seria jest zgodna ze specyfikacją, ponieważ procesy mogły nie zostać wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.
35. Kontrola jakości powinna być wykonywana zgodnie z Podstawową Dokumentacją Produktu i zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu badania klinicznego, o którym mowa w art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Należy prowadzić i dokumentować weryfikację skuteczności zaślepienia.
36. Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbami niezbędnymi do badań analitycznych, i po drugie, aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczane do następujących dwóch kategorii:

*Próba referencyjna:* próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, produktu zapakowanego w opakowanie bezpośrednio lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać podda-

na analizie. Jeżeli stabilność produktu pozwala, należy przechowywać próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

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

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

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

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

Próby referencyjne powinny być przechowywane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, z którym została zawarta odpowiednia umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) zapewniająca, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważne do wymagań obowiązujących w krajach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach próbki referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale przypadek taki należy uzasadnić i udokumentować w umowie kontraktowej między sponsorem a importerem w Unii Europejskiej oraz wytwórcą w kraju trzecim.

Próby referencyjne powinny być przechowywane w odpowiedniej ilości wystarczającej na przeprowadzenie dwóch pełnych analiz serii, zgodnie z Podstawową Dokumentacją Badanego Produktu Leczniczego złożoną w momencie wnioskowania o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne.

W przypadku prób archiwalnych wystarczająca może być informacja o opakowaniu końcowym produktu w formie opisowej lub elektronicznej, jeżeli opisy te dostarczają dostatecznej informacji. W przypadku zapisów elektronicznych system komputerowy powinien spełniać wymagania Aneksu 11.

## ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (pkt 43) nie powinno nastąpić przed poświadczeniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania zawarte w art. 13.3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (pkt 39). Osoba Wykwalifikowana powinna wziąć pod uwagę elementy wyszczególnione w pkt 40.
39. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych zależą od różnych okoliczności, o których mowa niżej. Tabela 2 zawiera te czynniki, które powinny być brane pod uwagę w typowych okolicznościach:
- 1) produkt został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ale nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym: obowiązki zapisane są w art. 13.3(a) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka;
  - 2) produkt pozyskany na wolnym rynku na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym zgodnie z art. 80(b) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej

skiej, niezależnie od miejsca wytwarzania: obowiązki są takie jak opisane powyżej, jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów zaślepienia, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz oznakowania są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych. Podstawowa Dokumentacja Produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres (pkt 9);

- 3) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: obowiązki opisane w art. 13.3(b) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka; jeżeli produkty do badań są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską (Mutual Recognition Agreement – MRA), podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania z zastrzeżeniem, że każda taka umowa odnosi się do danego produktu; jeżeli nie istnieje MRA, Osoba Wykwalifikowana powinna ustalić po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania; wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy; w obu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może wydać poświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego (pkt 40);
- 4) w przypadku importowanych produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania poświadczenia stwierdzającego, że każda seria została wytworzona zgodnie z równoważnymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, obowiązki Osoby Wykwalifikowanej określono w art. 13.3(c) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.

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

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

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

Sponsor powinien upewnić się, że dane uwzględnione przez Osobę Wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami zgłoszonymi, zgodnie z art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (pkt 44).

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

## **DYSTRYBUCJA**

43. Badane produkty lecznicze powinny pozostawać pod nadzorem sponsora do zakończenia dwustopniowej procedury zwalniania, do której należą: zwolnienie serii po kontroli jakości i certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie po wypełnieniu wymagań art. 9 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Obydwa stopnie zwalniania powinny zostać zarejestrowane<sup>51)</sup> i zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora. Sponsor powinien zapewnić, że są one zgodne z danymi zgłoszonymi w momencie ubiegania się o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne oraz ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Powinny zostać poczynione odpowiednie przygotowania zapewniające tę zgodność. W praktyce można to osiągnąć przez proces kontroli zmian w Podstawowej Dokumentacji Produktu oraz uwzględnienie w umowie kontraktowej między Osobą Wykwalifikowaną a sponsorem.
44. Dystrybucja badanych produktów leczniczych powinna odbywać się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.
45. Dokumenty służące do odkodowania powinny być dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.
46. Należy utrzymywać szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw badanego produktu wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę. Należy w niej szczególnie uwzględnić dane identyfikujące odbiorców.
47. Przekazywanie badanych produktów leczniczych z jednego ośrodka badawczego do innego powinno odbywać się wyjątkowo. Takie przekazywanie należy uwzględnić w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania, należy dokonać przeglądu historii produktu w czasie, kiedy był on poza kontrolą wytwórcy, na przykład przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowania badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Należy przy tym zasięgnąć rady Osoby Wykwalifikowanej. Jeżeli jest to konieczne, produkt powinien zostać zwrócony do wytwórcy lub innego autoryzowanego wytwórcy w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Należy przechowywać dokumentację i zapewnić pełną możliwość śledzenia historii badanego produktu leczniczego.

## **REKLAMACJE**

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

## **WYCOFANIA I ZWROTY**

### **Wycofania**

49. Procedury odbioru badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru powinny zostać uzgodnione przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub importerem, jeśli są to różne podmioty. Badacz i osoba monitorująca powinny znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru.
50. Sponsor musi zapewnić, że dostawca produktu porównawczego lub innego leku używanego w trakcie badań klinicznych posiada system przekazywania informacji sponsorowi o konieczności wycofania każdego dostarczonego przez siebie produktu.

<sup>51)</sup> Zharmonizowany format certyfikatu serii ułatwiający przepływ produktów między państwami członkowskimi Unii Europejskiej został przedstawiony w załączniku nr 3 do niniejszego aneksu.

**Zwroty**

51. Badane produkty lecznicze powinny podlegać zwrotowi zgodnie z warunkami określonymi przez sponsora, określonymi w pisemnych, zatwierdzonych przez upoważnione osoby procedurach.
52. Zwrócone badane produkty lecznicze powinny być czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, dedykowanym obszarze. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

**NISZCZENIE**

53. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych badanych produktów leczniczych. Produkty te nie powinny być niszczone bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.
54. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu powinny być dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora lub w jego imieniu, w odniesieniu do każdego ośrodka badawczego i każdego okresu badania. Zniszczenie badanych produktów leczniczych, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania, powinno nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia powinno być prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja powinna być przechowywana przez sponsora.
55. W przypadku zniszczenia badanych produktów leczniczych, opatrzony datą certyfikat zniszczenia lub dowód zniszczenia powinien zostać dostarczony sponsorowi. Dokumenty powinny jednoznacznie identyfikować lub umożliwiać identyfikację numerów serii lub pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz wskazywać rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

Tabela 1. PODSUMOWANIE SZCZEGÓŁÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt 26–30)

PRZYPADEK OGÓLNY Zarówno dla opakowania zewnętrznego, jak i bezpośredniego pojemnika (pkt 26)	
a) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza (wskazanie głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach),	Szczegóły a <sup>1)</sup> do k
b) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz nazwa lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, nazwisko lub identyfikator i moc lub potencja,	
c) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania,	
d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu,	
e) kod identyfikacyjny uczestnika badania lub kod identyfikacyjny schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty,	
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym (pkt 29) <sup>5)</sup>	
f) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w lit. a lub lit. d),	a <sup>2)</sup> b <sup>3)</sup> cde
g) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt),	
h) „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny,	
i) warunki przechowywania,	
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Blistry albo małe opakowania jednostkowe (pkt 30) <sup>5)</sup>	
j) termin ważności (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny,	a <sup>2)</sup> b <sup>3)</sup> , <sup>4)</sup> cde
k) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.	

<sup>1)</sup> Adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach, nie musi widnieć na etykiecie w czasie, gdy uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie (pkt 27).

<sup>2)</sup> Nie musi być zawarty adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach.

<sup>3)</sup> Dla stałych doustnych postaci może być pominięta droga podania.

<sup>4)</sup> Postać farmaceutyczna i liczba dawek jednostkowych może być pominięta.

<sup>5)</sup> W przypadku gdy opakowanie zewnętrzne zawiera szczegóły wymienione w pkt 26.

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA <sup>3)</sup>	PRODUKT DOSTĘPNY NA RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT IMPORTOWANY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii Europejskiej	produkt bez pozwolenia na terenie Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na terenie Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z zawartymi w dyrektywie 2003/94/WE
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki dostawy i przechowywania	tak				
b) wszystkie czynniki <sup>1)</sup> wskazujące, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z: dyrektywą 2003/94/WE ustanawiającą zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań  lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w dyrektywie 2003/94/WE	tak		2)		
c) dokumentacja wskazująca, że każda seria została zwolniona na obszarze Unii Europejskiej, zgodnie z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej (art. 51 dyrektywy 2001/83/WE), lub dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku Unii Europejskiej i został dostarczony zgodnie z art. 80(b) dyrektywy 2001/83/WE	–	tak	tak		



d)	dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, spełniająca wymogi lokalnego prawa w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zwolnienia na rynek lokalny		tak	
e)	wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń jakości importowanych serii zgodnie z: wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (art. 51b dyrektywy 2001/83/WE) lub Podstawowej Dokumentacji Produktu, Zamówieniem zgłoszenia do odpowiednich władz (art. 9(2) dyrektywy 2001/83/WE). W przypadku gdy te analizy i badania nie są wykonywane w Unii Europejskiej, powinno to być uzasadnione, a osoba wykwalifikowana musi zaświadczyć, że powyższe badania i analizy zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 2003/94/WE	–	tak	–
		tak	–	tak
		tak	tak	tak
<b>PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO</b>				
f)	oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego – wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki <sup>1)</sup> z wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepienia, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z: dyrektywą 2003/94/WE lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 2003/94/WE	tak	–	–
		–	2)	tak

<sup>1)</sup> Wymienione czynniki zostały określone w pkt 40.

