

На основу члана 26. став 1. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10, 107/12, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон),

Министар здравља доноси

ИЗМЕНЕ И ДОПУНЕ

Смерница добре произвођачке праксе

Члан 1.

У Смерницама добре произвођачке праксе („Службени гласник РС”, број 97/17), анекси 1, 2 и 17 замењују се новим анексима 1, 2 и 17, који су у прилогу овог акта и чине његов саставни део.

Члан 2.

После Анекса 19 додаје се Анекс 21, који је у прилогу овог акта и чини његов саставни део.

Члан 3.

После Трећег дела „Документација која подржава добру произвођачку праксу” додаје се Четврти део „Захтеви добре произвођачке праксе за лекове за напредну терапију”, који је у прилогу овог акта и чини његов саставни део.

Члан 4.

Ове смернице ступају на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, осим одредаба Анекса 1 које се примењују од 25. августа 2023. године и одредбе тачке 8.123 Анекса 1 која се примењује од 25. августа 2024. године.

Број 515-01-01721/2023-06

У Београду, 24. фебруара 2023. године

Министар,

проф. др **Даница Грујичић**, с.р.

АНЕКС 1 ПРОИЗВОДЊА СТЕРИЛНИХ ЛЕКОВА

1. Подручје примене

Производња стерилних производа покрива широк спектар врста стерилних производа (активна супстанца, помоћна супстанца, примарни паковни материјал/контактна амбалажа и готови производи), величине паковања (од једнодозних паковања до вишедозних паковања), процеса (од високо аутоматизованих система до ручних процеса) и технологија (нпр. биотехнологија, класични системи за производњу малих молекула и затворени системи). Овај Анекс даје опште смернице које треба примењивати у пројектовању и контроли

погона, опреме, система и процедура, који се користе за производњу свих стерилних производа применом принципа управљања ризиком квалитета (QRM), како би се спречила контаминација финалног производа микроорганизама, честицама и ендотоксинима/пирогенима.

Управљање ризиком квалитета (QRM) треба у целости да се примењује, тако да се неће помињати у одређеним одељцима, односно тачкама овог Анекса. Уколико су наведена одређена ограничења, учесталости или распони, неопходно их је сматрати минималним захтевом. Они су наведени због историјског регулаторног искуства са проблемима који су идентификовани, а који су утицали на безбедност пацијената.

Сврха Анекса је да обезбеди смернице за производњу стерилних производа. Међутим, неки од принципа и смерница, као што су стратегија контроле контаминације, дизајн производних просторија, класификација чистих соба, квалификација, валидација, праћење/мониторинг, и облачење особља, могу да се користе и као подршка производњи нестерилних производа, нпр. за одређене течне форме, креме, масти и биолошке полупроизводе ниског биолошког оптерећења, код којих се контрола и смањење контаминације микробима, честицама и ендотоксинима/пирогенима сматрају важним. У случају када произвођач одлучи да примењује смернице овог Анекса на нестерилне производе, неопходно је да јасно документује примењене принципе и потврди неопходност доказивања усклађености са овим принципима.

2. Принцип

2.1. Производња стерилних производа подлеже посебним захтевима у циљу минимизације ризика од микробиолошке контаминације, контаминације честицама и ендотоксинима/пирогенима. Неопходно је размотрити следеће кључне области:

- i. Производне просторије, опрема и процес треба да буду адекватно пројектовани, квалификовани и/или валидирани и, уколико је применљиво, подвргнути континуираној верификацији у складу са релевантним поглављима Смерница Добре произвођачке праксе (GMP). Неопходно је размотрити примену одговарајућих технологија (нпр. систем баријера за ограничавање приступа (RABS), изолатори, роботски системи, брзе/алтернативне методе и системи за континуирано праћење), како би се повећала заштита производа од потенцијалне микробиолошке контаминације, контаминације честицама и ендотоксинима/пирогенима од страних извора као што су особље, материјали и непосредно окружење и помогло у брзој идентификацији потенцијалних загађивача у окружењу и производу.
- ii. Особље треба да има адекватне квалификације и искуство, обуку и понашање са посебним фокусом на принципе укључене у заштиту стерилног производа током процеса производње, паковања и дистрибуције.

iii. Процеси и системи за мониторинг за производњу стерилних производа треба да буду пројектовани, пуштени у рад, квалификовани, праћени и редовно контролисани од стране особља са одговарајућим знањем о процесу, микробиологији и одржавању.

iv. Полазни материјали и материјал за паковање треба да буду адекватно контролисани и испитивани како би се обезбедило да у погледу нивоа претходног биолошког оптерећења (bioburden) и ендотоксина/пирогена они буду одговарајући за употребу.

2.2. Управљање процесима, опремом, погоном и производним активностима треба да буде у складу са принципима QRM како би се на проактиван начин обезбедила идентификација, научна процена и контрола потенцијалних ризика по квалитет. Уколико се користе алтернативни приступи, они треба да буду подржани одговарајућим образложењем, проценом и смањењем ризика, и да испуњавају сврху овог Анекса.

Приоритети QRM првенствено треба да обухвате одговарајући дизајн производних просторија, опреме и процеса, затим имплементацију добро осмишљених процедура, и на крају примену система за мониторинг као елемента који показује да су дизајн и процедуре правилно имплементирани и функционишу у складу са очекивањима. Само мониторинг или испитивање не пружају обезбеђење стерилности.

2.3. Стратегија контроле контаминације (CCS) треба да буде имплементирана у свим производним просторијама како би се дефинисале све кључне контролне тачке и проценила ефикасност свих контрола (дизајн, процедуралне, техничке и организационе мере) и мера мониторинга које се примењују за управљање ризицима по квалитет и безбедност лека. Комбиноване стратегије у оквиру CCS треба да успоставе робусно обезбеђење спречавања контаминације. CCS треба да се активно преиспитује и, уколико је потребно, ажурира и треба да подстакне континуирано побољшање метода производње и контроле. Ефективност CCS треба да буде предмет периодичног преиспитивања од стране менаџмента/руководства. Уколико су успостављени системи контроле којима се управља на одговарајући начин, њихова замена није неопходна, али они треба да буду наведени у CCS и неопходно је да буду јасне интеракције између система.

2.4. Контрола контаминације и кораци који се предузимају за минимизирање ризика од микробиолошке контаминације, контаминације честицама и ендотоксинима/пирогенима укључују низ међусобно повезаних догађаја и мера. Они се обично процењују, контролишу и прате појединачно, али се њихова ефективност разматра заједно.

2.5. Развој CCS захтева детаљно техничко и знање процеса. Потенцијални извори контаминације могу се приписати микробиолошким и ћелијским остацима (нпр.

пироген, ендотоксин), као и честицама (нпр. стакло и друге видљиве и честице испод прага видљивости).

Елементи који се разматрају у оквиру CCS треба да укључе (али нису ограничени на):

- i. Дизајн погона и процеса укључујући повезану документацију.
- ii. Производне просторије и опрему.
- iii. Особље.
- iv. Помоћне системе.
- v. Контролу полазних материјала, укључујући контролу у току процеса.
- vi. Контактни материјал за паковање производа (контејнере) и затвараче.
- vii. Одобравање добављача, као што су добављачи кључних компоненти, стерилизација компоненти и система за једнократну употребу (SUS), као и даваоца кључних/критичних услуга.
- viii. Управљање повереним активностима и доступност/пренос кључних информација између уговорних страна, нпр. уговорне услуге стерилизације.
- ix. Управљање ризиком процеса.
- x. Валидацију процеса.
- xi. Валидацију поступка стерилизације.
- xii. Превентивно одржавање: одржавање опреме, помоћних система и производних просторија (планско и непланско одржавање) у складу са стандардом како би се осигурало да не постоји додатан ризик од контаминације.
- xiii. Чишћење и дезинфекцију.
- xiv. Системе за мониторинг, укључујући процену изводљивости увођења научно оправданих, алтернативних метода које оптимизују идентификацију амбијенталне (environmental) контаминације.
- xv. Механизме превенције као што су: анализа тренда, детаљна истрага, утврђивање основног узрока, корективне и превентивне мере (CAPA) и потреба за алатима за свеобухватну истрагу.
- xvi. Континуирано побољшање на основу информација које произилазе из горе наведених чињеница.

2.6. CCS треба да узме у обзир, односно да размотри све аспекте контроле контаминације на континуираним и периодичним преиспитивањима који резултирају ажурирањима у оквиру фармацеутског система квалитета, по

потреби. Неопходно је извршити процену измена постојећег система у односу на било какав утицај на CCS пре и после имплементације.

2.7. Произвођач треба да предузме све потребне кораке и мере предострожности како би обезбедио стерилност производа који се производе у његовим погонима. За стерилност или друге аспекте квалитета не треба искључиво да се ослања на било који завршни процес или испитивање готовог производа.

3. Фармацеутски систем квалитета (PQS)

3.1. Производња стерилних производа је сложена активност која захтева посебне контроле и мере за обезбеђивање квалитета произведених производа. Сходно томе, фармацеутски систем квалитета (PQS) произвођача треба да обухвати и одговори на специфичне захтеве производње стерилних производа и да обезбеди да све активности буду ефикасно контролисане тако да се минимизира ризик од микробиолошке контаминације, контаминације честицама и ендотоксинима/пирогенима у стерилним производима. Поред захтева PQS који су детаљно наведени у Поглављу 1 GMP смерница (Део I – Основни захтеви за лекове), PQS за производњу стерилних производа треба да обезбеди и да:

i. Ефикасан систем управљања ризиком имплементиран у све области животног циклуса производа са циљем да се минимизира микробиолошка контаминација и да се обезбеди квалитет произведених стерилних производа.

ii. Произвођач има довољно знања и стручности у вези са производима које производи, као и опремом коју користи, инжењерским и производним методама које утичу на квалитет производа.

iii. Анализа основног узрока за неусаглашености/пропусте процедура, процеса или опреме спроводи се на такав начин да се ризик за производ правилно идентификује и разуме како би се имплементирале одговарајуће корективне и превентивне мере (CAPA).

iv. Управљање ризиком примењује се у изради и одржавању CCS, у циљу идентификације, процене, смањења/елиминисања (уколико је применљиво) и контролу ризика од контаминације. Управљање ризиком треба да буде документовано и да садржи образложење за одлуке донете у вези са смањењем ризика и прихватањем преосталог ризика.

v. Више руководство треба да на ефикасан начин надгледа стање контроле током читавог века трајања постројења и животног циклуса производа. Исход управљања ризиком треба да се преиспитује редовно, као део континуираног управљања квалитетом, током измена, у случају значајног новог проблема и у оквиру периодичног прегледа квалитета производа (PQR).

vi. Процеси повезани са финализацијом, складиштењем и транспортом стерилних производа не треба да угрозе стерилни производ. Аспекти које је потребно узети у обзир укључују: интегритет контејнера, ризике од контаминације и избегавање

деградације обезбеђивањем да се производи чувају и да се њима рукује у складу са прописаним условима складиштења.

vii. Особе одговорне за сертификавање/пуштање у промет стерилних производа имају одговарајући приступ информацијама/подацима о производњи и квалитету, и поседују адекватно знање и искуство у погледу производње стерилних производа и повезаних кључних карактеристика квалитета, како би се тим особама омогућило да утврде да ли су стерилни производи произведени у складу са пријављеним спецификацијама и одобреним поступком, као и да ли су захтеваног квалитета.