<sup>2)</sup> Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) lub podobna, która dotyczy produktów, o których mowa w pytaniach zawartych w powyższej tabeli, stosuje się przepisy równoważne z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

<sup>3)</sup> We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem w myśl art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka powinny być zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez osobę wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

## [Nagłówek wytwórcy]

## Zawartość Certyfikatu serii

przeniesiona z art. 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka

- 1) Nazwa produktu lub identyfikator produktu zgodny z wnioskiem o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne, jeśli odpowiedni
- 2) EudraCT No (nr badania w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych) oraz numer protokołu badania klinicznego, gdy jest dostępny
- 3) Moc  
*Tożsamość (nazwa) ilość w dawce jednorazowej wszystkich substancji czynnych dla każdego badanego produktu leczniczego (włączając placebo). Sposób podania tej informacji nie powinien odślepiać badania*
- 4) Postać farmaceutyczna
- 5) Wielkość i typ opakowania (np. fiolki, butelki, blistry)
- 6) Numer serii
- 7) Termin ważności lub ponownego badania
- 8) Nazwa i adres wytwórcy, u którego zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana wydająca Certyfikat
- 9) Numer pozwolenia na badanie kliniczne
- 10) Komentarze lub uwagi
- 11) Inne dodatkowe istotne informacje brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną
- 12) Certyfikacja/Oświadczenie
- 13) „Niniejszym certyfikuję (oświadczam), że ta seria spełnia wymagania zawarte w artykule 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.”
- 14) Nazwisko Osoby Wykwalifikowanej podpisującej Certyfikat
- 15) Podpis
- 16) Data złożenia podpisu

## Wyjaśnienia

Badane produkty lecznicze nie mogą być użyte w badaniu klinicznym na terenie państw członkowskich Unii Europejskiej, dopóki nie zostanie zakończona dwustopniowa procedura zwalniania opisana w pkt 43 niniejszego aneksu. Pierwszym krokiem jest certyfikacja każdej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, jak przewidziano w artykule 13.3(a), (b) lub (c) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka oraz w artykule 13.4 tej dyrektywy. Zgodnie z dyrektywą 2001/20/WE seria badanego produktu leczniczego nie będzie musiała być ponownie kontrolowana w związku z artykułem 13.3(a), (b) lub (c) tej dyrektywy, gdy będzie się przemieszczała między państwami członkowskimi Unii Europejskiej, jeżeli została poddana certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. W celu ułatwienia swobodnego przepływu badanych produktów leczniczych między państwami członkowskimi Unii Europejskiej zawartość certyfikatu powinna być zgodna z powyższym zharmonizowanym formatem. Format ten może również posłużyć do certyfikacji serii przeznaczonej do użycia w państwie członkowskim wytwórcy lub importera.

**ANEKS 14<sup>52)</sup>****WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO****1. Cel**

- 1.1. Wymagania zawarte w Aneksie są stosowane do produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi i osocza, frakcjonowanych na terenie Unii Europejskiej lub importowanych na jej teren. Aneks dotyczy również materiałów wyjściowych (np. osocze ludzkie) do tych produktów. Zgodnie z warunkami ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/63/WE z dnia 25 czerwca 2003 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003, str. 46; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 31, str. 253) wymagania dotyczą również stabilnych substancji pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza (np. albumina), będących integralną częścią wyrobów medycznych.
- 1.2. Aneks ten definiuje specyficzne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla procesu przetwarzania, przechowywania i transportu osocza do frakcjonowania oraz procesu wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza.

Proces przetwarzania oznacza czynność technologiczną w preparatyce składników krwi, która była zastosowana od momentu pobrania krwi aż do czasu wydania składnika krwi, np. rozdzielenie i mrożenie składników krwi. W niniejszym Aneksie proces technologiczny jest uzupełniony o odpowiednie operacje wykonywane w zakładach krwiodawstwa właściwe w celu pozyskania osocza do frakcjonowania.

- 1.3. Wymagania zawarte w Aneksie odnoszą się również do specyficznych warunków, wtedy gdy materiał wyjściowy jest importowany z kraju trzeciego w związku z programem kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich.
- 1.4. Aneks ten nie dotyczy składników krwi przeznaczonych do przetoczenia lub transfuzji.

**2. Reguła**

- 2.1. Należy zapewnić, aby wytwarzanie produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza oraz ich substancji czynnych, które są używane jako materiały wyjściowe, było zgodne z zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania określone w niniejszym Aneksie dotyczą również materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego, takich jak komórki lub płyny (włączając krew i osocze) pochodzenia ludzkiego (załącznik I, część 1, pkt 3.2.1.1 lit. b dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69), zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE”). Ich specyficzne właściwości wynikają z biologicznej natury materiału źródłowego, np. przenoszenia biologicznych czynników zakaźnych, szczególnie wirusów, co może powodować kontaminację materiału źródłowego. Jakość i bezpieczeństwo tych produktów są zapewnione przede wszystkim przez kontrolę materiału źródłowego oraz jego pochodzenia, jak również późniejszych procedur wytwarzania, włączając badania czynników zakaźnych, usuwanie i inaktywację wirusów.
- 2.2. Substancje czynne używane jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych muszą być zgodne z regułą i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla materiałów wyjściowych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza muszą być przestrzegane wymagania dotyczące pobierania i badania, określone w dyrektywie 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346), zwanej dalej „dyrektywą 2002/98/WE”. Pobieranie i badanie należy wykonywać zgodnie z zatwierdzonym systemem jakości, dla którego normy i specyfikacje zostały zdefiniowane w załączniku do dyrektywy Komisji 2005/62/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie norm i specyfikacji wspólnotowych odnoszących się do systemu jakości obowiązującego w placówkach służby krwi (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 41), zwanej dalej „dyrektywą 2005/62/WE”, oraz zawarte w wymaganiach Dobrej Praktyki, o których mowa w art. 2 ust. 2 dyrektywy 2005/62/WE. Ponadto mają zastosowanie regulacje dyrektywy Komisji 2005/61/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 32), zwanej dalej „dyrektywą 2005/61/WE”, dotyczące identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz poważnych, niepożądanych zdarzeniach odnoszących się zarówno do dawcy jak i do biorcy. W uzupełnieniu stosuje się również monografie Farmakopei Europejskiej (dyrektywa 2001/83/WE, załącznik I część III pkt 1.1 lit. b).

<sup>52)</sup> W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 7.

- 2.3. Materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza importowane z krajów trzecich i przeznaczone do użycia lub dystrybucji na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą spełniać równoważne ze wspólnotowymi normy i specyfikacje, odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa określone w pkt 6 preambuły i art. 2 ust. 3 dyrektywy 2005/62/WE, wymagania dotyczące identyfikowalności oraz powiadomień o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w pkt 5 preambuły i art. 7 dyrektywy 2005/61/WE, oraz muszą spełniać wymagania dotyczące krwi i składników krwi określone w pkt 4 preambuły i w załączniku V w pkt 2.3 dyrektywy Komisji 2004/33/WE z dnia 22 marca 2004 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004, str. 25, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 8, str. 272), zwanej dalej „dyrektywą 2004/33/WE”.
- 2.4. W przypadku programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich materiały wyjściowe importowane z tych krajów muszą spełniać wymagania jakości i bezpieczeństwa określone w dyrektywie 2002/98/WE oraz w załączniku V dyrektywy 2004/33/WE. Działania prowadzone na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą być całkowicie zgodne z regułami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Należy uwzględnić europejskie normy i specyfikacje odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa ustanowionego w dyrektywie 2005/62/WE, wymagania identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w załącznikach do dyrektywy 2005/61/WE oraz wytyczne i rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia.
- 2.5. Dla wszystkich późniejszych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, włączając rozdzielanie, zamrażania, przechowywania i transportu do wytwórcy) stosuje się wymagania dyrektywy 2001/83/WE, a zatem muszą one być zgodne z regułami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te powinny być prowadzone w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli specyficzne etapy procesu przetwarzania dotyczące osocza do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, wówczas należy zapewnić obecność Osoby Wykwalifikowanej. W tej sytuacji, po upewnieniu się, że zakres odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej jest zgodny z ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zakład frakcjonowania lub wytwórca powinien podpisać umowę, zgodną z rozdziałem 7 załącznika do rozporządzenia, z zakładem krwiodawstwa. W umowie tej należy zdefiniować poszczególne zakresy odpowiedzialności stron oraz szczegółowe wymagania zapewniające zgodność z przepisami prawa. Osoba Wykwalifikowana zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania powinny uczestniczyć w określaniu warunków umowy. Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania powinna zapewnić wykonywanie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa przestrzega warunków umowy.
- 2.6. Specyficzne wymagania dla dokumentacji oraz inne ustalenia dotyczące materiałów wyjściowych do produktów leczniczych pochodzących z osocza są zdefiniowane w Dokumentacji Głównej Osocza.

### 3. Zarządzanie jakością

- 3.1. Zarządzanie jakością powinno regulować wszystkie etapy od kwalifikacji dawców do momentu dostawy produktu końcowego. Wymagania dotyczące identyfikowalności są określone w dyrektywie 2005/61/WE oraz w dyrektywie 2005/62/WE dla wszystkich etapów związanych z pobraniem i badaniem ludzkiej krwi oraz ludzkiego osocza używanego do wytwarzania produktów leczniczych.
- 3.2. Krew i osocze używane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych muszą być pobierane przez zakłady krwiodawstwa i badane w laboratoriach, które stosują system jakości zgodny z dyrektywą 2005/62/WE, są autoryzowane przez właściwy organ oraz są poddawane regularnym inspekcjom zgodnie z dyrektywą 2002/98/WE. Program kontraktowego frakcjonowania osocza z kraju trzeciego powinien zostać zgłoszony do właściwego organu państwa członkowskiego Unii Europejskiej, zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE.
- 3.3. Jeżeli osocze jest importowane z krajów trzecich, to powinno być nabyte tylko od zatwierdzonego dostawcy. Informacja o dostawcy powinna być umieszczona w specyfikacjach materiałów wyjściowych zakładu frakcjonowania lub wytwórcy. Dostawca powinien być zaakceptowany przez właściwy organ państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz przez Osobę Wykwalifikowaną zakładu frakcjonowania na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 3.4. Kwalifikacja dostawcy, włączając audyty, powinna być wykonywana przez zakład frakcjonowania lub wytwórcę produktu końcowego zgodnie z pisemnymi procedurami. Ponowna kwalifikacja dostawców powinna być wykonywana w regularnych odstępach czasu na podstawie oceny ryzyka.

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

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

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

3.6. Powinien być ustanowiony formalny system kontroli zmian w celu planowania, oceny oraz dokumentowania wszystkich zmian, które mogą wpływać na jakość, bezpieczeństwo lub identyfikowalność produktu. Należy określić potencjalny wpływ proponowanej zmiany. Powinna być ustanowiona potrzeba dodatkowych badań i walidacji, szczególnie etapów inaktywacji oraz usuwania wirusów.

3.7. Powinna być opracowana właściwa strategia bezpieczeństwa w celu minimalizowania ryzyka pochodzącego od znanych oraz nowo pojawiających się czynników zakaźnych. Strategia ta powinna obejmować ocenę ryzyka w zakresie:

- 1) określenia czasu karencji osocza w mroźniach (okres wewnętrznej kwarantanny) przed rozpoczęciem procesu wytwarzania, dotyczy to np. możliwości usunięcia donacji w ramach procedury „look back”<sup>53)</sup> ;
- 2) rozpatrywania wszystkich aspektów redukcji wirusów lub badania czynników zakaźnych, lub substytutów;
- 3) rozpatrywania możliwości redukcji wirusów, wielkości puli oraz innych istotnych aspektów procesu wytwarzania.

#### **4. Identyfikowalność i postępowanie po pobraniu**

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

4.2. Powinna zostać określona odpowiedzialność za identyfikowalność produktu. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa.

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

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

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

4.5. Zakłady krwiodawstwa powinny powiadamiać zakład frakcjonowania lub wytwórcę o każdym zdarzeniu, które może mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu, włączając zdarzenia wymienione w załączniku II części A oraz załączniku III części A dyrektywy 2005/61/WE, oraz o innych istotnych informacjach uzyskanych po kwalifikacji dawcy i donacji lub po zwolnieniu osocza, tzn. informacje w ramach procedury „look back”<sup>54)</sup> (informacje po pobraniu). Gdy miejsce frakcjonowania lub wytwarzania jest zlokalizowane w kraju trzecim, informacje te powinny być wysłane do wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, każdego produktu wytworzonego z rozpatrywanego osocza. W obu przypadkach, jeżeli jest to istotne dla jakości lub bezpieczeństwa produktu końcowego, informacja ta powinna zostać wysłana do właściwego organu dla miejsca frakcjonowania lub wytwarzania.

<sup>53)</sup> Jeżeli po pobraniu jednostki osocza od dawcy wielokrotnego okazało się, że dawca jest dawcą wysokiego ryzyka, np. z powodu dodatniego wyniku badania, wówczas powinna ona zostać wykluczona z procesu technologicznego.

<sup>54)</sup> Informacje te ukazują się, jeśli donacja od dawcy ma wynik dodatni, a dla wcześniej pobranej donacji otrzymano wynik ujemny dla markerów wirusowych, lub pojawiły się u tego dawcy jakieś inne czynniki ryzyka, które mogą powodować zakażenie wirusowe.

- 4.6. Procedura zgłoszenia opisana w pkt 4.5 obowiązuje również wtedy, gdy inspekcja właściwego organu w zakładach krwiodawstwa prowadzi do cofnięcia istniejącego zezwolenia, certyfikatu lub akredytacji.
- 4.7. Zarządzanie informacjami po pobraniu powinno być opisane w standardowych procedurach operacyjnych, z uwzględnieniem obowiązku i sposobu informowania właściwego organu. Tryb postępowania po pobraniu powinien być zgodny z aktualną wersją wytycznych dotyczących wytwarzania produktów osoczopochodnych (Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products) zatwierdzoną przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

## 5. Pomieszczenia i wyposażenie

- 5.1. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub wprowadzenia obcego materiału do puli osocza, rozmrażanie i zlewanie jednostek osocza powinno być wykonywane w obszarach o klasie czystości odpowiadającej co najmniej klasie D zdefiniowanej w Aneksie 1 załącznika do rozporządzenia. Pracownicy powinni nosić odpowiednią odzież ochronną, w tym maski i rękawice. Wszystkie czynności, podczas których produkt ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, należy przeprowadzać w warunkach spełniających odpowiednie wymagania określone w Aneksie 1 załącznika do rozporządzenia.
- 5.2. Monitoring środowiska, zwłaszcza podczas otwierania pojemników z osoczem i podczas przeprowadzania kolejnych procesów rozmrażania i zlewania, powinien być przeprowadzany regularnie, zgodnie z Aneksem 1 załącznika do rozporządzenia. Należy określić limity akceptacji.
- 5.3. Podczas wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są odpowiednie procedury inaktywacji lub usuwania wirusów. Należy podjąć kroki, które umożliwią zapobieganie zakażeniom krzyżowym produktów już inaktywowanych przez produkty jeszcze niepoddane zabiegowi inaktywacji. Do etapów dalszego wytwarzania po przeprowadzeniu inaktywacji wirusów powinny być stosowane dedykowane i odrębne pomieszczenia oraz wyposażenie.
- 5.4. Aby uniknąć narażenia rutynowej produkcji na ryzyko zanieczyszczenia wirusami stosowanymi podczas badań walidacyjnych, walidacja metod usuwania wirusów nie powinna być prowadzona w obszarach i urządzeniach produkcyjnych. Walidacja powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualną wersją „Wytycznych w sprawie badań walidacyjnych wirusów: projekt, udział i interpretacja badań walidacyjnych inaktywacji i usuwania wirusów” przyjętych przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), opublikowaną przez Europejską Agencję Leków.

## 6. Produkcja

### Material wyjściowy

- 6.1. Materiał wyjściowy powinien spełniać wymagania właściwych monografii Farmakopei Europejskiej na warunkach określonych w odpowiedniej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza. Wymagania te powinny być określone w pisemnej umowie, o której mowa w pkt 3.5, i powinny być kontrolowane w ramach systemu jakości.
- 6.2. Materiał wyjściowy dla kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich powinien odpowiadać wymaganiom określonym w pkt 2.4.
- 6.3. W zależności od rodzaju pobierania (pobieranie krwi pełnej lub afereza automatyczna) mogą być prowadzone różne etapy przetwarzania. Wszystkie etapy przetwarzania (np. wirowanie lub oddzielanie, pobieranie próbek, etykietowanie, zamrażanie) powinny być określone w pisemnych procedurach.
- 6.4. Należy unikać przypadkowej zamiany donacji i próbek, zwłaszcza podczas etykietowania, jak również zanieczyszczenia, szczególnie podczas dzielenia drewna na odcinki lub zamykania pojemników.
- 6.5. Zamrażanie to krytyczny etap, dzięki któremu w późniejszej fazie możliwe jest odzyskiwanie białek labilnych w osoczu, np. czynników krzepnięcia. Zamrażanie powinno być przeprowadzone jak najszybciej po pobraniu z zastosowaniem zwalidowanych metod (monografia Farmakopei Europejskiej nr 0853 „Osocze ludzkie do frakcjonowania” i monografia nr 1646 „Osocze ludzkie zlewane i poddane inaktywacji wirusów”).
- 6.6. Przechowywanie i transport krwi lub osocza na każdym etapie dostaw do zakładu frakcjonowania powinno być ściśle określone i rejestrowane. Wszelkie odchylenia od ustalonej temperatury należy zgłosić do zakładu frakcjonowania. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

### **Certyfikacja/zwolnienie osocza do frakcjonowania jako materiału wyjściowego**

- 6.7. Osocze do frakcjonowania powinno być zwolnione, tzn. przesunięte ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi odpowiednią jego jakość, niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktów leczniczych jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Wykwalifikowaną (lub w przypadku poboru krwi lub osocza w krajach trzecich – przez osobę posiadającą równoważny zakres odpowiedzialności i kwalifikacji), że osocze do frakcjonowania jest zgodne z wymaganiami i specyfikacjami określonymi we właściwych pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 6.8. Po dostarczeniu do zakładu frakcjonowania jednostki osocza powinny zostać zwolnione do frakcjonowania przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana powinna potwierdzić, że osocze jest zgodne z wymaganiami wszystkich właściwych monografii oraz z warunkami określonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza lub, w przypadku osocza używanego w kontraktowym frakcjonowaniu dla krajów trzecich, z wymaganiami określonymi w pkt 2.4.

### **Przetwarzanie osocza do frakcjonowania**

- 6.9. Etapy wytwarzania stosowane w procesie frakcjonowania różnią się w zależności od produktu i wytwórcy. Zazwyczaj obejmują kilka procedur frakcjonowania i oczyszczania. Niektóre z nich mogą przyczynić się do inaktywacji lub usuwania potencjalnych zanieczyszczeń.
- 6.10. Wymagania dotyczące procesów zlewania, pobierania próbek z puli, frakcjonowania, oczyszczania i inaktywacji lub usuwania wirusów powinny być zdefiniowane i przestrzegane.
- 6.11. W metodach zastosowanych w procesie inaktywacji lub usuwania wirusów należy przestrzegać zwalidowanych procedur i postępować zgodnie z metodami stosowanymi w badaniach walidacyjnych wirusów. W przypadku odchyień w procedurach inaktywacji lub usuwania wirusów należy przeprowadzić szczegółowe wyjaśnienia. Przestrzeganie zwalidowanych procesów produkcji jest szczególnie ważne w procedurach usuwania wirusów, gdyż każde odstępstwo może spowodować zagrożenie dla bezpieczeństwa produktu końcowego. Należy wdrożyć procedury uwzględniające zagrożenie bezpieczeństwa produktu końcowego.
- 6.12. Wszelkie procesy przetwarzania lub przerabiania mogą być wykonywane tylko po przeprowadzeniu działań w zakresie zarządzania ryzykiem jakości i przy zastosowaniu etapów procesu zdefiniowanych w stosownej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- 6.13. Należy stosować metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie podlegały.
- 6.14. Możliwość prowadzenia kampanijnego wytwarzania osocza lub produktów pośrednich różnego pochodzenia w tym samym obszarze wytwarzania przy wyraźnym wydzieleniu oraz przy zdefiniowanych i zwalidowanych procedurach czyszczenia zależy od wyniku szczegółowego procesu zarządzania ryzykiem (uwzględniającego możliwe różnice epidemiologiczne). Wymagania dla takich działań powinny być oparte na Wytycznych w Zakresie Danych Epidemiologicznych Zakażeń Przenoszonych Przez Krew<sup>55)</sup>. W przypadku programu frakcjonowania kontraktowego dla krajów trzecich podczas procesu zarządzania ryzykiem należy rozważyć konieczność zastosowania dedykowanego wyposażenia.
- 6.15. Dla produktów pośrednich przeznaczonych do przechowywania termin ważności należy określić na podstawie badań stabilności.
- 6.16. Przechowywanie i transport produktów pośrednich i końcowych produktów leczniczych na każdym etapie powinno być zdefiniowane i rejestrowane. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

### **7. Kontrola jakości**

- 7.1. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych muszą być odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich, zwalidowanych metod badawczych.
- 7.2. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po oddzieleniu krioprecypitatu ze zlewanego osocza) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości i specyficzności, zgodnie z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej.

<sup>55)</sup> EMEA/CPMP/BWP/125/04.

## **8. Zwalnianie produktów pośrednich i końcowych**

- 8.1. Zwolnione mogą być jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w których nie stwierdzono markerów wirusowych lub przeciwciał, zgodnie z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dotyczy to również zgodności z dopuszczalnymi limitami, w tym „punktem odcięcia” określonym dla danego wirusa zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami (np. Dokumentacja Główna Osocza).
- 8.2. Zwolnienie produktu pośredniego, przeznaczonego do dalszego przetwarzania w danej wytwórni lub przeznaczonego do wysyłki do innego miejsca wytwarzania, i zwolnienie produktów końcowych powinno być wykonane przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z zatwierdzonym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
- 8.3. Zwolnienie produktów pośrednich i produktów końcowych w ramach kontraktowego frakcjonowania osocza z krajami trzecimi powinno być prowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną na podstawie uzgodnionych ze zleceniodawcą standardów i na podstawie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zgodność z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej może nie mieć zastosowania w przypadku, gdy produkty są przeznaczone do stosowania poza terenem państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

## **9. Przechowywanie prób z puli osocza**

Jedna pula osocza może być użyta do wytworzenia więcej niż jednej serii lub więcej niż jednego produktu. Próby archiwalne i stosowne zapisy dotyczące każdej puli należy przechowywać przez co najmniej rok po upływie terminu ważności końcowego produktu leczniczego o najdłuższym terminie ważności uzyskanego z danej puli.