3.2. Све неусаглашености, као што је неуспешан тест стерилности, одступања амбијенталног мониторинга или одступања од утврђених поступака треба да буду адекватно истражени пре сертификавања/пуштања серије у промет. Истрагом треба да се утврди потенцијални утицај на процес и квалитет производа, као и да ли су неки други процеси или серије потенцијално угрожени. Разлог за укључивање или изузимање производа или серије из предмета истраге треба да буде јасно оправдан и евидентиран.

4. Производне просторије

4.1. Производња стерилних производа треба да се обавља у одговарајућим чистим собама у које се улази кроз свлационице које служе као пропусници за особље и кроз пропуснике за опрему и материјал. Чисте собе и свлационице треба да се одржавају у складу са одговарајућим стандардом чистоће ваздуха и снабдевају ваздухом који је филтриран кроз филтере одговарајуће ефикасности. Контроле и мониторинг треба да буду научно оправдани и да омогућавају ефикасно процењивање стања амбијенталних услова у чистим собама, пропусницима и трансферним коморама.

4.2. Различите операције припреме компоненти, припреме и пуњења производа треба да се обављају уз одговарајуће техничке и оперативне мере раздвајања у чистој соби или постројењу како би се спречило мешање и контаминација.

4.3. Системи баријера за ограничавање приступа (RABS) или изолатори корисни су у обезбеђивању потребних услова и минимизирању микробиолошке контаминације повезане са директним интервенцијама од стране особља у критичној зони. Њихову употребу треба размотрити у CCS. Сваки други приступ који је алтернатива употреби RABS или изолатора треба да буде оправдан.

4.4. Постоје четири класе чистоће ваздуха чистих соба/зона за производњу стерилних производа.

А класа чистоће ваздуха: Критична зона за високоризичне операције (нпр. асептична производна линија, зона пуњења, посуда за затварање, отворено примарно паковање или прављење асептичних прикључака/веза под заштитом у

оквиру прве класе чистоће ваздуха). Такве услове обично обезбеђује локализована заштита модела протока ваздуха, као што су радне јединице са једносмерним током ваздуха у оквиру RABS система или изолатора. Одржавање једносмерног тока ваздуха треба да буде демонстрирано и квалификовано у целој зони А класе чистоће ваздуха. Директна интервенција оператера (нпр. без заштите баријере и технологије порта за рукавице) у зони А класе чистоће ваздуха треба да буде минимизирана одговарајућим дизајном производних просторија, опреме, процеса и процедура.

В класа чистоће ваздуха: За асептичну припрему и пуњење, ово је окружење чисте собе за А класу чистоће ваздуха (уколико не постоји изолатор) у којој се разлике ваздушног притиска континуирано прате. Чисте собе ниже класе чистоће ваздуха у односу на В могу се узети у обзир уколико се примењује технологија изолатора (видети тачку 4.20).

С и D класа чистоће ваздуха: Ово су одговарајуће класе чистоће за чисте собе које се користе за обављање мање критичних фаза у производњи стерилних производа са асептичним пуњењем или као окружење за изолаторе. Могу се користити и за припрему/пуњење производа који се терминално стерилишу. (Видети одељак 8 за специфичне детаље о активностима терминалне стерилизације).

4.5. Све изложене површине у чистим собама и критичним зонама треба да буду глатке, непропусне и неоштећене како би се смањило осипање или накупљање честица или микроорганизама.

4.6. Да би се смањило накупљање прашине и олакшало чишћење, не треба да постоје удубљења која је тешко ефикасно очистити, тако да је неопходно да избочине, полице, ормари и опрема буду сведени на минимум. Врата треба да буду израђена тако да се избегну удубљења која се не могу очистити. Клизна врата могу бити непожељна из овог разлога.

4.7. Одабир материјала који се користе у чистим собама, како у конструкцији чисте собе тако и за предмете који се користе у овом простору, треба да буде такав да минимизира стварање честица и да омогућава поновну примену средстава за чишћење, дезинфекцију и спороцидних средстава уколико се користе.

4.8. Плафони треба да буду израђени и заптивени тако да спречавају контаминацију из простора изнад њих.

4.9. Судопере и одводи треба да буду забрањени у простору А и В класе чистоће ваздуха. У другим чистим собама, између машине или судопере и одвода треба поставити прекидаче ваздушног оптерећења. Подни одводи у чистим собама ниже класе чистоће ваздуха треба да буду опремљени сифонима или воденим заптивкама које спречавају повратни ток и требало би да се редовно чисте, дезинфикују и одржавају.

4.10. Пренос опреме и материјала у, односно из чистих соба и критичних зона један је од највећих потенцијалних извора контаминације. Све активности које могу да угрозе чистоћу чистих соба или критичних зона треба да буду процењене и ако не могу да се елиминишу, потребно је примењивати одговарајуће контроле.

4.11. Трансфер материјала, опреме и компоненти у простору А или В класе чистоће ваздуха треба да се врши једносмерно. Уколико је могуће, предмете треба стерилисати и унети у ове просторе кроз „пролазне” стерилизаторе са двоструким крајем (нпр. кроз аутоклав са двоструким вратима или пећницу/тунел за депирогенацију) који су инсталирани у зиду просторије. Уколико није могућа стерилизација предмета након њиховог трансфера у ове просторе, неопходно је валидирати и применити поступак којим се постиже исти циљ неуношења контаминације (нпр. применом ефикасног поступка дезинфекције приликом трансфера, система за брзи трансфер за изолаторе или, за гасовите или течне материјале, филтер који задржава бактерије). Уклањање предмета из простора А и В класе чистоће ваздуха (нпр. материјали, отпад, узорци за мониторинг амбијенталних услова) треба да се врши посебним једносмерним процесом. Уколико ово није могуће, неопходно је размотрити временско одвајање токова кретања (улазни/излазни материјал) у складу са процедуром, и применити контроле како би се избегла потенцијална контаминација предметима који се уносе.

4.12. Пропусници треба да буду тако дизајнирани и да се употребљавају за кретање материјала и особља између простора различитих класа чистоће ваздуха тако да се обезбеди физичко раздвајање и да се минимизира микробиолошка и честична контаминација различитих простора. Уколико је то могуће, пропусници који се користе за кретање особља треба да буду одвојени од оних који се користе за унос материјала. Уколико ово није изводљиво, неопходно је размотрити временско раздвајање кретања (особље/материјал), у складу са процедуром. Ефикасно испирање пропусника врши се филтрираним ваздухом како би се осигурало одржавање квалитета чистоће ваздуха чисте собе. Пропусник у стању „мировања” треба да буде исте класе чистоће ваздуха (захтеви за живе и укупне честице) као и чиста соба у коју пропусник води. Пожељна је употреба посебних свлачионица за улазак и излазак из простора В класе чистоће ваздуха. Уколико ово није изводљиво, требало би размотрити временско раздвајање активности (улазак/излазак) у складу са процедуром. Уколико CCS указује да је ризик од контаминације висок, неопходно је користити посебне свлачионице за улазак и излазак из производног простора. Пропусници треба да буду пројектовани на следећи начин:

i. Пропусници за особље: Простори више класе чистоће ваздуха који се користе за улазак особља (нпр. из простора D класе чистоће ваздуха у простор C класе чистоће ваздуха у простор B класе чистоће ваздуха). Простор за прање руку обично треба да буде обезбеђен само у првом делу свлачионице и не би требало

да се налази у свлачионицама са директним приступом простору В класе чистоће ваздуха.

ii. Пропусници за материјал: Користе се за трансфер материјала и опреме.

– Само материјали и опрема који су наведени на одобреној листи и за које је извршена процена током валидације поступка трансфера могу да се уносе у простор А или В класе чистоће ваздуха и то преко пропусника или трансферних комора. Опрема и материјали (намењени за употребу у простору А класе чистоће ваздуха) треба да буду заштићени када пролазе кроз простор В класе чистоће ваздуха. У случају када је неопходно унети неодобрене предмете, обезбеђење квалитета мора да одобри као изузетак, уз примену и евидентирање одговарајуће процене ризика и мере за смањење ризика у складу са CCS произвођача, као и примену одговарајућег програма дезинфекције и мониторинга.

– Трансферне коморе треба да буду дизајниране тако да заштите амбијенталне услове више класе чистоће ваздуха, на пример ефикасним испирањем активним доводом филтрираног ваздуха.

– Кретање материјала или опреме из простора ниже класе чистоће ваздуха или неклассификованог простора у простор више класе чистоће ваздуха треба да буде подржано чишћењем и дезинфекцијом сразмерним ризику и у складу са CCS.

4.13. Улазна и излазна врата пропусника и трансферних комора (за материјал и особље) не смеју да се отварају истовремено. За пропуснике који воде у простор А и В класе чистоће ваздуха потребно је користити систем за закључавање/ блокирање (inter-lock), који онемогућава истовремено отварање улазних и излазних врата. За пропуснике који воде до простора С и D класе чистоће ваздуха, као минимум захтева неопходно је успоставити систем визуелног и/или звучног упозорења. Када је потребно одржавати зону раздвајања у оквиру пропусника, потребно је успоставити временски размак између затварања и отварања врата система за закључавање/ блокирање (inter-lock).