## **10. Utylizacja odpadów**

Należy opracować pisemne procedury dotyczące bezpiecznego i udokumentowanego przechowywania i utylizacji odpadów, sprzętu jednorazowego użytku i odrzuconych produktów (np. zdyskwalifikowanych donacji, donacji od zakażonych dawców, przeterminowanych: krwi, osocza, produktów pośrednich lub produktów końcowych).



**ANEKS 15****KWALIFIKACJA I WALIDACJA****Reguła**

1. Aneks opisuje zasady kwalifikacji i walidacji mające zastosowanie w wytwarzaniu produktów leczniczych. Dobra Praktyka Wytwarzania wymaga, aby wytwórcy określili, które prace walidacyjne są niezbędne dla wykazania kontroli nad krytycznymi aspektami poszczególnych operacji. Istotne zmiany w instalacjach, urządzeniach i procesach, które mogą wpłynąć na jakość produktu powinny być walidowane. W celu określenia zakresu i stopnia walidacji należy przeprowadzić analizę ryzyka.

**PLANOWANIE WALIDACJI**

2. Wszystkie działania walidacyjne powinny być planowane. Kluczowe elementy programu walidacji powinny być jasno zdefiniowane i udokumentowane w głównym planie walidacji (GPW) lub równoważnych dokumentach.
3. GPW powinien być krótkim, zwięzłym i jasnym dokumentem.
4. GPW powinien zawierać co najmniej następujące dane:
  - (a) politykę walidacji,
  - (b) strukturę organizacyjną działań walidacyjnych,
  - (c) krótki opis instalacji, systemów, urządzeń i procesów, które mają być poddane walidacji,
  - (d) format dokumentacji: format stosowany w protokołach i raportach,
  - (e) plany i harmonogramy,
  - (f) kontrolę zmian,
  - (g) odesłania do istniejących dokumentów.
5. W przypadku dużych projektów, konieczne może być stworzenie odrębnych głównych planów walidacji.

**DOKUMENTACJA**

6. Powinien być opracowany pisemny protokół, określający sposób przeprowadzenia kwalifikacji i walidacji. Protokół powinien być sprawdzony i zatwierdzony. Protokół powinien określać etapy krytyczne i kryteria akceptacji.
7. Powinien być opracowany raport zawierający odesłania do protokołu kwalifikacji lub walidacji, podsumowujący otrzymane wyniki, komentarz do zaobserwowanych odchyleń oraz niezbędne wnioski z zaleceniami zmian koniecznych do usunięcia niezgodności. Wszelkie zmiany do planu określonego w protokole powinny być udokumentowane i odpowiednio uzasadnione.
8. Po pozytywnym zakończeniu kwalifikacji powinno być dokonane zwolnienie do następnego etapu w kwalifikacji i walidacji w formie pisemnej decyzji.

**KWALIFIKACJA*****Kwalifikacja projektu***

9. Pierwszym elementem walidacji nowego obiektu, systemu lub urządzenia powinna być kwalifikacja projektu.
10. Powinna być wykazana i udokumentowana zgodność projektu z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

***Kwalifikacja instalacyjna***

11. Kwalifikacja instalacyjna powinna być przeprowadzana na nowych lub zmodyfikowanych obiektach, systemach i urządzeniach.
12. Kwalifikacja instalacyjna powinna obejmować co najmniej następujące elementy:
  - (a) sprawdzenie montażu sprzętu, rurociągów i oprzyrządowania pod kątem zgodności z aktualnymi rysunkami technicznymi i specyfikacjami,
  - (b) skompletowanie i weryfikacja instrukcji obsługi, eksploatacji i konserwacji przekazanych przez dostawcę,
  - (c) wymagania dotyczące kalibracji,
  - (d) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

**Kwalifikacja operacyjna**

13. Kwalifikacja operacyjna powinna być przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej.
14. Kwalifikacja operacyjna powinna obejmować co najmniej:
  - (a) badania zaplanowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń,
  - (b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych, odzwierciedlające niekiedy tzw. warunki „najgorszego przypadku”.
15. Przeprowadzenie kwalifikacji operacyjnej powinno umożliwić opracowanie procedur kalibracji, procedur operacyjnych oraz procedur czyszczenia, a także wymagań w zakresie szkolenia operatorów i ustalenie wymagań konserwacji zapobiegawczej. Powinno to pozwolić na formalne dopuszczenie do pracy obiektów, systemów i urządzeń.

**Kwalifikacja procesowa**

16. Kwalifikację procesową powinno się przeprowadzać po zakończeniu kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
17. Kwalifikacja procesowa powinna obejmować co najmniej:
  - (a) badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych substytutów lub materiałów symulujących produkt, opracowanych na podstawie wiedzy o procesach i instalacjach, systemach lub urządzeniach,
  - (b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych.
18. Pomimo iż kwalifikacja procesowa opisywana jest jako odrębne działanie, w niektórych przypadkach może być wykonana łącznie z kwalifikacją operacyjną.

**Kwalifikacja istniejących obiektów, systemów i urządzeń.**

19. Powinny być dostępne dowody potwierdzające i weryfikujące parametry operacyjne oraz limity parametrów krytycznych używanych urządzeń. Ponadto należy udokumentować procedury kalibracji, czyszczenia, konserwacji zapobiegawczej, procedury operacyjne oraz procedury szkolenia operatorów i dokonać przeglądu zapisów.

**WALIDACJA PROCESU****Informacje ogólne**

20. Wymagania i zasady przedstawione w niniejszym rozdziale stosujące się do wytwarzania różnych postaci produktów leczniczych dotyczą również wstępnej walidacji nowych procesów, walidacji procesów po modyfikacji oraz rewalidacji.
21. Zazwyczaj walidacja procesu powinna być zakończona przed rozpoczęciem dystrybucji i sprzedaży produktu leczniczego (walidacja prospektywna). W wyjątkowych sytuacjach, gdy nie jest to możliwe, dokonuje się walidacji procesu podczas rutynowej produkcji (walidacja równoczesna).

Należy poddać walidacji również procesy przeprowadzane już od dawna (walidacja retrospektywna).
22. Używane obiekty, systemy i urządzenia powinny być poddane kwalifikacji, a metody badań analitycznych powinny być zwalidowane. Pracownicy uczestniczący w pracach walidacyjnych powinni być odpowiednio przeszkoleni.
23. Obiekty, systemy, urządzenia i procesy powinny być okresowo oceniane w celu zweryfikowania, czy nadal pracują w właściwy sposób.

**Walidacja prospektywna**

24. Walidacja prospektywna powinna obejmować co najmniej:
  - (a) krótki opis procesu,
  - (b) skrócony opis krytycznych operacji technologicznych, które należy zbadać,
  - (c) listę stosowanych urządzeń / instalacji (w tym aparatury kontrolno-pomiarowej i urządzeń zapisujących) wraz z ich statusem kalibracji,
  - (d) specyfikacje obowiązujące przy zwalnianiu produktu końcowego,
  - (e) listę metod analitycznych, jeżeli ma to zastosowanie,

- (f) proponowany sposób kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji,
  - (g) dodatkowe badania wraz z kryteriami akceptacji oraz walidację stosowanych metod analitycznych, jeśli ma to zastosowanie,
  - (h) plan pobierania prób,
  - (i) metody rejestracji i oceny wyników,
  - (j) zakresy obowiązków i odpowiedzialności,
  - (k) proponowany harmonogram prac walidacyjnych.
25. Stosując tak zdefiniowany proces (w tym wyspecyfikowane składniki) można rutynowo produkować serie produktu końcowego. Liczba przeprowadzonych cykli produkcyjnych i poczynionych obserwacji powinna być wystarczająca do ustalenia zakresu zmienności procesu i występujących tendencji, i dostarczyć wystarczających danych do ich oceny. Przyjmuje się jako dopuszczalne, że trzy kolejne serie (cykle) w ostatecznie ustalonych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesu.
26. Serie wyprodukowane w ramach walidacji procesu powinny być tej samej wielkości co planowane serie produkcyjne.
27. Jeżeli zwalidowane serie mają być skierowane do obrotu to warunki, w których są produkowane powinny być w pełni zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, w tym powinny obejmować pozytywny wynik postępowania walidacyjnego i być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

#### ***Walidacja równoczesna***

28. W wyjątkowych przypadkach możliwe jest rozpoczęcie rutynowej produkcji przed zakończeniem programu walidacji.
29. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważnionego pracownika.
30. Do dokumentacji w zakresie walidacji równoczesnej stosuje się takie same wymagania, które określono dla walidacji prospektywnej.

#### ***Walidacja retrospektywna***

31. Walidacja retrospektywna jest dopuszczalna tylko dla dobrze znanych procesów i nie będzie odpowiednia, jeśli ostatnio wprowadzono zmiany w składzie produktu, procedurach operacyjnych lub urządzeniach.
32. Walidacja takich procesów powinna być oparta na danych historycznych. Wymaga to opracowania określonych protokołów i zapisywania wyników z przeglądu danych, prowadzących do wyciągnięcia wniosków i zaleceń.
33. Źródłem danych dla tej walidacji powinny być między innymi raporty serii i raporty pakowania, karty kontrolne procesu, dzienniki konserwacji, zapisy zmian personelu, analizy zdolności procesu, dane dotyczące produktu końcowego, łącznie z zapisami dotyczącymi analizy występujących tendencji i wynikami badań stabilności.
34. Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, łącznie ze wszystkimi seriami nie spełniającymi wymagań specyfikacji. Liczba tych serii powinna być wystarczająca do wykazania, że proces jest stabilny. Dodatkowe badania prób archiwalnych mogą być konieczne do uzyskania niezbędnych danych w celu przeprowadzenia retrospektywnej walidacji procesu.
35. W przypadku walidacji retrospektywnej zwykle 10 do 30 kolejnych serii produkcyjnych powinno być poddane badaniu i ocenie powtarzalności procesu. W uzasadnionych przypadkach można zbadać mniejszą liczbę serii.

#### **WALIDACJA CZYSZCZENIA**

36. Walidacja czyszczenia powinna być przeprowadzona w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Ustalenie dopuszczalnych limitów obecności pozostałości produktu, środków czyszczących oraz zanieczyszczenia mikrobiologicznego powinno mieć logiczny związek z badanymi materiałami. Limity powinny być osiągalne i możliwe do weryfikacji.
37. Powinny być stosowane zwalidowane metody analityczne o czułości wystarczającej do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń. Próg wykrywalności dla każdej metody analitycznej powinien być wystarczająco niski do wykrycia ustalonego, możliwego do zaakceptowania limitu pozostałości lub zanieczyszczenia.
38. Zwykle walidacji wymagają procedury czyszczenia tych powierzchni urządzeń, które mają styczność z produktem. Należy wziąć pod uwagę również części nie stykające się z produktem. Odstęp czasu pomiędzy używaniem urządzeń i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym ich użyciem powinny być poddane walidacji. Powinny być określone częstotliwości i metody czyszczenia.

39. W przypadku procedur czyszczenia dotyczących podobnych produktów i procesów możliwy jest wybór reprezentatywnych produktów lub procesów. Można przeprowadzić jedno badanie walidacyjne wykorzystujące tzw. „najgorszy przypadek”.
40. W celu udowodnienia, że metoda została zwalidowana, należy przeprowadzić trzy kolejne operacje czyszczenia zgodnie z procedurą i wykazać ich skuteczność.
41. Metoda „badaj, aż wyczyścisz” nie jest uznawana za alternatywną dla walidacji procesu czyszczenia.
42. Produkty symulujące właściwości fizyko-chemiczne substancji, które mają być usunięte, mogą być wyjątkowo użyte zamiast tych substancji, jeśli substancje te są toksyczne lub niebezpieczne.

#### KONTROLA ZMIAN

43. Należy wprowadzić pisemne procedury określające działania, które należy podjąć, jeżeli proponowana jest zmiana materiałów wyjściowych, składników produktu leczniczego, urządzeń technologicznych, środowiska (lub miejsca) prowadzenia procesu, metody produkcji lub badania lub jakakolwiek inna zmiana mogąca wpłynąć na jakość lub odtwarzalność procesu. Procedury kontroli zmian powinny zapewniać uzyskanie wystarczającej liczby danych w celu wykazania, że zmieniony proces będzie prowadził do wytworzenia produktu o pożądanej jakości, zgodnej z zatwierdzonymi specyfikacjami.
44. Wszelkie zmiany mogące wpłynąć na jakość produktu leczniczego lub odtwarzalność procesu powinny być formalnie zgłoszone przed wprowadzeniem, udokumentowane i zaakceptowane. Powinien być oceniony prawdopodobny wpływ na produkt związany ze zmianą instalacji, systemów i urządzeń, łącznie z analizą ryzyka. Powinna być określona potrzeba i zakres re kwalifikacji i rewalidacji.

#### REWALIDACJA

45. Instalacje, systemy, urządzenia i procesy, w tym czyszczenie, powinny być okresowo oceniane w celu potwierdzenia wyników walidacji. Jeżeli nie wprowadzono znaczących zmian w stosunku do stanu w momencie walidacji, wystarczy przegląd dowodzący, że obiekty, systemy, urządzenia i procesy spełniają ustalone wymagania.

**ANEKS 16****CERTYFIKACJA I ZWALNIANIE SERII PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ****1. Zakres**

- 1.1 Przepisy niniejszego Aneksu stanowią wytyczne w zakresie certyfikacji i zwolnienia przez Osobę Wykwalifikowaną w obrębie Wspólnoty Europejskiej („WE”) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego („EOG”) serii produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytwarzanych na eksport. Odpowiednie przepisy prawne zawarte są w art. 51 dyrektywy 2001/83/EC lub art. 55 dyrektywy 2001/82/EC.
- 1.2 Aneks obejmuje w szczególności te przypadki, kiedy różne etapy produkcji lub badania serii odbywały się w różnych miejscach wytwarzania lub u różnych wytwórców oraz jeśli seria produktu pośredniego lub produktu luzem została podzielona na więcej niż jedną serię produktu końcowego, a także obejmuje zwalnianie serii produktów importowanych na terytorium WE i EOG zarówno w sytuacji jeśli istnieje jak i nie istnieje porozumienie o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Wspólnotą a krajem trzecim. Aneks ten może również być stosowany do badanych produktów leczniczych, które podlegają innym wymaganiom prawnym i szczegółowym wytycznym zawartym w Aneksie 13 Załącznika.
- 1.3 Aneks ten nie opisuje wszystkich możliwych, prawnie dozwolonych rozwiązań. Nie odnosi się także do kontroli seryjnej wstępnej, która może być określona zgodnie z art. 11 pkt 5.4 art. 109 dyrektywy 2001/83/EC dla produktów z krwi i produktów immunologicznych.
- 1.4 Podstawowe założenia dla zwolnienia serii produktu leczniczego są określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie mogą być traktowane jako nadrzędne w stosunku do ustaleń pozwolenia.

**2. Reguła**

- 2.1 Każda seria produktu końcowego musi być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium WE i EOG przed zwolnieniem do obrotu albo na eksport.
- 2.2 Celem takiego sposobu nadzoru nad zwolnieniem serii jest:
  - upewnienie się przed wprowadzeniem do obrotu, że seria została wytworzona i zbadana, zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, jeżeli są uznawane za równorzędne na mocy porozumienia o wzajemnym uznawaniu lub innych odpowiednich przepisów prawnych;
  - upewnienie się, że Osoba Wykwalifikowana, która certyfikowała serię, może być łatwo zidentyfikowana, a niezbędna dokumentacja wytwarzania serii łatwo dostępna w przypadku stwierdzenia wady jakościowej wymagającej przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego lub wycofania serii z obrotu.

**3. Wprowadzenie**

- 3.1 Wytwarzanie, w tym badania kontroli jakości serii produktów leczniczych, odbywa się etapami, które mogą być prowadzone w różnych miejscach wytwarzania i przez różnych wytwórców. Każdy etap powinien być prowadzony zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, Dobrą Praktyką Wytwarzania i przepisami obowiązującymi w państwie członkowskim i powinien być wzięty pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną, certyfikującą serię końcowego produktu leczniczego przed jej wprowadzeniem do obrotu.
- 3.2 Nie zawsze jest możliwość aby jedna Osoba Wykwalifikowana była bezpośrednio zaangażowana w każdy etap wytwarzania. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego, może w razie konieczności częściowo polegać na opiniach i decyzjach innych osób, upewniając się przedtem, czy zaufanie do tych osób jest uzasadnione albo poprzez osobistą znajomość, albo poprzez potwierdzenie przez inne Osoby Wykwalifikowane działające w ramach systemu zapewnienia jakości zaakceptowanego przez Osobę Wykwalifikowaną certyfikującą serię.
- 3.3 Jeżeli niektóre etapy wytwarzania odbywają się w kraju trzecim, wymaga się również, aby produkcja i badania były prowadzone zgodnie z wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, aby wytwórca miał zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, wydane zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w kraju wytwarzania, a także aby wytwarzanie było zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, co najmniej równorzędnymi z wymaganiami obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 3.4 Niektóre sformułowania użyte w tym Aneksie mają szczególne przypisane im znaczenie, zdefiniowane w rozporządzeniu.

#### 4. Wymagania ogólne

- 4.1 Jedna seria produktu końcowego może przechodzić różne etapy wytwarzania, importowania, badania i magazynowania, przed zwolnieniem przeprowadzonym w różnych miejscach wytwarzania. Każde miejsce wytwarzania powinno być zaakceptowane przez wydanie jednego lub większej liczby zezwoleń na wytwarzanie produktów leczniczych i mieć do dyspozycji co najmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną. Jednakże prawidłowe wytworzenie konkretnej serii produktu, niezależnie od tego, przez ile miejsc wytwarzania przeszła, powinno być w całości przedmiotem oceny Osoby Wykwalifikowanej, która certyfikuje serię końcowego produktu przed zwolnieniem do obrotu.
- 4.2 Różne serie produktu mogą być wytwarzane lub importowane i zwalniane w różnych miejscach wytwarzania na terytorium WE i EOG. Wspólnotowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może określać różne miejsca zwalniania serii w więcej niż jednym państwie członkowskim a narodowe pozwolenie może także określać więcej niż jedno miejsce wytwarzania gdzie następuje zwolnienie serii. W tej sytuacji podmiot odpowiedzialny oraz wytwórca w każdym miejscu wytwarzania upoważnionym do zwalniania serii produktów powinien być w stanie określić miejsce wytwarzania, w którym dowolna seria produktu została zwolniona, oraz nazwisko Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację tej serii.
- 4.3 Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu, może dokonać certyfikacji serii na podstawie znajomości wszystkich stosowanych urządzeń, instalacji i procedur, kompetencji włączonych w to osób oraz znajomości stosowanego przez te osoby systemu jakości. Alternatywnie, może również polegać na potwierdzeniu, przez jedną lub więcej Osób Wykwalifikowanych, zgodności pośrednich etapów wytwarzania z wymaganiami, w ramach zaakceptowanego przez siebie systemu jakości.

Potwierdzenie wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną powinno być udokumentowane i wyraźnie określać zagadnienia, które zostały potwierdzone. Uzgodnienia umożliwiające osiągnięcie tego celu powinny być określone w pisemnej umowie.

- 4.4 Umowa, o której mowa w pkt 4.3 jest wymagana zawsze w tych sytuacjach, kiedy Osoba Wykwalifikowana będzie polegać na potwierdzeniu wystawionym przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Umowa powinna być zgodna z przepisami zawartymi w Rozdziale 7. Osoba wykwalifikowana, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego, powinna zapewnić, że ustalenia poczynione w umowie zostały zweryfikowane. Forma takiej umowy powinna być odpowiednia do relacji, w jakich pozostają obie strony. W obrębie jednego przedsiębiorstwa może to być standardowa procedura operacyjna, natomiast między różnymi przedsiębiorstwami, nawet z tej samej grupy, powinna być zawarta umowa pisemna.
- 4.5 Umowa powinna zawierać zobowiązanie dostawcy produktu luzem lub produktu pośredniego, że powiadomi odbiorcę tego produktu o wszelkich odchyleniach, wynikach badań niezgodnych z wymaganiami, niezgodnościach z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, postępowaniach wyjaśniających, reklamacjach i innych sprawach, które musi wziąć pod uwagę Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii produktu końcowego.
- 4.6 Kiedy używa się systemu skomputeryzowanego do zapisywania, certyfikacji i zwalniania serii należy zastosować szczegółowe wskazówki zawarte w Aneksie 11 niniejszego Załącznika.
- 4.7 Certyfikacja serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną na zgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu na obszarze WE i EOG nie musi być powtarzana, pod warunkiem że nie opuściła terytorium WE i EOG.
- 4.8 Niezależnie od szczegółowych uzgodnień przyjętych w sprawie certyfikacji i zwalniania serii do obrotu, zawsze powinna istnieć możliwość niezwłocznej identyfikacji i wycofania wszystkich produktów, które zostały uznane za niebezpieczne z powodu wady jakościowej serii.