4.14. Чисте собе треба да буду снабдевене доводом филтрираног ваздуха који одржава позитиван притисак и/или проток ваздуха у односу на окружење ниже класе чистоће ваздуха под свим радним условима, и неопходно је да се врши ефикасно испирање простора филтрираним ваздухом. Разлика ваздушног притиска у односу на суседне просторије различите класе чистоће ваздуха треба да буде најмање 10 паскала (вредност у складу са смерницама). Посебну пажњу треба посветити заштити критичне зоне. Препоруке у вези са доводом ваздуха и притисцима могу да се модификују када су у питању одређени материјали (нпр. патогени, високо токсични или радиоактивни производи или материјали који садрже живе вирусе или бактерије). Модификација може укључивати пропуснике под позитивним или негативним притиском који спречавају контаминацију околног простора опасним материјалом. За неке операције неопходна је деконтаминација објеката/погона (нпр. чисте собе и системи грејања,

вентилације и климатизације – HVAC) и пречишћавање ваздуха који излази из чистог простора. У случају када услед задржавања долази до протока ваздуха у критичној зони, извор ваздуха треба да буде из простора исте или више класе чистоће ваздуха.

4.15. Потребно је да постоји визуелни приказ образаца/модела тока ваздуха у чистим собама и зонама, како би се доказало да не постоји продор ваздуха из простора ниже класе чистоће у зоне простора више класе чистоће ваздуха, и да ваздух не пролази из простора ниже класе чистоће ваздуха (као што је под) или преко оператера или опреме који могу пренети контаминацију у простор више класе чистоће ваздуха. Уколико је потребан ваздух једносмерног тока, неопходно је спровести студије визуелизације тока ваздуха да би се утврдила усклађеност са овим захтевом (видети тач. 4.4 и 4.19). Након пуњења, затворени производи се преносе у суседну чисту собу ниже класе чистоће ваздуха преко наменског малог излазног места (small egress point), а студије визуелизације тока ваздуха треба да покажу да ваздух не улази из чистих соба ниже класе чистоће ваздуха у простор В класе чистоће. Уколико се покаже да кретање ваздуха представља ризик за контаминацију чистог простора или критичне зоне, неопходно је имплементирати корективне мере, као што је унапређење конструкције, односно дизајна тог простора. Студије образаца/модела тока ваздуха треба да се спроводе у стању мировања и током рада (нпр. симулација интервенција оператера). Неопходно је чувати видео записе образаца/модела тока ваздуха. Исход студија визуелизације тока ваздуха треба да буде документован и да се узме у обзир приликом успостављања програма амбијенталног мониторинга у погону.

4.16. Индикатори разлика у ваздушном притиску треба да буду постављени између чистих соба и/или изолатора и њиховог окружења. Задате вредности ваздушног притиска и критичност разлика у ваздушном притиску треба да се разматра у оквиру CCS. Разлике у ваздушном притиску које су идентификоване као критичне треба да се континуирано прате и евидентирају. Неопходна је примена система упозорења који тренутно указује и упозорава оператере на сваки пропуст у доводу ваздуха или смањење разлика у ваздушном притиску (испод задатих лимита за оне који су идентификовани као критични). Сигнал упозорења не треба да буде поништен без процене већ треба да постоји процедура која описује кораке које је потребно предузети када се јави сигнал упозорења. Уколико је подешено одлагање аларма, то треба да буде процењено и оправдано у оквиру CCS. Остале разлике у ваздушном притиску треба да се прате и евидентирају у редовним интервалима.

4.17. Погони треба да буду пројектовани тако да дозвољавају посматрање производних активности ван простора А и В класе чистоће ваздуха (нпр. обезбеђивањем прозора или даљинских камера са пуним погледом на простор и процесе како би се омогућило посматрање и надзор без уласка). Овај захтев треба

да се размотри приликом пројектовања нових погона или приликом реновирања постојећих погона.

Технологије баријера

4.18. Изолатори или RABS системи, који су различите технологије, и са њима повезани процеси, треба да буду пројектовани тако да обезбеде заштиту кроз одвајање зона А класе чистоће ваздуха од амбијенталних услова околних чистих соба. Опасности услед уношења или изношења предмета током процеса производње треба да буду минимизирани и подржане технологијама трансфера високе способности или валидираним системима који спречавају контаминацију у значајној мери и који су одговарајући за релевантну технологију.

4.19. Дизајн технологије и примењених процеса треба да обезбеди одржавање одговарајућих услова у критичној зони како би изложени производ био заштићен током рада.

i. Изолатори:

a. Дизајн отворених изолатора треба да обезбеди услове А класе чистоће ваздуха са заштитом „првог ваздуха” у критичној зони и једносмерним током ваздуха који струји изнад и даље од изложених производа током производног процеса.

b. Дизајн затворених изолатора треба да обезбеди услове А класе чистоће ваздуха са одговарајућом заштитом за изложене производе током процеса производње. Ток ваздуха не мора да буде у потпуности једносмеран у затвореним изолаторима где се изводе једноставне операције. Било какав турбулентан проток ваздуха не треба да повећа ризик од контаминације изложеног производа. Уколико су затворени изолатори интегрални део производних линија, потребно је обезбедити услове А класе чистоће ваздуха са заштитом првом класом чистоће ваздуха у критичној зони и једносмерним током ваздуха који струји изнад и даље од изложених производа током производног процеса.

c. Изолатори негативног притиска треба да се користе само када је неопходно задржавање производа (нпр. радиофармацеутски производи), због чега је потребно применити специјалне мере контроле ризика како би се осигурало да критична зона не буде угрожена.

ii. RABS:

Дизајн RABS-а треба да обезбеди услове А класе чистоће ваздуха са једносмерним протоком и заштитом „првог ваздуха” у критичној зони. Неопходно је одржавати позитиван ток ваздуха од критичне зоне до пратећег окружења

4.20. Непосредно окружење за изолаторе или RABS треба да обезбеди да ризик од преноса контаминације буде минимизиран.

i. Изолатори:

a. Непосредно окружење за отворене изолаторе обично одговара најмање С класи чистоће ваздуха. Непосредно окружење за затворене изолаторе одговара најмање D класи чистоће ваздуха. Одлука о класификацији окружења треба да буде заснована на процени ризика и оправдана у CCS.

b. Кључна разматрања приликом процене ризика у оквиру CCS за изолатор треба да обухватају (али не ограничавају се на): програм биолошке деконтаминације, ниво аутоматизације, утицај манипулације рукавицама које потенцијално могу угрозити заштиту критичних тачака процеса првом класом чистоће ваздуха, утицај потенцијалног губитка интегритета баријере/рукавице, примењене механизме трансфера и активности као што су подешавање или одржавање које може да захтева отварање врата пре финалне биолошке деконтаминације изолатора. У случају идентификације додатних ризика за процес, неопходно је размотрити потребу да окружење буде више класе чистоће ваздуха осим ако то није одговарајуће оправдано у CCS.

c. Студије образаца/модела тока ваздуха треба да се спроведу на „интерфејсима” отворених изолатора како би се показало одсуство уласка ваздуха.

ii. RABS:

Окружење за RABS систем који се користи за асептичне процесе треба да одговара најмање В класи чистоће ваздуха, а студије образаца/модела тока ваздуха треба да се спроведу како би се показало одсуство уласка ваздуха током интервенција, укључујући отварање врата, ако је применљиво.

4.21. Неопходно је доказати да материјали од којих се праве системи рукавица за изолаторе и за RABS имају одговарајућу механичку и хемијску отпорност. Учесталост замене рукавица треба да буде дефинисана у оквиру CCS.

i. Изолатори:

a. Тест цурења/пропуштања система рукавица за изолаторе треба да се изврши применом методе за коју је доказано да одговара задатку и критичности. Испитивање би требало да се спроводи у одређеним интервалима. Испитивање интегритета рукавица се обично обавља са минималном учесталашћу на почетку и крају сваке серије или кампање. Додатно испитивање интегритета рукавица може да буде неопходно у зависности од валидиране дужине кампање.

Мониторинг интегритета рукавица треба да укључи визуелну проверу приликом сваке употребе и након сваке манипулације која може утицати на интегритет система.

За мануелне активности асептичног процеса, када се производе појединачне јединице или мале серије, учесталост провере интегритета може да се заснива на другим критеријумима као што су почетак и крај сваког појединачног процеса.

b. Испитивање интегритета/цурења система изолатора треба да се врши у дефинисаним интервалима.

ii. RABS:

RABS рукавице које се користе у простору А класе чистоће ваздуха треба да се стерилишу пре инсталирања, а стерилизација или ефективна биолошка деконтаминација се врше валидираним методама пре сваке производне кампање. Уколико је рукавица током рада изложена амбијенталним условима окружења, након сваког излагања неопходно је извршити дезинфекцију применом одобрене методе. Визуелна провера рукавица врши се при свакој употреби а испитивање интегритета врши се периодично.

4.22. Методе деконтаминације (чишћење и биолошка деконтаминација, и уколико је применљиво инактивација биолошких материјала) треба да буду на одговарајући начин дефинисане и контролисане. Процес чишћења пре корака биолошке деконтаминације је од суштинског значаја; све заостале резидуе који могу инхибирати ефикасност поступка деконтаминације. Неопходно је да постоје и докази да коришћена средства за чишћење и биолошку деконтаминацију немају негативан утицај на производ који се производи применом RABS система или изолатора.

i. За изолаторе

Процес биолошке деконтаминације унутрашњости изолатора треба да буде аутоматизован, валидиран и контролисан у оквиру дефинисаних параметара циклуса и треба да укључује спороцидно средство у одговарајућем облику (нпр. у гасовитом или облику паре). Рукавице треба да буду испружене на одговарајући начин са раздвојеним прстима како би се обезбедио контакт са средством које се користи. Примењене методе (чишћење и спороцидна биолошка деконтаминација) треба да „очисте” унутрашње површине и критичну зону изолатора од живих микроорганизама.

ii. За RABS

Спороцидна дезинфекција треба да укључи рутинску примену спороцидних средстава применом методе која је валидирана и доказано делује на све делове унутрашњих површина и обезбеђује одговарајуће амбијенталне услове за асептични процес.

Квалификација чистих соба и опреме за чисте просторе

4.23. Квалификација чистих соба и опреме за чисте просторе као што су радне јединице са једносмерним током ваздуха (UDAF), RABS и изолатори који се користе за производњу стерилних производа треба да се врши у складу са захтеваним амбијенталним карактеристикама. Свака производна операција

захтева одговарајући ниво амбијенталне чистоће у оперативном стању како би се смањио ризик од контаминације производа или материјала којима се рукује. Неопходно је одржавати одговарајући ниво чистоће у стању „мировања” и „рада”.

4.24. Квалификација чистих соба и опреме за чисте просторе врши се применом методологије у складу са захтевима Анекса 15. Потребно је направити јасну разлику између квалификације чистих соба (укључујући класификацију) и оперативног амбијенталног мониторинга.

4.25. Квалификација чистих соба и опреме за чисте просторе је свеобухватни процес процене нивоа усклађености класификоване чисте собе или опреме за чисте просторе са намераваном употребом. Као део квалификационих захтева Анекса 15, квалификација чистих соба и опреме за чисте просторе треба да укључи (уколико је релевантно за дизајн/функционисање инсталације):

- i. Тест пропуштања/тест цурења и интегритета инсталираног система филтера.
- ii. Испитивање тока кретања ваздуха – запремина и брзина.
- iii. Испитивање разлике притиска ваздуха.
- iv. Испитивање и визуелни приказ правца струјања ваздуха.
- v. Микробиолошка контаминација из ваздуха и са површина.
- vi. Испитивање мерења температуре.
- vii. Испитивање релативне влажности.
- viii. Тест опоравка.
- ix. Тест непропусности затвореног простора.

Референца за квалификацију чистих соба и опреме за чисте просторе доступна је у серији стандарда ISO 14644.

4.26. Класификација чистих соба део је квалификације чистих соба и представља начин процене нивоа чистоће ваздуха у односу на спецификацију за чисту собу или опрему за чисте просторе, мерењем укупне концентрације честица. Активности класификације треба да буду унапред планиране и спроведене да би се избегао било какав утицај на процес или квалитет производа. На пример, иницијална класификација врши се током операција симулације, а рекласификација током операција симулације или током симулације асептичног процеса (APS).

4.27. За класификацију чистих соба треба да се измери укупан број честица величине која је једнака или већа од 0,5 и 5 μm . Ово мерење се врши у стању мировања и у операцијама симулације у складу са лимитима наведеним у табели 1.

Табела 1: Максимална дозвољена укупна концентрација честица за класификацију

Класа чистоће ваздуха	Максимални лимити за укупан број честица $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Максимални лимити за укупан број честица $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	у мировању	у раду	у мировању	у раду
A	3 520	3 520	Није специфицирано ^(a)	Није специфицирано ^(a)
B	3 520	352 000	Није специфицирано ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Није унапред одређено ^(b)	29 300	Није унапред одређено ^(b)

(a) Класификација која укључује честице величине 5 μm може се узети у обзир када је то назначено у CCS или историјским трендовима.

(b) Оперативни лимити за D класу чистоће ваздуха нису унапред одређени. Произвођач треба да одреди оперативне лимите на основу процене ризика и рутинских података, уколико је применљиво.

4.28. За класификацију чисте собе, минималан број локација/места за узорковање и њихово позиционирање доступно је у стандарду ISO 14644, део 1. За простор и окружење у којем се врши асептични процес (простор A и B класе чистоће ваздуха), неопходно је размотрити додатне локације/места за узорковање и проценити све критичне зоне као што су место/позиција пуњења и посуде са затварачима за контејнере. Критичне места за процес се одређују документованом проценом ризика и познавањем процеса и операција које ће се обављати у том простору.

4.29. Класификација чистих соба треба да се изврши у стању „у мировању” и „у раду”.

i. Стање „у мировању” се дефинише као стање у коме су сви помоћни системи инсталирани, укључујући све оперативне HVAC системе, са инсталираном главном производном опремом која је наведена, али која није у радном режиму и без присуства особља у чистој соби.

ii. Стање „у раду” се дефинише као стање у коме је чиста соба комплетно инсталирана, HVAC систем је потпуно оперативан, опрема је инсталирана и функционише у радном режиму како је дефинисао произвођач, са максималним бројем присутног особља које обавља или симулира рутински оперативни рад.

iii. Укупни лимити честица наведени у Табели 1 за стање „у мировању” треба да се постигну након периода „чишћења” по завршетку операција и активности рашчишћавања/чишћења линије. Трајање периода „чишћења” (вредност у смерницама: износи мање од 20 минута) треба да се одреди током квалификације чистих соба, да се документује и поштује у поступцима за поновно успостављање квалификованог стања чистоће уколико је нарушено током рада.

4.30. Брзина струјања ваздуха који се доводи од система једносмерног тока ваздуха треба да буде јасно образложена у Протоколу квалификације, укључујући локацију за мерење брзине ваздуха. Пројектовање, мерење и одржавање брзине ваздуха је неопходно како би се обезбедило да одговарајући једносмерни проток ваздуха обезбеђује заштиту производа и отворених компоненти на радној позицији (нпр. на местима где се врше операције високог ризика и где су производ и/или компоненте изложени). Системи једносмерног тока ваздуха треба да обезбеђују хомогену брзину ваздуха у опсегу од 0,36–0,54 m/s (вредност из смерница) на радној позицији, осим уколико није другачије научно образложено у CCS. Студије визуелизације тока ваздуха треба да буду у корелацији са мерењем брзине ваздуха.

4.31. Ниво микробиолошке контаминације чистих соба треба да буде одређен у оквиру квалификације чисте собе. Број локација/места за узорковање заснива се на документованој процени ризика и резултатима добијеним током класификације чисте собе, студијама визуелизације тока ваздуха и познавању процеса и операција које ће се вршити у том простору. Максимални лимити за микробиолошку контаминацију током квалификације чисте собе, за сваку класу чистоће ваздуха, дати су у Табели 2. Квалификација укључује стања „у мировању” и „у раду”.

Табела 2: Максимални дозвољени ниво микробиолошке контаминације током квалификације

Класа чистоће ваздуха	Узорак ваздуха CFU/m ³	Таложне плоче (дијаметар 90 mm) CFU/4 сата ^(а)	Контактне плоче (дијаметар 55 mm) CFU/плоча
A		Без раста	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(а) Таложне плоче треба да буду изложене током трајања операција и да се мењају по потреби након највише 4 сата. Време излагања треба да буде одређено на основу студија опоравка и не треба да се дозволи исушивање коришћене хранљиве подлоге.

Напомена 1: Све методе назначене у табели за одређену класу чистоће ваздуха треба да се примењују за квалификацију простора релевантне класе чистоће. У случају када се не користи метода приказана у табели, или се користе алтернативне методе, неопходно је да приступ буде образложен на одговарајући начин.

Напомена 2: Лимити су у целом документу изражени у CFU. Уколико се користе различите или нове технологије за које се резултати приказују на начин који не укључује CFU, произвођач треба да научно оправда примењене лимите и да их повеже са CFU, уколико је могуће.

Напомена 3: За квалификацију облачења особља треба да се примењују лимити за контактне плоче и отиске рукавица наведене у Табели 6.

Напомена 4: Методе узорковања не треба да представљају ризик од контаминације за производне операције.

4.32. Реквалификација чистих соба и опреме за чисте просторе треба да се спроводи периодично, у складу са дефинисаним процедурама. Реквалификација треба да обухвати најмање следеће:

- Класификацију чистих соба (укупна концентрација честица),
- Тест интегритета завршних филтера,
- Мерење запремине протока ваздуха,
- Верификацију разлике ваздушног притиска између чистих соба,
- Тест брзине протока ваздуха (Напомена: За простор В, С и D класе чистоће ваздуха, испитивање брзине протока ваздуха треба да се врши у складу са проценом ризика документованом у оквиру CCS. Међутим, ово испитивање је потребно за просторе у којима се врши пуњење, а које се снабдевају ваздухом са једносмерним протоком (нпр. Простор у коме се врши пуњење терминално стерилисаних производа или окружење у односу на простор А класе чистоће ваздуха и RABS системи). За класе чистоће ваздуха чији ток није једносмеран, тест опоравка треба да замени испитивање брзине).

Максимални временски интервал за реквалификацију простора А и В класе чистоће ваздуха је 6 месеци.

Максимални временски интервал за реквалификацију простора С и D класе чистоће ваздуха је 12 месеци.

Одговарајућа реквалификација која се састоји од најмање напред наведених тестова треба да се спроводи након завршетка корективних мера које се спроведе у циљу исправљања неусклађености стања опреме или постројења или након измена опреме, постројења или процеса, по потреби. Значај измене утврђује се

кроз процес управљања изменама. Примери измена које треба размотрити укључују, али нису ограничени на:

- i. Прекид кретања ваздуха који утиче на рад инсталације,
- ii. Измена дизајна чисте собе или измена подешених оперативних параметара HVAC система,
- iii. Посебно одржавање које утиче на функционисање инсталације (нпр. измена завршних филтера).

Дезинфекција

4.33. Дезинфекција чистих соба је посебно важна и подразумева темељно чишћење и дезинфекцију у складу са писаним програмом. Да би дезинфекција била ефикасна, потребно је претходно извршити чишћење како би се уклонила површинска контаминација. Програми чишћења треба да омогуће ефикасно уклањање резидуа дезинфекционог средства. Неопходно је користити више од једне врсте дезинфекционог средства како би се обезбедило да на местима на којима имају различите начине деловања, њихова комбинована употреба буде ефикасна против бактерија и гљивица. Дезинфекција треба да укључуји периодичну употребу спороцидног средства. Мониторинг се врши редовно да би се проценила ефикасност програма дезинфекције и идентификовале промене у типовима микробиолошке флоре (нпр. организми отпорни на режим дезинфекције који се тренутно примењује).

4.34. Поступак дезинфекције треба да буде валидиран. Студије валидације треба да докажу прикладност и ефикасност дезинфекционих средстава у односу на специфичан начин на који се користе и на врсту површинског материјала, или репрезентативног материјала ако је оправдано, и треба да подрже рокове употребе припремљених раствора дезинфекционих средстава који су у употреби.

4.35. Дезинфекциона средства и детерџенти који се користе у простору А и В класе чистоће ваздуха треба да буду стерилни пре употребе. За дезинфекциона средства која се користе у простору С и D класе чистоће ваздуха такође може бити постављен захтев да буду стерилни, уколико је тако дефинисано у CCS. Када разблажење/припрему дезинфекционих средстава и детерџената врши произвођач стерилног производа, ово треба урадити на такав начин да се спречи контаминација и уз мониторинг у циљу спречавања микробиолошке контаминације. Разблажени раствори дезинфекционих средстава и детерџената се чувају у претходно очишћеним контејнерима (и стерилисаним, уколико је применљиво) и само током дефинисаног периода. Ако се дезинфекциона средства и детерџенти испоручују као „спремани за употребу”, резултати из Сертификата анализе или Сертификата о усаглашености могу бити прихваћени под условом да

су набављени од добављача за које је успешно спроведена одговарајућа квалификација добављача.