#### 5. Badanie i zwalnianie serii produktów wytworzonych na terytorium WE i EOG

- 5.1 *Wszystkie etapy wytwarzania przebiegają w jednym miejscu wytwarzania objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie.*

Jeżeli wszystkie etapy produkcji i kontroli są wykonywane w jednym miejscu wytwarzania, objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie, wykonanie określonych czynności sprawdzających i kontrolnych może być powierzone innym osobom, ale Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego zachowuje zwykle osobistą odpowiedzialność za te czynności, w ramach określonego systemu jakości. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię końcowego produktu leczniczego może jednak uznać potwierdzenia dotyczące pośrednich etapów wytwarzania wystawione przez inne zatrudnione w tym samym miejscu wytwarzania Osoby Wykwalifikowane, odpowiedzialne za te etapy.

## 5.2 *Różne etapy wytwarzania przebiegają w różnych miejscach wytwarzania w obrębie tego samego przedsiębiorstwa*

Jeżeli różne etapy wytwarzania serii przebiegają w różnych miejscach wytwarzania należących do tego samego przedsiębiorstwa (które mogą, lecz nie muszą być objęte tym samym zezwoleniem na wytwarzanie), za każdy etap powinna być odpowiedzialna Osoba Wykwalifikowana. Certyfikacja serii produktu końcowego powinna być dokonana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu, która może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osoby Wykwalifikowane odpowiedzialne za wcześniejsze etapy wytwarzania.

## 5.3 *Niektóre etapy wytwarzania są zlecane innemu wytwórcy*

Wykonanie jednego lub więcej pośrednich etapów produkcji i kontroli jakości może być zlecone wytwórcy (posiadającemu zezwolenie na wytwarzanie) z innego przedsiębiorstwa. Osoba Wykwalifikowana zleceńdawcy może uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną zleceńbiiorcy, odpowiedzialną za odpowiedni etap wytwarzania, lecz pozostaje odpowiedzialna za upewnienie się, że zlecone etapy wytwarzania zostały wykonane zgodnie z umową zawartą w formie pisemnej. Seria produktu końcowego powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu.

## 5.4 *Jedna seria produktu luzem jest dzielona na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, w przypadku narodowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli wszystkie miejsca wytwarzania znajdują się na terytorium państwa członkowskiego, albo w przypadku Wspólnotowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli miejsca wytwarzania, w których odbywa się pakowanie serii znajdują się w więcej niż jednym państwie członkowskim.*

5.4.1 Jedną z możliwości jest przypadek, w którym Osoba Wykwalifikowana wytwórcy produktu luzem certyfikuje wszystkie serie produktu końcowego przed ich zwolnieniem do obrotu, przy czym może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym pakowana jest seria produktu końcowego.

5.4.2 Inną możliwością jest przypadek kiedy certyfikacja każdej serii końcowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu jest dokonywana przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym wykonano końcowe pakowanie serii, przy czym może ona przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy serii produktu luzem.

5.4.3 We wszystkich przypadkach pakowania produktu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinna być jedna Osoba Wykwalifikowana, którą zwykle jest Osoba Wykwalifikowana wytwórcy serii produktu luzem, która ponosi ogólną odpowiedzialność za wszystkie zwolnione do obrotu serie końcowego produktu leczniczego, pochodzące z jednej serii produktu luzem. Osoba ta musi znać wszystkie problemy dotyczące jakości produktu, dotyczące każdej serii produktu końcowego oraz koordynować wszystkie niezbędne działania wynikające z problemów dotyczących serii produktu luzem.

Numery serii produktu luzem i końcowych produktów leczniczych nie muszą być takie same, ale powinien istnieć udokumentowany związek między tymi numerami, aby umożliwić kontrolę tożsamości produktów końcowych.

## 5.5 *Jedna seria produktu luzem dzielona jest w różnych miejscach wytwarzania na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu na podstawie różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, jeżeli podmiotem odpowiedzialnym jest przedsiębiorstwo prowadzące działalność w różnych państwach, mające w kilku państwach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub kiedy wytwórca generycznych produktów końcowych nabywa produkty luzem, a następnie pakuje je i zwalnia do obrotu na podstawie własnego pozwolenia.*

5.5.1 Osoba Wykwalifikowana wytwórcy pakującego produkt, która certyfikuje serię produktu końcowego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy produktu luzem.

5.5.2 O każdym problemie rozpoznanym w serii produktu końcowego, którego przyczyna może być przypisana serii produktu luzem, musi być poinformowana Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za wystawienie potwierdzenia (zwolnienie) dla serii produktu luzem. Osoba ta musi podjąć wszelkie niezbędne działania obejmujące wszystkie serie produktu końcowego pochodzące z zakwestionowanej serii produktu luzem. Takie uzgodnienie powinno być zawarte w formie pisemnej umowy.

- 5.6 *Seria końcowego produktu leczniczego zostaje zakupiona i zwolniona do obrotu przez wytwórcę na podstawie jego własnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, gdy przedsiębiorstwo dostarczające generyczne produkty lecznicze posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów wytworzonych przez inne przedsiębiorstwo i zakupi produkty końcowe, które nie zostały certyfikowane, zgodnie z posiadanym przez to przedsiębiorstwo pozwoleniem, a następnie zwalnia je na podstawie własnego zezwolenia na wytwarzanie, zgodnie z własnym pozwoleniem.*

W tej sytuacji Osoba Wykwalifikowana kupującego powinna certyfikować serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu. Dokonując tego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania albo uznać potwierdzenie wystawione dla tej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy sprzedającego produkt.

- 5.7 *Laboratorium kontroli jakości i miejsce produkcji są objęte różnymi zezwoleniami na wytwarzanie.*

Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego może przyjąć osobistą odpowiedzialność za badania laboratoryjne albo uznać potwierdzenie badań i wyników wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Laboratorium i Osoba Wykwalifikowana nie muszą znajdować się w tym samym państwie co wytwórca zwalnający serię do obrotu. W razie braku takiego potwierdzenia, Osoba Wykwalifikowana powinna mieć własną wiedzę na temat laboratorium i jego procedur stosowanych do badania produktu końcowego, który ma być certyfikowany.

## **6. Badanie i zwalnianie serii produktów leczniczych importowanych z krajów trzecich**

### **6.1 Wymagania ogólne**

- 6.1.1 Import produktów końcowych powinien być prowadzony przez importera posiadającego zezwolenie na import (zgodnie z definicją podaną w rozporządzeniu).
- 6.1.2 Każda seria importowanego produktu końcowego powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu na terytorium WE i EOG.
- 6.1.3 Jeżeli nie istnieje umowa o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Wspólnotą a krajem trzecim (zobacz pkt 7), próby pobrane z każdej serii powinny być zbadane na terytorium WE i EOG, przed certyfikacją serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną. Import i badanie produktu leczniczego nie musi odbywać się w tym samym państwie członkowskim.
- 6.1.4 Wymagania zawarte w punkcie 6 mogą być również stosowane odpowiednio w przypadku importowania produktów częściowo wytworzonych.

### **6.2 Importowana jest cała seria produktu leczniczego lub jej pierwsza część**

Seria lub jej część powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu. Osoba Wykwalifikowana może uznać potwierdzenie dotyczące kontroli, pobierania prób lub badania importowanej serii produktu leczniczego, wydane przez Osobę Wykwalifikowaną innego wytwórcy znajdującego się na terytorium WE i EOG.

- 6.3 *Część serii produktu końcowego jest importowana po tym, jak inna część tej samej serii została poprzednio importowana do tego samego lub innego miejsca.*

- 6.3.1 Osoba Wykwalifikowana importera otrzymującego kolejną część serii może uznać badania i certyfikację przeprowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną odpowiedzialną za pierwszą część serii. W takim przypadku Osoba Wykwalifikowana powinna upewnić się, na podstawie dowodów, że obie części rzeczywiście pochodzą z tej samej serii, że kolejna część tej serii została przetransportowana w takich samych warunkach co pierwsza część i że zbadane próby są reprezentatywne dla całej serii.
- 6.3.2 Warunki określone w pkt 6.3.1 występują najczęściej, gdy wytwórca w kraju trzecim oraz importer lub importerzy na terytorium WE i EOG należą do tej samej organizacji funkcjonującej w ramach korporacyjnego systemu zapewnienia jakości. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana nie ma pewności, że warunki określone w pkt 6.3.1 są spełnione, każda część serii powinna być traktowana jak osobna seria.
- 6.3.3 Jeżeli różne części serii są zwalniane do obrotu na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jedna osoba, zwykle Osoba Wykwalifikowana importera pierwszej części serii, powinna przyjąć całą odpowiedzialność za zapewnienie przechowywania dokumentacji importowej wszystkich części serii i zapewnienie, że dystrybucja wszystkich części serii jest łatwa do prześledzenia na terytorium WE i EOG. Osoba ta powinna być poinformowana o wszystkich zgłoszonych problemach dotyczących jakości którejkolwiek części serii oraz powinna koordynować wszystkie niezbędne działania dotyczące rozwiązania tych problemów.

Należy to zagwarantować w pisemnej umowie pomiędzy wszystkimi importerami, których to dotyczy.



#### 6.4 Lokalizacja poboru prób do badań na terytorium WE i EOG.

6.4.1 Próby powinny być reprezentatywne dla serii i powinny być zbadane na terytorium WE i EOG. Aby dysponować próbą reprezentatywną dla serii, może być pożądanym pobranie niektórych prób w trakcie procesu wytwarzania w kraju trzecim. Próby do badania jałowości najlepiej pobierać w trakcie operacji napełniania. Jednakże, w celu uzyskać próby reprezentatywnej dla serii po magazynowaniu i transporcie, należy pobrać kilka prób po odbiorze (przyjęciu) serii na terytorium WE i EOG.

6.4.2 Jeżeli próby pobierane są w kraju trzecim, powinny być przewożone w tych samych warunkach, co seria, którą reprezentują, a jeżeli przesyłane są osobno, należy wykazać, że są nadal reprezentatywne dla serii, poprzez określenie i monitorowanie warunków przechowywania i transportu. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana chce polegać na badaniu prób pobranych w kraju trzecim, powinno to być uzasadnione technicznie.

#### 7. **Badanie i zwalnianie serii produktów importowanych z kraju trzeciego z którym Wspólnota zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu (MRA)**

7.1 Jeżeli nie zostało to inaczej określone w umowie, MRA nie znosi wymagania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium WE i EOG przed jej zwolnieniem do obrotu lub dostaw na terytorium WE i EOG. W zależności od szczegółowych uzgodnień w umowach Osoba Wykwalifikowana importera może polegać na potwierdzeniu wytwórcy, że seria została wykonana i zbadana zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania kraju trzeciego i powtórzenie pełnego badania nie jest konieczne. Osoba Wykwalifikowana może certyfikować serię do zwolnienia, jeżeli uzna, że takie potwierdzenie jest wystarczające i że seria została przetransportowana w wymaganych warunkach oraz że została przyjęta i przechowywana przez importera na terytorium WE i EOG, jak zostało to określone w pkt 8.