4.36. У случају када се за чисте собе и повезане површине користи фумигација или дезинфекција паром (нпр. водоник пероксид у облику паре), неопходно је разумети и валидирати ефикасност средства за фумигацију и дисперзног система.

5. Опрема

5.1. Писани, детаљан опис дизајна опреме треба да буде доступан (укључујући дијаграме процеса и инструментације, по потреби). Ово треба да буде део иницијалног пакета квалификације и треба да се ажурира.

5.2. Захтеви за мониторинг опреме треба да буду дефинисани у „спецификацијама захтева корисника” (URS) током почетних фаза развоја, и потврђени током квалификације. Алармне ситуације у вези са процесима и опремом треба да буду идентификоване и процењене како би се одредили трендови. Учесталост процене аларма треба да буде заснована на њиховој критичности (критични аларми преиспитују се одмах).

5.3. У мери у којој је изводљиво, опрема, простор и услуге треба да буду дизајнирани и инсталирани тако да се операције, сервисирање/одржавање и поправке могу обављати ван чистих соба. Уколико сервисирање мора да се обавља у чистој соби, а одржавање захтеваних стандарда чистоће и/или асептичности није могуће, неопходно је размотрити израду јасно дефинисаних радних упутстава/протокола и процедура одржавања са мерама предострожности као што су ограничавање приступа радном простору одређеном особљу. Неопходно је размотрити и додатно чишћење, дезинфекцију и амбијентални мониторинг. Уколико је неопходно извршити стерилизацију опреме, то треба урадити, кад год је могуће, након потпуне поновне монтаже.

5.4. Процес чишћења треба да буде валидиран да би се:

- i. Уклонили сви резидуи или остатци који би штетно утицали на ефикасност коришћеног дезинфекционог средства.
- ii. Минимизирала хемијска, микробиолошка и контаминација производа честицама током процеса и пре дезинфекције.

5.5. Код асептичних процеса, делови опреме који су у директном и индиректном контакту са производом треба да буду стерилисани. Делови опреме у директном контакту са производом су они кроз које производ пролази, као што су игле за пуњење или пумпе. У индиректном контакту са производом су делови опреме који не долазе у контакт са производом, али могу доћи у контакт са другим стерилисаним површинама, чија је стерилност од кључног значаја за укупну

стерилност производа (нпр. стерилисани предмети као што су посуде и вођице за затвараче, и стерилисане компоненте).

5.6. Сва опрема као што су стерилизатори, системи за ваздух (укључујући филтрацију ваздуха) и системи за воду треба да подлеже квалификацији, мониторингу и планском одржавању. По завршетку сервисирања/одржавања опреме, неопходно је одобрити њихову употребу.

5.7. Уколико је неопходно спровести непланско одржавање опреме која је од суштинског значаја за стерилност производа, врши се и евидентира процена потенцијалног утицаја на стерилност производа.

5.8. Транспортна трака/конвејер не треба да пролази кроз преграду између простора А или В класе чистоће ваздуха и простора за производњу ниже класе чистоће ваздуха, осим у случају континуиране стерилизације саме траке (нпр. у тунелу за стерилизацију).

5.9. Бројачи честица, укључујући цеви за узорковање, треба да буду квалификовани. Неопходно је узети у обзир препоручене спецификације произвођача опреме за пречник цеви и радијусе савијања. Цеви за узорковање обично не треба да буду дуже од 1m осим уколико то није оправдано, а број савијања треба да буде минимизиран. За потребе класификације треба да се користе преносни бројачи честица са кратким цевима за узорковање. Главе/сонде за изокинетичко узорковање треба да се користе у системима са једносмерним током ваздуха. Оне треба да буду окренуте на одговарајући начин и позициониране што ближе критичној локацији како би се обезбедило да узорци буду репрезентативни.

6. Помоћни системи

6.1. Природа и обим контрола које се примењују на помоћне системе, односно системе за флуиде треба да буду сразмерне ризику по квалитет производа који је у контакту са флуидом помоћног система. Утицај се утврђује проценом ризика и документује у оквиру CCS.

6.2. Флуиди помоћних система већег ризика обично су:

- i. У директном контакту са производом нпр. вода за прање и испирање, гасови и пара за стерилизацију,
- ii. У контакту са материјалима који ће на крају постати део производа,
- iii. У контакту са површинама које долазе у контакт са производом,
- iv. На други начин директно утичу на производ.

6.3. Дизајн, инсталација, руковање, одржавање и мониторинг система врши се на начин на који се обезбеђује очекивано функционисање помоћног система, односно система за флуиде.

6.4. Резултати за критичне параметре и критичне карактеристике квалитета високоризичних помоћних система подлежу редовној анализи тренда како би се обезбедило да способности система остану одговарајуће.

6.5. Вођење евиденције о инсталацији помоћних система врши се током „животног века” (life-cycle) система. Таква евиденција садржи цртеже и шематске дијаграме, листе материјала од кога је систем направљен и спецификације система. Важне информације обично укључују карактеристике као што су:

- i. Смер тока цевовода, нагиби, пречник и дужина.
- ii. Детаљне информације о резервоарима и посудама.
- iii. Вентили, филтери, одводи, тачке узорковања и корисничка места.

6.6. Цеви, одводи и други системи за флуиде не треба да буду присутни у чистим собама. Ако је то неизбежно, онда их треба поставити тако да не стварају удубљења, незаптивене отворе и површине које се тешко чисте. Инсталација треба да омогући чишћење и дезинфекцију спољне површине цеви.

Системи за воду

6.7. Дизајн, конструкција, инсталирање, пуштање у рад, квалификација, мониторинг и одржавање постројења за пречишћавање воде и система за дистрибуцију воде врши се на начин на којим се спречава микробиолошка контаминација и обезбеђује поуздан извор воде одговарајућег квалитета. Неопходно је предузети мере за минимизирање ризика од ширења честица, настанка/ширења контаминације микроорганизама и ендотоксина/пирогенима (нпр. нагиб цеви којим се обезбеђује потпуна дренажа и избегавање мртвих углова). Уколико систем садржи филтере, посебну пажњу треба посветити њиховом мониторингу и одржавању. Произведена вода треба да буде у складу са важећом монографијом релевантне фармакопеје.

6.8. Системи за воду треба да буду квалификовани и валидирани тако да одржавају одговарајуће нивое физичке, хемијске и микробиолошке контроле, узимајући у обзир утицај сезонских варијација.

6.9. Проток воде кроз цеви у системима за дистрибуцију воде треба да остане турбулентан како би се минимизирао ризик од пријањања микроорганизама унутар система и каснијег стварања биофилма. Брзина протока утврђује се у току квалификације и рутински се прати.

6.10. Вода за ињекције (WFI) производи се од воде која испуњава захтеве спецификација дефинисаних током поступка квалификације, чува се и дистрибуира на начин на који се минимизира ризик од раста микроорганизама (нпр. константном циркулацијом на температури већој од 70 °C). Вода за ињекције треба да се производи дестилацијом или поступком пречишћавања који

је еквивалентан дестилацији. Ово може да подразумева реверзну осмозу у комбинацији са другим одговарајућим техникама као што су електродејонизација (EDI), ултрафилтрација или нанофилтрација.

6.11. Уколико су резервоари за складиштење WFI опремљени вентилационим филтерима за задржавање хидрофобних бактерија, филтери не треба да буду извор контаминације, и тестирање интегритета филтера врши се пре њиховог уградње/постављања и након употребе. Неопходна је примена контрола како би се спречило стварање кондензације на филтеру (нпр. загревањем).

6.12. Да би се минимизирао ризик од формирања биофилма, неопходно је спровести стерилизацију, дезинфекцију или регенерацију система за воду по унапред одређеном распореду и као корективну меру након добијања резултата ван лимита или резултата ван спецификације. Дезинфекцију система за воду хемикалијама треба да прати валидирани поступак испирања. Испитивање квалитета воде врши се након дезинфекције/регенерације. Пре враћања система за воду у употребу треба да буду одобрени резултати хемијског испитивања квалитета воде, и верификована усклађеност резултата микробиолошког испитивања бактерија/ендотоксина са спецификацијама, а њихово одобравање се врши пре разматрања сертификовања/пуштања у промет серија лека произведених коришћењем воде из система.

6.13. Редовни континуирани мониторинг хемијских и микробиолошких параметара система за воду спроводи се како би се обезбедило да вода испуњава фармакопејске захтеве. Нивои/лимити упозорења треба да буду засновани на подацима иницијалне квалификације и да се након тога периодично поново процењују на основу података добијених током накнадних реквалификација, рутинског мониторинга и истрага. Преглед података континуираног мониторинга врши се да би се идентификовао било какав негативан/нежељен тренд у перформансама система. Програми узорковања треба да одражавају захтеве CCS и да у утврђеном интервалу обухвате све испусте и корисничка места, како би се обезбедило да се репрезентативни узорци воде редовно узимају за анализу. Планови узорковања треба да буду засновани на подацима добијеним током квалификације, да се узиму у обзир потенцијално „најгори случајеви” у погледу локације места за узорковање и да обезбеде да се сваки дан узима најмање један репрезентативни узорак воде која се користи за производне процесе.

6.14. Одступања ван нивоа/лимита упозорења треба да се документују и преиспитају, и да укључе истрагу како би се утврдило да ли је то одступање појединачан (изоловани) догађај или резултати указују на нежељени тренд или погоршање стања система. Свако одступање ван акционог лимита треба истражити како би се утврдили вероватни основни узроци и сваки потенцијални утицај на квалитет производа и производних процеса услед употребе воде.

6.15. Системи за производњу воде за ињекције (WFI) треба да садрже системе континуираног праћења као што су укупни органски угљеник (ТОС) и проводљивост, будући да ови системи могу да дају бољу индикацију укупних перформанси целокупног система у односу на одвојено/појединачно узорковање. Локације сензора треба да буду одређене на основу процене ризика.

Употреба паре за директну стерилизацију

6.16. Вода за напајање генератора чисте паре треба да буде пречишћена на одговарајући начин. Дизајн, квалификација и функционисање генератора чисте паре треба да обезбеде да квалитет произведене паре задовољава дефинисане нивое хемикалија и ендотоксина.

6.17. Пара која се користи као средство за директну стерилизацију треба да буде одговарајућег квалитета и да не садржи адитиве који би могли да узрокују контаминацију производа или опреме. За генераторе чисте паре која се користи за директну стерилизацију материјала или површина које долазе у контакт са производом (нпр. предмети од порозног чврстог материјала који се стерилишу у аутоклаву), кондензат паре треба да испуњава захтеве важеће монографије за WFI релевантне фармакопеје (микробиолошко испитивање није обавезно за кондензат паре). Неопходан је одговарајући распоред узорковања како би се обезбедило да се за потребе анализе редовно добијају репрезентативни узорци чисте паре. Остали аспекти квалитета чисте паре која се користи за стерилизацију треба да се процењују периодично у односу на валидиране параметре. Ови параметри укључују (осим ако није другачије оправдано): некондензујуће гасове, вредност сувоће (фракција сувоће) и прегревање.

Гасови и вакуумски системи

6.18. Гасови који долазе у директан контакт са производом/површинама контактеног материјала за паковање производа треба да буду одговарајућег квалитета у погледу захтева за хемијске, честичне и микробиолошке параметре. Сви релевантни параметри, укључујући садржај уља и воде, треба да буду специфицирани, узимајући у обзир намену и врсту гаса, дизајн система за производњу гас и, уколико је применљиво, у складу са важећом монографијом релевантне фармакопеје или захтевом за квалитет производа.

6.19. Филтрација гасова који се користе у асептичним процесима врши се на корисничком месту кроз филтер за стерилизацију, односно који који задржава микроорганизме (са номиналном величином пора од највише 0,22 μm). Уколико се филтер користи на нивоу серије (нпр. за филтрацију гаса за облагање асептично напуњених производа) или као вентилациони филтер на посуди за производ, неопходно је извршити испитивање интегритета филтера и прегледати резултате као део процеса сертификавања/пуштања серије лека у промет. Неопходно је извршити стерилизацију сваког цевовода или цеви за пренос које се

налазе иза филтера за терминиалну стерилизацију. Уколико се гасови користе у процесу, микробиолошки мониторинг гаса врши се периодично, на корисничком месту.

6.20. Уколико повратни ток из вакуумског или система под притиском представља потенцијални ризик за производ, требало би да постој(и)е механиз(а)ми који спречавају повратни ток када је вакуумски или систем под притиском искључен.

Системи за грејање и хлађење и хидраулични системи

6.21. Главни делови опреме повезане са хидрауличним системима, системима за грејање и хлађење треба, уколико је могуће, да буду ван чисте собе у којој се врши пуњење производа. Неопходне су одговарајуће контроле за спречавање проливања и/или унакрсне контаминације повезане са системима за флуиде.

6.22. Свако пропуштање из ових система које би представљало ризик за производ требало би да може да се идентификује (нпр. систем индикације пропуштања).

7. Особље

7.1. Како би обезбедио усаглашеност са добром произвођачком праксом (GMP) која се примењује у производњи и руковању стерилним производима, произвођач је дужан да обезбеди довољан број одговарајуће квалификованог особља које је обучено и са искуством у производњи и испитивању стерилних производа, као и у било којој од специфичних производних технологија које се користе у производним операцијама на месту производње.

7.2. У чистим собама треба да буде присутан само минималан број потребног особља. Неопходно је одредити, документовати и размотрити максималан број оператера у чистим собама, током активности као што су иницијална квалификација и APS, како се не би угрозило обезбеђење стерилности.

7.3. Сво особље, укључујући и оно задужено за чишћење, одржавање, мониторинг и оно које има приступ чистим собама, треба да пролази редовну обуку, квалификацију облачења и процену у свим важним аспектима релевантним за правилну производњу стерилних производа. Ова обука треба да обухвати основне елементе микробиологије и хигијене, са посебним фокусом на праксе које се односе на рад у чистим собама, контролу контаминације, асептичне технике и заштиту стерилних производа (за оне оператере који улазе у чисте собе В класе чистоће ваздуха и/или интервенишу у чистој соби А класе чистоће ваздуха) и потенцијални утицај на безбедност пацијента уколико производ није стерилан. Ниво обуке треба да буде одређен на бази критичности врсте посла и простора у коме особље ради.

7.4. Особље које има приступ простору А и В класе чистоће ваздуха треба да буде обучено по процедури за облачење и понашање у асептичним условима. Усклађеност са процедурама за облачење за рад у асептичним условима треба да буде потврђена проценом и периодичним преиспитивањем најмање једном годишње, и подразумева и визуелну и микробиолошку процену (избором локација за мониторинг као што су прсти навучени у рукавице, подлактице, груди и капуљача (маска за лице/чело). Видети тачку 9.30 за очекиване лимите). Приступ без надзора у простор А и В класе чистоће ваздуха у коме се обављају или ће се обављати асептичне операције треба да буде ограничен на одговарајуће квалификовано особље које је прошло процену у погледу облачења и учествовало у успешној симулацији асептичног процеса (APS).

7.5. Неквалификовано особље не треба да улази у чисте собе В класе чистоће ваздуха или А класе чистоће ваздуха када се у њима одвија производни процес. Уколико је то потребно у изузетним случајевима, произвођачи треба да успоставе писане процедуре које описују процес по коме се неквалификовано особље уводи у простор А и В класе чистоће ваздуха. Запослени кога је произвођач за то овластио дужан је да надгледа неквалификовано особље током њихових активности и да процени утицај ових активности на чистоћу простора. Приступ ових лица треба да се процени и евидентира у складу са PQS.

7.6. Неопходно је успоставити системе за дисквалификацију/искључивање из рада особља из чистих соба или за омогућавање уласка у чисте собе без надзора, који се, између осталог, заснивају на аспектима континуиране процене, односно идентификације негативног тренда из програма мониторинга особља, односно након учешћа оператера у неуспешној APS. Након дисквалификације/искључивања из рада, неопходно је да оператер прође поновну обуку и реквалификацију пре него што му буде дозвољено било какво даље учешће у асептичним поступцима. За оператере који улазе у чисте собе В класе чистоће ваздуха или обављају интервенцију у А класи чистоће ваздуха, приликом реквалификације треба узети у обзир учешће оператера у успешној APS.

7.7. Високи стандарди личне хигијене и чистоће су од суштинског значаја за спречавање прекомерног ширења или повећаног ризика од уношења микробиолошке контаминације. Особљу укљученом у производњу стерилних производа треба дати упутства да пријаве свако специфично здравствено стање које може да доведе до расипања великог броја или врста контаминаната; због чега се овом особљу онемогућава приступ чистој соби. Услове у погледу здравственог стања и мере које је потребно предузети у односу на особље које би могло да унесе непотребан ризик од микробиолошке контаминације треба да буду дефинисани у процедурама од стране именоване компетентне особе.

7.8. Особље које је ангажовано у раду са материјалом хуманог или животињског ткива или културама микроорганизама које су различите од оних које се користе

у текућем производном процесу, или су су ангажовани у било којим активностима које могу имати негативан утицај на квалитет (нпр. микробиолошка контаминација), не треба да улази у чисте зоне осим у случају када се примењују и документују јасно дефинисани и ефикасни поступци деконтаминације и уласка.

7.9. Ручни сатови, шминка, накит, други лични предмети као што су мобилни телефони и било који други предмети непотребни за рад, не треба да буду дозвољени у чистим собама. Електронски уређаји који се користе у чистим собама, нпр. мобилни телефони и таблети, које је произвођач обезбедио искључиво за употребу у чистим собама, могу бити прихватљиви уколико су одговарајућег дизајна који омогућава чишћење и дезинфекцију сразмерну степену њиховог коришћења. Употреба и дезинфекција такве опреме треба да буде укључена у стратегију CCS.

7.10. Пресвлачење и прање руку треба да се обавља у складу са писаном процедуром која је установљена тако да се минимизира контаминација одеће која се носи у чистој соби и/или преношење контаминаната у чисте просторе.

7.11. Радна одећа и њен квалитет треба да одговарају процесу и класи чистоће ваздуха радног простора. Исту треба носити тако да производ буде заштићен од контаминације. Када је одабрана врста радне одеће која треба да обезбеди заштиту оператера од производа, иста не треба да угрози заштиту производа од контаминације. Визуелна провера чистоће и неоштећености одеће врши се непосредно пре и после облачења. Неоштећеност радне одеће треба проверити и при изласку. Посебну пажњу треба обратити на стерилисану одећу и заштиту за очи како би се обезбедило да је иста била подвргнута поступку стерилизације, да је у оквиру свог дефинисаног времена у коме се може сматрати стерилном (hold time) и да је извршена визуелна провера целовитости њеног паковања пре употребе. Одећу за виšekратну употребу (укључујући и заштиту за очи) треба заменити уколико је идентификовано оштећење или у складу са учесталашћу која је одређена током студија квалификације. Квалификација одеће треба да узме у обзир све неопходне захтеве за испитивање одеће, укључујући и оштећења на одећи која се не могу идентификовати само визуелним прегледом.

7.12. Одабир одеће треба да буде такав да ограничава отпуштање влакана услед кретања оператера.

7.13. Опис одеће која се уобичајено захтева за сваку класу чистоће ваздуха дат је у наставку:

i. Класа В (укључујући приступ/интервенције у А класи чистоће ваздуха): потребно је носити одговарајућу одећу која је намењена за ношење испод стерилисане одеће (видети тачку 7.14). Приликом облачења стерилисане одеће, треба носити одговарајуће стерилисане, гумене или пластичне рукавице које нису посуте пудером. Стерилна одећа за главу треба да покрива сву косу (укључујући длаке на лицу), и уколико је одвојена од остатка одеће, треба да буде увучена у

оковратник стерилног одеда. Неопходно је носити стерилну маску за лице и стерилну заштиту за очи (нпр. заштитне наочаре) како би покрили и прекрили сву кожу лица и како би се спречило распршивање капљица и честица. Неопходно је носити одговарајућу стерилисану обућу (нпр. назувци). Ногавице панталона треба да буду увучене у обућу. Рукави одеће треба да буду увучени у други пар стерилних рукавица које се носе преко пара рукавица које су на рукама приликом облачења одеће. Заштитна одећа треба да минимизира отпуштање влакана или честица и да задржи честице са тела. Током квалификације одеће неопходно је проценити отпуштање честица са одеће као и ефикасност задржавања честица одећом. Одећа треба да буде спакована и пресавијена на такав начин да се оператерима омогући да се обуку без контакта са спољном површином одеће и да спречи да одећа додирује под.

ii. Класа С: Коса, брада и бркови треба да буду покривени. Треба да се носи заштитна одећа из једног или два дела, која је скупљена на зглобовима, и са високим оковратником, као и одговарајућа дезинфикована обућа или назувци. Заштитна одећа и обућа треба да минимизира отпуштање влакана и честица.

iii. Класа D: Коса, брада и бркови треба да буду покривени. Потребно је носити заштитну одећу и одговарајућу дезинфиковану обућу или назувке. Неопходно је предузети одговарајуће мере како би се избегла било каква контаминација чистог простора из спољашње средине.

iv. Додатна заштитна одећа укључујући рукавице и маску за лице може бити потребна у простору С и D класе чистоће ваздуха када се обављају активности које се сматрају ризичним за контаминацију, како је дефинисано у ССС.