7.2 Inne procedury, w tym procedury przyjmowania i certyfikacji części serii w różnych terminach i różnych miejscach, powinny być takie same, jak procedury określone w pkt 6.

#### 8. **Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej**

8.1 Osoba Wykwalifikowana powinna upewnić się przed certyfikacją poprzedzającą zwolnienie serii, że zostały spełnione co najmniej następujące wymagania:

- a) seria i proces jej wytworzenia spełniają wymagania zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (łącznie z zezwoleniem na import, jeżeli to właściwe);
- b) proces wytwarzania został przeprowadzony zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych albo w przypadku serii importowanej z kraju trzeciego, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równorzędnymi z obowiązującymi we Wspólnocie;
- c) ważne procesy produkcji i procedury badania zostały zwalidowane, przeanalizowane zostały rzeczywiste warunki produkcji i zarejestrowane dane procesu wytwarzania;
- d) wszystkie odchylenia lub planowane zmiany w procesie produkcji lub kontroli jakości zostały zatwierdzone przez osoby odpowiedzialne, wyznaczone w ramach zdefiniowanego systemu, a wszystkie zmiany wymagające wprowadzenia do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zezwolenia na wytwarzanie zostały zgłoszone właściwym organom i zatwierdzone przez te organy;
- e) zostały wykonane wszystkie niezbędne czynności kontrolne i badania, w tym wszystkie dodatkowe pobrania prób, inspekcje, badania lub czynności kontrolne zainicjowane ze względu na zaobserwowane odchylenia lub planowane zmiany;
- f) niezbędna dokumentacja dotycząca produkcji i kontroli jakości została skompletowana i zatwierdzona przez upoważnionych do tego pracowników;
- g) zostały przeprowadzone wszystkie audyty przewidziane przez System Zapewnienia Jakości;
- h) zostały wzięte pod uwagę wszystkie czynniki, o których powzięła wiadomość Osoba Wykwalifikowana, a które mogą mieć wpływ na jakość serii.

Osoba Wykwalifikowana, może wykonywać dodatkowe zadania zgodnie z prawem narodowym albo procedurami administracyjnymi.

8.2 Osoba Wykwalifikowana, która potwierdza zgodność z wymaganiami pośredniego etapu wytwarzania, w rozumieniu pkt 4.3, w odniesieniu do tego etapu ma takie same obowiązki jak wymienione wyżej, o ile nie stanowi inaczej umowa pomiędzy Osobami Wykwalifikowanymi.

- 8.3 Osoba Wykwalifikowana powinna doskonalić swą wiedzę i doświadczenie, uwzględniając postęp techniczny i naukowy, a także zmiany w zarządzaniu jakością, mające wpływ na produkty, które ma obowiązek certyfikować.
- 8.4 Jeżeli Osoba Wykwalifikowana jest powołana do certyfikowania serii produktu, którego nie zna, ze względu na to, że wytwórca dla którego pracuje wprowadza nowy produkt albo ze względu na to, że zaczęła pracować dla innego wytwórcy, powinna najpierw upewnić się że posiada odpowiednią wiedzę i doświadczenie niezbędne do wykonywania tych obowiązków.

Wytwórca niezwłocznie zawiadamia o konieczności zmiany Osoby Wykwalifikowanej.

**ANEKS 17****ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU****1. Reguła**

- 1.1 Definicja Parametrycznego Zwalniania do Obrotu stosowana w niniejszym Aneksie opiera się na definicji zaproponowanej przez Europejską Organizację Jakości (European Organization for Quality): „System zwolnienia do obrotu, który w oparciu o informacje zebrane podczas procesu wytwarzania, zapewnia, że produkt posiada zamierzoną jakość oraz, że zachowana została zgodność ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, związanymi z Parametrycznym Zwolnieniem do Obrotu.”
- 1.2 Zwolnienie parametryczne do obrotu powinno następować w zgodzie z podstawowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wraz z odpowiednimi załącznikami oraz następującymi wytycznymi.

**2. Zwolnienie parametryczne**

- 2.1 Uznaje się, że kompleksowa kontrola procesu, w większym stopniu zapewnia spełnianie przez produkt końcowy wymagań specyfikacji niż jego końcowe badanie.
- 2.2 Zwolnienie parametryczne do obrotu może być zastosowane do niektórych specyficznych parametrów produktów jako alternatywa dla rutynowego badania produktów końcowych. Wyrażenie zgody, odmowa wyrażenia zgody lub cofnięcie zgody na parametryczne zwalnianie jest podejmowane kolegialnie przez asesorów i inspektorów ds. wytwarzania.

**3. Zwolnienie parametryczne produktów jałowych**

- 3.1 W niniejszym punkcie omówione jest wyłącznie zastosowanie zwalniania parametrycznego do rutynowego zwalniania do obrotu gotowych produktów leczniczych bez przeprowadzania badania jałowości. Wylimitowanie badań jałowości jest możliwe i akceptowalne wyłącznie na podstawie dowodów wskazujących, że osiągnięto z góry określone i zwalidowane warunki sterylizacji.
- 3.2 Z uwagi na statystyczne ograniczenia metody, badanie jałowości daje jedynie możliwość wykrycia poważnych uchybień w systemie zapewnienia jałowości.
- 3.3 Zwalnianie parametryczne do obrotu może być zaakceptowane, jeżeli dane dotyczące przebiegu procesu wytwarzania produktu stanowią wystarczający dowód, że proces sterylizacji przebiegał rzeczywiście tak, jak został zaprojektowany i zwalidowany.
- 3.4 Zwalnianie parametryczne może być zatwierdzone wyłącznie dla produktów poddanych końcowej sterylizacji w bezpośrednim opakowaniu końcowym.
- 3.5 Zwolnienie parametryczne do obrotu może odnosić się wyłącznie do metod sterylizacji zgodnych z wymogami Farmakopei Europejskiej, wykorzystującymi nasyconą parę wodną, suche ciepło i promieniowanie jonizujące.
- 3.6 Ponieważ kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego określa się na podstawie uzyskiwanych przez pewien czas zadowalających wyników badań jałowości, całkowicie nowy produkt leczniczy nie może być w zasadzie zwalniany parametrycznie. Jedynie w przypadku, gdy nowy produkt będzie wykazywał nieznaczne różnice z punktu widzenia zapewnienia jałowości, w stosunku do produktu leczniczego poprzednio dopuszczonego do zwalniania parametrycznego, istniejące wyniki badań jałowości dopuszczonego produktu mogą być uznane za kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego nowego produktu.
- 3.7 Należy przeprowadzić analizę ryzyka systemu zapewnienia jałowości ze szczególnym uwzględnieniem oceny ryzyka zwolnienia niewysterylizowanych produktów.
- 3.8 Wytwórca powinien w przeszłości spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 3.9 Przy ocenie zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania należy wziąć pod uwagę dane dotyczące braku jałowości produktów oraz wyniki badań jałowości rozpatrywanego produktu łącznie z produktami wytwarzanymi, w ramach tego samego lub podobnego systemu zapewnienia jałowości.
- 3.10 Proces wytwarzania i sterylizacji powinien być nadzorowany przez doświadczonych specjalistów w zakresie mikrobiologii i prowadzenia procesów sterylizacji.
- 3.11 Produkt został tak opracowany i zwalidowany, że zapewnia to zachowanie jego właściwości we wszystkich warunkach prowadzenia procesu.

- 3.12 System kontroli zmian powinien zapewniać udział pracowników odpowiedzialnych za zapewnienie jakości w przeglądzie zmian.
- 3.13 Powinien istnieć system ograniczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych produktu przed jego sterylizacją.
- 3.14 Nie powinna istnieć możliwość pomieszania produktów wysterylizowanych i nie sterylizowanych. Zapewnić to mogą bariery fizyczne lub zwalidowane systemy elektroniczne.
- 3.15 Zarejestrowane wyniki dotyczące przebiegu sterylizacji powinny być sprawdzane pod kątem zgodności ze specyfikacją niezależnie co najmniej przez dwie osoby lub jedną osobę i zwalidowany system komputerowy.
- 3.16 Przed dokonaniem zwolnienia parametrycznego każdej serii produktu należy dodatkowo potwierdzić następujące czynniki:
- a) Przeprowadzenie wszystkich planowych konserwacji oraz rutynowych badań sterylizatora.
  - b) Zatwierdzenie wszystkich napraw i modyfikacji przez specjalistę odpowiedzialnego za zapewnienie jakości oraz mikrobiologa.
  - c) Dokonanie kalibracji aparatury kontrolno-pomiarowej.
  - d) Aktualność wyników walidacji sterylizatora dla stosowanej konfiguracji załadunku są aktualne.
- 3.17 Po wydaniu zgody na przeprowadzanie parametrycznego zwalniania produktu do obrotu, decyzje dotyczące zwolnienia lub odrzucenia serii powinny być oparte na zatwierdzonych specyfikacjach. Brak zgodności ze specyfikacją dla parametrycznego zwolnienia do obrotu nie może być zastąpiony przez wykonanie badania jakości.

**ANEKS 19****PRÓBY REFERENCYJNE I ARCHIWALNE****1. Zakres**

Ten aneks do Załącznika do rozporządzenia ministra właściwego do spraw zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych zawiera wskazówki dotyczące pobierania i utrzymywania prób referencyjnych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz prób archiwalnych produktów końcowych.

Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są zawarte w Aneksie 13 Załącznika.

Aneks ten zawiera także wskazówki dotyczące pobierania prób archiwalnych produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego/dystrybucji równoległej.

**2. Reguła**

Próby są utrzymywane z dwóch powodów: po pierwsze aby dysponować próbami niezbędnymi do badań analitycznych i po drugie aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczone do następujących dwóch kategorii:

*Próba referencyjna:* próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie podczas okresu przydatności serii z której została pobrana. Jeżeli stabilność produktu na to pozwala, należy utrzymywać próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań laboratoryjnych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

*Próba archiwalna:* próba całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych jeżeli taka potrzeba zaistnieje podczas okresu przydatności serii z której została pobrana. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki informacyjnej dla pacjenta, numeru serii i daty ważności. Mogą zaistnieć wyjątkowe okoliczności, kiedy te wymagania mogą być spełnione bez archiwizowania podwójnych prób, kiedy seria składająca się z małej ilości jednostek jest pakowana z przeznaczeniem na różne rynki lub kiedy wytwarzany jest bardzo kosztowny produkt leczniczy.

Dla końcowych produktów leczniczych, w wielu przypadkach, próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie.

Konieczne jest, aby wytwórca, importer lub miejsce wytwarzania, w którym następuje zwalnianie serii, jak to opisano w części 7 i 8, utrzymywał próby referencyjne lub archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego, zaś wytwórca utrzymywał próby referencyjne materiałów wyjściowych (poza pewnymi wyjątkami – zobacz pkt 3.2) lub produktów pośrednich. Każde miejsce wytwarzania, gdzie przebiega pakowanie produktów powinno utrzymywać próby referencyjne każdej serii bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych. Może zostać zaakceptowane przechowywanie materiałów zadrukowanych, jako części prób referencyjnych/ archiwalnych produktu końcowego.

Próby referencyjne lub archiwalne pełnią rolę dokumentacyjną dla serii produktu końcowego lub materiału wyjściowego i mogą być oceniane na przykład w przypadku reklamacji dotyczącej jakości postaci farmaceutycznej, zapytania dotyczącego zgodności z dokumentacją rejestracyjną, zapytania dotyczącego opakowania czy etykiety lub raportu dotyczącego działań niepożądanych.

Zapisy dotyczące pochodzenia prób powinny być należycie utrzymywane i być dostępne w celu przeglądu przez organy kompetentne.

**3. Okres przechowywania**

Próby referencyjne i archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego powinny być przechowywane przez okres co najmniej jednego roku po upływie daty ważności. Próby referencyjne powinny być utrzymywane w ich finalnych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów, jak opakowanie bezpośrednie w którym produkt znajduje się na rynku (dla produktów weterynaryjnych innych niż produkty immunologiczne, zobacz Aneks 4 pkt 8 i 9).

Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda używana do procesu wytwarzania) powinny być przechowywane przez okres co najmniej dwóch lat po zwolnieniu produktu do obrotu, chyba, że prawo kraju członkowskiego w którym produkt jest wytwarzany wymaga okresu dłuższego. Okres przechowywania może zostać skrócony, jeżeli stabilność materiału, jaka została wskazana w odpowiedniej specyfikacji, jest krótsza. Materiały opakowaniowe powinny być utrzymywane przez okres terminu przydatności odpowiedniego produktu końcowego.

#### **4. Wielkość prób referencyjnych i archiwalnych**

Wielkość próby referencyjnej powinna pozwolić na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii zgodnie z ocenioną i zatwierdzoną przez kompetentne władze dokumentacją będącą podstawą do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Tam, gdzie jest to konieczne, należy używać przy prowadzeniu badań analitycznych opakowań nie otwartych. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien być uzasadniony i uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.

Tam, gdzie ma to zastosowanie, należy przestrzegać wymagań krajowych odnoszących się do wielkości prób referencyjnych i, jeśli jest to konieczne, prób archiwalnych.

- 4.3 Próby referencyjne powinny być reprezentatywne dla serii materiałów wyjściowych, produktów pośrednich lub produktów końcowych, z których zostały pobrane. W celu monitorowania etapów procesu produkcyjnego o wysokim ryzyku powstania błędu (początek lub koniec tego procesu), można także pobrać dalsze próby. W przypadku gdy pakowanie serii przebiega w dwóch lub więcej oddzielnych operacjach, należy pobrać przynajmniej jedną próbę archiwalną z każdej indywidualnej operacji pakowania. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien zostać uzasadniony i powinien uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.
- 4.4 Należy zapewnić, aby wszystkie materiały i sprzęt analityczny, niezbędne w celu przeprowadzenia wszystkich badań podanych w specyfikacji, były dostępne lub łatwe do zdobycia w ciągu jednego roku po upływie terminu ważności ostatniej wyprodukowanej serii.

#### **5. Warunki przechowywania**

Przechowywanie prób referencyjnych produktów końcowych i substancji czynnych powinno przebiegać zgodnie z aktualną wersją wytycznych dotyczących Deklaracji o Warunkach Przechowywania Produktów Leczniczych i Substancji Aktywnych.

Warunki przechowywania powinny odpowiadać dokumentacji rejestracyjnej (tam, gdzie ma to zastosowanie – przechowywanie w chłodni).

#### **6. Umowy pisemne**

W przypadku, kiedy właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest tym samym podmiotem prawnym co miejsce (miejsca) wytwarzania w których następuje zwolnienie serii na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób referencyjnych/archiwalnych powinna zostać zawarta w pisemnej umowie pomiędzy tymi podmiotami. Umowa taka powinna być sporządzona zgodnie z wymaganiami zawartymi w Dziale I część VII załącznika do niniejszego rozporządzenia. Powyższe ma zastosowanie także w przypadku, kiedy każda działalność związana z wytwarzaniem lub zwalnianiem serii przebiega w miejscu wytwarzania innym, niż to, na którym spoczywa ogólna odpowiedzialność za serię znajdującą się na rynku państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Uzgodnienia pomiędzy każdym miejscem wytwarzania dotyczące pobierania i przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych powinny być określone w pisemnej umowie.

Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię przeznaczoną do sprzedaży, powinna zapewnić, że odpowiednie próby referencyjne i archiwalne są w razie potrzeby dostępne w odpowiednim czasie. Kiedy jest to niezbędne, uzgodnienia dotyczące takiego dostępu powinny zostać określone w pisemnej umowie.

W przypadku, kiedy wytwarzanie produktu końcowego przebiega w więcej niż jednym miejscu wytwarzania, dostępność pisemnych umów jest istotna dla kontroli pobierania i miejsca przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych.

#### **7. Próby referencyjne – główne założenia**

- 7.1 Próby referencyjne utrzymywane są w celu przeprowadzenia analiz, dlatego też powinny być łatwo dostępne dla laboratorium, które dysponuje zwalidowaną metodologią. Dla materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktów leczniczych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego

Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania produktu końcowego. Dla produktów końcowych wytwarzanych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania tego produktu.

- 7.2 Dla produktów końcowych wytwarzanych przez wytwórcę w kraju poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 7.2.1 W przypadku krajów, wobec których obowiązuje umowa MRA, próby referencyjne mogą zostać pobrane i przechowywane w miejscu wytwarzania. Takie postępowanie powinno zostać objęte pisemną umową (o której mowa powyżej w pkt.6) pomiędzy importerem/miejscem wytwarzania, gdzie następuje zwalnianie serii a wytwórcą zlokalizowanym poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 7.2.2 W przypadku krajów, wobec których nie obowiązuje umowa MRA, próby referencyjne końcowych produktów leczniczych powinny zostać pobrane i być przechowywane w miejscu wytwarzania zlokalizowanym na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Próby te powinny zostać pobrane zgodnie z pisemnymi umowami zawartymi pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy. Zaleca się, aby te próby przechowywane były w miejscu, gdzie przeprowadzone było badanie produktu importowanego.
- 7.2.3 Próby referencyjne materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych powinny być przechowywane w miejscu, gdzie były one używane do wytwarzania produktów leczniczych.

## **8. Próby archiwalne – główne założenia**

Próby archiwalne powinny reprezentować serię produktu końcowego, jaka jest dystrybuowana na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Mogą one być potrzebne do przeprowadzenia badania w celu potwierdzenia zgodności z dokumentacją rejestracyjną lub przepisach obowiązujących na terenie Unii Europejskiej w zakresie cech nietechnicznych. Zaleca się, aby próby te były przechowywane w miejscu wytwarzania, gdzie zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana, certyfikująca serię produktu gotowego.

Zgodnie z pkt 8.1 powyżej, w przypadku krajów, gdzie obowiązuje umowa MRA, a próby referencyjne są przechowywane u wytwórcy zlokalizowanego poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, (pkt 7.2.2), oddzielne próby archiwalne powinny być przechowywane na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

Próby archiwalne powinny być przechowywane w pomieszczeniach wytwórcy, w celu zapewnienia pełnego dostępu do nich kompetentnych władz.

W przypadku, kiedy wytwarzanie, import/pakowanie/badanie/zwolnienie serii przebiega w więcej niż w jednym miejscu wytwarzania na terytorium państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób archiwalnych powinna zostać określona w pisemnej umowie (umowach) pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy.

## **9. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku importu równoległego/dystrybucji równoległej produktów.**

W przypadku, kiedy nie zachodzi potrzeba otwierania opakowań zewnętrznych i jeżeli ryzyko pomieszania produktów nie istnieje, bądź jest minimalne, należy przechowywać tylko materiały opakowaniowe, jakie zostały użyte.

Kiedy opakowania zewnętrzne są otwierane, na przykład w przypadku zamiany kartonika lub ulotki informacyjnej dla pacjenta, wtedy należy pobrać, dla każdej operacji pakowania, jedną próbę archiwalną zawierającą ten produkt, gdyż może zachodzić ryzyko pomieszania produktów podczas procesu przepakowania. Bardzo ważne jest, aby można było szybko określić, kto jest odpowiedzialny za pomieszanie (oryginalny wytwórca, czy importer równoległy dokonujący przepakowania), ponieważ ma to wpływ na zakres każdej ewentualnej operacji wycofywania, dotyczącej tego produktu.

**10. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę**

- 10.1 Kiedy wytwórca zaprzestaje działalności i zrzeka się zezwolenia na wytwarzanie lub zostaje mu ono cofnięte z urzędu, bądź przestaje obowiązywać, możliwe jest, że wiele serii produktu wytworzonego przez tego wytwórcę pozostaje nadal w obrocie do czasu upływu terminu ważności. W celu zachowania takich serii na rynku, wytwórca powinien poczynić szczegółowe ustalenia dotyczące przekazania prób referencyjnych i archiwalnych (oraz odpowiedniej dokumentacji Dobrej Praktyki Wytwarzania) do jednostki posiadającej zezwolenie na przechowywanie takich prób. Wytwórca powinien uzasadnić wobec organu kompetentnego, że ustalenia dotyczące przechowywania są odpowiednie oraz, że w razie konieczności próby będą łatwo dostępne i będą mogły być poddane badaniom.
- 10.2 Jeżeli wytwórca nie jest w stanie poczynić niezbędnych ustaleń, działania te mogą zostać przekazane innemu wytwórcy. Podmiot Odpowiedzialny jest odpowiedzialny za przekazanie tych obowiązków oraz za dostarczenie wszystkich niezbędnych informacji do organów kompetentnych. Ponadto, Podmiot Odpowiedzialny powinien, w odniesieniu do prawidłowości proponowanych ustaleń dotyczących przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych, przeprowadzić konsultacje z organem kompetentnym każdego kraju członkowskiego, gdzie w obrocie rynkowym znajduje się seria produktu z zachowaną datą ważności.
- 10.3 Te wymagania mają zastosowanie także w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę zlokalizowane poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. W takim przypadku, spoczywa na importerze szczególna odpowiedzialność zapewnienia, że zostały poczynione właściwe ustalenia i że zostały one skonsultowane z kompetentnym organem.