7.14. Облачење за улазак у чисту собу врши се у просторијама за пресвлачење одговарајуће класе чистоће ваздуха како би се обезбедило одржавање чистоће одеће. У просторије за пресвлачење које воде директно у простор В и С класе чистоће ваздуха не треба уносити одећу која се носи напољу, укључујући чарапе (осим личног доњег веша). Пре уласка у просторије за пресвлачење за простор В и С класе чистоће ваздуха, потребно је носити једноделно или дводелно одело са панталонама које покрива пуну дужину руку и ногу, и чарапе које покривају стопала. Одело и чарапе не треба да представљају ризик за контаминацију просторија за пресвлачење или процеса.

7.15. Сваки оператер који улази у простор А или В класе чистоће ваздуха треба да обуче чисту, стерилисану заштитну одећу (укључујући заштиту за очи и маске) одговарајуће величине, за сваки улазак. Максималан период током којег се стерилисана одећа може носити пре замене у току смене треба да буде дефинисан у оквиру квалификације облачења/пресвлачења за рад у чистом простору.

7.16. Рукавице треба редовно да се дезинфикују током рада. Одећа и рукавице треба да се замене одмах ако се оштете и представљају ризик од контаминације за производ.

7.17. Прање одеће за виšekратну употребу за чисте просторе врши се у перионици која је адекватно одвојена од производних операција, применом квалификованог поступка који обезбеђује да се одећа не оштећује и/или контаминира влакнима или честицама током поновног процеса прања. Перионице које се користе не треба да представљају ризик за контаминацију или унакрсну контаминацију. Неадекватно поступање и употреба одеће може да оштети влакна и повећа ризик од расипања честица. Након прања и пре паковања, врши се визуелна провера одеће ради утврђивања оштећења и визуелне чистоће. Поступци руковања радном одећом треба да се процењују и утврђују као део програма квалификације одеће и треба да укључују максималан број циклуса прања и стерилизације.

7.18. Активности у чистом простору које нису од суштинског значаја за производне процесе треба свести на минимум, посебно када су у току асептичне операције. Кретање особља треба да буде споро, контролисано и методично како би се избегло прекомерно расипање честица и организама услед претеране активности. Оператери који обављају асептичне операције треба да се придржавају асептичне технике у сваком тренутку како би спречили промене у моделу струјања ваздуха које могу унети ваздух нижег квалитета у критичну зону. Потребно је ограничити кретање у близини критичне зоне и избегавати ометање путање једносмерног тока ваздуха („првог ваздуха“). Неопходно је размотрити преглед студија визуелизације тока ваздуха као део програма обуке.

8. Производња и специфичне технологије

Терминално стерилисани производи

8.1. Припрема компоненти и материјала треба да се обавља у чистој соби најмање D класе чистоће ваздуха да би се ограничио ризик од контаминације микроорганизмима, ендотоксинима/пирогенима и честицама, тако да производ буде спреман за стерилизацију. Када за производ постоји висок или неуобичајен ризик од микробиолошке контаминације (нпр. када производ активно подржава раст микроорганизама, када производ мора дуго да се чува пре пуњења или када производ није могуће производити у потпуности у затвореним судовима), припрема треба да се врши у простору најмање C класе чистоће ваздуха. Припрема масти, крема, суспензија и емулзија треба да се врши у простору најмање C класе чистоће ваздуха пре терминалне стерилизације. Посебне смернице у вези са терминално стерилисаним ветеринарским медицинским производима доступне су у Анексу 4 Смерница Добре произвођачке праксе (GMP).

8.2. Чишћење контејнера и компоненти примарног материјала за паковање треба да се обавља у складу са валидираним поступцима како би се обезбедило да контаминација честицама, ендотоксинима/пирогенима и биолошко оптерећење буду адекватно контролисани.

8.3. Пуњење производа који се стерилишу на крају производног процеса треба да се обавља у окружењу најмање С класе чистоће ваздуха.

8.4. Уколико ССС стратегија идентификује да је производ изложен неувобичајеном ризику од контаминације из окружења, на пример зато што се операција пуњења обавља споро, или када контејнери имају широко грло или када је потребно да буду изложени утицају окружења дуже од неколико секунди пре затварања, пуњење производа треба да се врши у простору А класе чистоће ваздуха у окружењу које одговара најмање С класи чистоће ваздуха.

8.5. Припрема раствора у балку треба да укључује и корак филтрације кроз филтере који задржавају микроорганизме, уколико је могуће, како би се смањили нивои биолошког оптерећења и честица пре пуњења финалног производа у контејнере, и требало би да постоји максимално дозвољено време између припреме и пуњења.

8.6. Примери операција које се обављају у простору различите класе чистоће ваздуха дати су у Табели 3.

Табела 3: Примери операција и класа чистоће ваздуха за припрему и процесне операције за завршну, односно терминалну стерилизацију

Класа А	– Пуњење производа када постоји неувобичајени ризик.
Класа С	– Припрема раствора када постоји неувобичајени ризик. – Пуњење производа.
Класа D	– Припрема раствора и компоненти за накнадно пуњење.

Асептична припрема и процес производње

8.7. Асептични процес треба да буде јасно дефинисан. Ризици повезани са асептичним процесом, и сви повезани захтеви, треба да буду идентификовани, процењени и на одговарајући начин контролисани. Стратегија ССС за место производње треба јасно да дефинише критеријуме прихватљивости за ове контроле, захтеве за мониторинг и преглед њихове ефикасности. Неопходно је описати и применити методе и поступке за контролу ових ризика. Прихваћени ризици треба да буду формално документовани.

8.8. Мере предострожности за минимизирање контаминације микроорганизмима, честицама и ендотоксинима/ пирогенима, у складу са ССС за место производње, треба предузети током припреме асептичног окружења, током свих фаза процеса производње (укључујући фазе пре и после стерилизације производа у балку), и све док производ не буде у свом финалном запечаћеном паковању. Присуство

материјала који могу да генеришу честице и влакна треба да буде сведено на минимум у чистим собама.

8.9. Уколико је могуће, треба размотрити употребу опреме као што су RABS системи, изолатори или други системи како би се смањила потреба за критичним интервенцијама у простору А класе чистоће ваздуха и минимизирао ризик од контаминације. Роботика и аутоматизација процеса се такође могу размотрити у циљу елиминисања директних критичних интервенција од стране оператера (нпр. тунел за суву стерилизацију, аутоматизовано пуњење лиофилизатора, стерилизација „на месту”).

8.10. Примери операција које се изводе у различитим амбијенталним класама чистоће ваздуха дати су у Табели 4.

Табела 4: Примери операција и класе чистоће ваздуха за асептичне припрему и процесе

Класа А	<ul style="list-style-type: none">– Асептична монтажа опреме за пуњење.– Конекције направљене у асептичним условима (где је изложена контактна површина стерилисаног производа) које се постављају после филтера за завршну/терминалну стерилизацију. Ове конекције стерилишу се паром „на месту”, кад год је то могуће.– Асептична израда и мешање.– Допуњавање стерилних производа у балку, контејнера и затварача.– Уклањање и хлађење незаштићених (нпр. без паковања) предмета из стерилизатора.– Постављање и трансфер стерилних компоненти примарне амбалаже линијом за асептично пуњење, док нису упаковане.– Асептично пуњење, заптивање контејнера као што су ампуле, затварање бочица, трансфер отворених или делимично затворених бочица.– Пуњење лиофилизатора
Класа В	<ul style="list-style-type: none">– Непосредно окружења за А класу чистоће ваздуха (када не постоји изолатор).– Трансфер или постављање, заштићених од околног окружења, опреме, компоненти и помоћног прибора за увођење у А класу чистоће ваздуха,

Класа С	– Припрема раствора за филтрацију, укључујући узорковање и мерења.
Класа D	– Чишћење опреме. – Руковање деловима, опремом и прибором након чишћења. – Монтажа очишћених делова, опреме и прибора пре стерилизације под HEPA филтрираним протоком ваздуха. – Монтажа затвореног и стерилисаног SUS коришћењем унутрашњих уређаја за стерилну конекцију

8.11. За стерилне производе код којих се финални производ у балку не може филтрирати, неопходно је узети у обзир следеће:

- i. Сву опрему која долази у контакт са производима и компонентама треба стерилисати пре употребе.
- ii. Све полазне супстанце или међупроизводе треба стерилисати и асептично додавати.
- iii. Растворе у балку или међупроизводе треба стерилисати.

8.12. Одмотавање, монтажа и припрема стерилисане опреме, делова и помоћног прибора који имају директан или индиректан контакт са производом треба третирати као асептичан процес и обављати у простору А класе чистоће ваздуха са окружењем В класе чистоће ваздуха. Подешавање линије за пуњење и пуњење стерилног производа треба третирати као асептичан процес и обављати у простору А класе чистоће ваздуха са окружењем В класе чистоће ваздуха. Уколико се користи изолатор, окружење треба да буде у складу са тачком 4.20.

8.13. Припрема и пуњење стерилних производа као што су масти, креме, суспензије и емулзије треба обављати у простору А класе чистоће ваздуха са окружењем В класе чистоће ваздуха када су производ и компоненте изложене амбијенталним условима и када се не врши накнадна филтрација производа (филтером за стерилизацију) или терминална стерилизација. Уколико се користи изолатор или RABS, окружење треба да буде у складу са тачком 4.20.

8.14. Асептичне конекције треба да се изводе у простору А класе чистоће ваздуха са окружењем В класе чистоће ваздуха, осим у случају када се накнадно стерилишу „на месту” или изводе унутрашњим уређајима за стерилну конекцију у којима се минимизира свака потенцијална контаминација из непосредног окружења. Унутрашњи уређаји за стерилну конекцију треба да буду дизајнирани тако да умањују ризик од контаминације.

Уколико се користи изолатор, окружење треба да буде у складу са тачком 4.20. Асептичне конекције треба адекватно проценити и проверити њихову

ефикасност. Захтеве у вези са унутрашњим уређајима за стерилну конекцију видети у тач. 8.129 и 8.130.

8.15. Асептичне технике руковања (укључујући стерилне конекторе који нису унутрашњи) треба свести на минимум применом инжењерских дизајнерских решења као што је унапред монтирана и стерилисана опрема. Кад год је изводљиво, цеви и опрема која долази у контакт са производом треба да буду унапред монтирани и стерилисани „на месту”.

8.16. Неопходно је да постоји одобрена листа дозвољених и квалификованих интервенција, како инхерентних (предвиђених) тако и корективних, које могу да се догоде током производње (видети тачку 9.34). Интервенције треба да буду пажљиво осмишљене како би се обезбедило да ризик од контаминације окружења, процеса и производа буде ефективно минимизиран. Процес осмишљавања интервенција треба да укључује разматрање било каквог утицаја на ток ваздуха и критичне површине и производе. Кад год је могуће треба користити инжењерска решења како би се минимизирало укључивање оператера током интервенције. Асептичну технику треба примењивати у сваком тренутку, укључујући одговарајућу употребу стерилних алата за манипулацију. Процедуре у којима се наводе врсте инхерентних (предвиђених) и корективних интервенција и начин на који се оне спроводе треба прво да се процене помоћу управљања ризиком и APS, а потом да се редовно ажурирају. Неквалификоване интервенције треба да се примењују само у изузетним околностима, уз разматрање ризика повезаних са интервенцијом и након одобрења од стране Обезбеђења/сектора квалитета. Детаљи спроведене интервенције треба да буду предмет процене ризика, евидентирани и потпуно истражени у складу са PQS произвођача. Сектор/Обезбеђење квалитета је дужно да детаљно процени све неквалификоване интервенције и да их узме у обзир током производње и испитивања серије.

8.17. Интервенције и застоји треба да се евидентирају у Документацији о производњи серије. Свако заустављање или интервенција на линији уз навођење времена дешавања, трајања догађаја и укљученим оператерима треба да буде адекватно документована у Документацији о производњи серије (видети тачку 9.34).

8.18. Трајање сваког аспекта асептичне припреме и процеса треба да буде сведено на минимум и ограничено на дефинисано и валидирано максимално време, укључујући:

- i. Време стајања (holding time) између чишћења, сушења и стерилизације опреме, делова и контејнера.
- ii. Време стајања (holding time) стерилисане опреме, делова и контејнера пре употребе и током пуњења/монтаже.

iii. Време стајања (holding time) за деконтаминиран простор, као што је RABS или изолатор пре употребе.

iv. Време од почетка припреме производа и његове стерилизације или филтрације кроз филтер који задржава микроорганизме (ако је применљиво), до краја асептичног поступка пуњења. За сваки производ треба да постоји максимално дозвољено време које узима у обзир његов састав и прописани начин чувања.

v. Време стајања (holding time) стерилисаног производа пре пуњења.

vi. Време трајања асептичног процеса.

vii. Време трајања пуњења.

8.19. Особље са посебним искуством у асептичним процесима треба редовно да прати асептичне операције (укључујући APS) како би потврдило исправно извођење операција, укључујући понашање оператера у чистој соби и решавање неусаглашених поступака, уколико се идентификују.

Финализација стерилних производа

8.20. Отворени контејнери примарног контактеног паковања треба да буду у условима А класе чистоће ваздуха са окружењем одговарајућим за технологију, како је описано у тачки 4.20. За делимично затворене бочице или унапред напуњене шприцеве видети тачку 8.126.

8.21. Затварање финалних контејнера стерилних производа врши се применом одговарајућих валидираних метода.

парентералне растворе велике запремине (инфузиони раствори)

8.22. Уколико се финални контејнери стерилних производа затварају затапањем, нпр. применом технологије издувавања-пуњења-затапања (Blow-Fill-Seal (BFS)), формирања-пуњења-затапања (Form-Fill-Seal (FFS)), укључујући кесице мале и велике запремине за производе за парентералну употребу (SVP&LVP), стаклене или пластичне ампуле, неопходно је да се критични параметри и варијабилни параметри који утичу на интегритет заптивке процењују, дефинишу, ефикасно контролишу и прате током операција. Стаклене ампуле, BFS јединице и контејнери мале запремине (≤ 100 ml) који се затварају затапањем треба да буду подвргнути 100% испитивању интегритета применом валидираних метода. За контејнере велике запремине (>100 ml) који се затварају затапањем, редуковано узорковање може бити прихватљиво уколико је научно оправдано и засновано на подацима који показују доследност постојећег поступка и висок ниво контроле поступка. Треба напоменути да се визуелна провера не сматра прихватљивом методом испитивања интегритета.

8.23. Неопходно је узорковати производе за које се осим затпапања, користе други системи затварања, и испитати њихов интегритет применом валидираних метода. Учесталост испитивања треба да буде заснована на знању и искуству у погледу контејнера и релевантних система за затварање. Неопходно је користити научно оправдан план узорковања. Величина узорка треба да буде заснована на информацијама као што су управљање добављачима, спецификације компоненти материјала за паковање и познавање поступка.

8.24. Контејнери који се затпапају под вакуумом треба да се испитују на одржавање вакуума након одговарајућег, претходно одређеног временског период пре сертификација/пуштања серије у промет и током рока трајања.

8.25. Валидација интегритета затварача контејнера треба да узме у обзир све захтеве који се односе на транспорт или испоруку који могу негативно утицати на интегритет контејнера (нпр. декомпресија или екстремне температуре).

8.26. Како опрема која се користи за пертловање бочица може да ствара значајну количину неживих честица, неопходно је предузети мере за превенцију контаминације, као што је постављање опреме на одвојено место са обезбеђеним одговарајућим извлачењем ваздуха.

8.27. Пертловање бочица код асептично напуњених производа може се вршити као асептичан процес коришћењем стерилисаних капица или као чист процес ван простора намењеног за асептичан процес. Када се примењује другонаведени приступ, бочице треба да буду заштићене условима А класе чистоће ваздуха до тачке напуштања простора намењеног за асептичан процес, а након тога бочице затворене чепом треба да буду заштићене доводом ваздуха А класе све до пертловања бочица капицом. Непосредно окружење које се снабдева ваздухом А класе чистоће треба да испуњава најмање захтеве за D класу чистоће ваздуха. Уколико је пертловање ручни процес, треба да се изводи у условима А класе чистоће ваздуха у одговарајуће дизајнираном изолатору или у простору А класе чистоће ваздуха са окружењем В класе чистоће ваздуха.

8.28. Када се пертловање асептично напуњеног стерилног производа спроводи као чист процес са доводом ваздуха А класе чистоће, бочице код којих чеп недостаје или није добро постављен треба да се одбаце пре пертловања. Неопходно је да се примењују одговарајуће квалификоване, аутоматизоване методе за детекцију висине чепа.

8.29. Када је код станице/места за пертловање бочица неопходна интервенција оператера, треба да се примењују одговарајуће технолошке и организационе мере како би се спречио директан контакт са бочицама и минимизирала контаминација. RABS и изолатори могу бити корисни у обезбеђивању потребних услова.

8.30. Све напуњене контејнере парентералних производа треба појединачно проверавати на контаминацију спољашњих површина или на друге недостатке.

Класификација и критичност дефеката треба да се одреди током квалификације на основу ризика и историјског знања. Фактори које треба размотрити укључују, али нису ограничени на потенцијални утицај дефекта на пацијента и начин примене. Неопходно је извршити категоризацију различитих типова дефеката и анализирати перформансе серије. Неопходно је спровести истрагу за серију са неуобичајеним нивоима дефеката у поређењу са рутинским бројевима дефеката за процес (на основу рутинских и трендовских података). Потребно је генерисати и одржавати „библиотеку” дефекта која обухвата све познате класе дефеката. Библиотеку дефеката треба користити за обуку особља у Производњи и Обезбеђењу квалитета. Критични дефекти не требало да буду идентификовани током било каквог накнадног узорковања и провере прихватљивих/одговарајућих контејнера. Сваки накнадно идентификован критични недостатак треба да покрене истрагу будући да указује на могући неуспех првобитног поступка провере.

8.31. Када се провера обавља ручно, треба да се спроводи под одговарајућим и контролисаним условима осветљења и позадине. Различити нивои провере треба да буду адекватно контролисани и квалификовани. Оператери који обављају проверу треба да прођу квалификацију за визуелну проверу (док носе корективна сочива, ако их редовно носе), најмање једном годишње. Квалификацију треба спровести коришћењем одговарајућих узорака из произвођачеве библиотеке/мустротеке дефеката и узимајући у обзир сценарија најгорег случаја (нпр. време провере, брзина линије када се производ преноси до оператера помоћу транспортне траке, величина контејнера или замор) и треба да укључи разматрање провере вида. Ометање оператера треба свести на минимум и обезбедити оператерима честе паузе одговарајуће дужине трајања у току провере.

8.32. Када се користе аутоматизоване методе провере, процес треба да буде валидиран да би се идентификовали познати дефекти (који могу утицати на квалитет или безбедност производа) и да буде исти или бољи од мануелне провере. Рад опреме треба проверавати коришћењем репрезентативних дефеката пре почетка рада, и у редовним интервалима током израде серије.

8.33. Резултате провере треба евидентирати и пратити тренд врста и броја дефеката. Неопходно је пратити и тренд нивоа одбацивања за различите врсте дефеката, на основу статистичких принципа. Уколико се идентификују негативни трендови, као део истраге треба да се процени њихов утицај на производ на тржишту.

Стерилизација

8.34. Уколико је могуће, готов производ треба да буде терминално стерилисан применом валидираног и контролисаног поступка стерилизације будући да се на

овај начин пружа веће обезбеђење стерилности у односу на валидирани и контролисани поступак стерилне филтрације и/или асептични поступак производње. Уколико производ не може да буде подвргнут терминалној стерилизацији, треба размотрити примену терминалне термичке обраде након асептичног поступка у комбинацији са асептичним поступком како би се добило повећано обезбеђење стерилности.

8.35. Одабир, дизајн и локација опреме и циклуса/програма који се користи за стерилизацију треба да буду засновани на научним принципима и подацима који показују поновљивост и поузданост поступка стерилизације. Све параметре треба дефинисати, а уколико су критични, треба их контролисати, пратити и евидентирати.

8.36. Сви стерилизациони процеси треба да буду валидирани. Валидационе студије треба да узму у обзир састав производа, услове чувања и максимално време између почетка припреме производа или материјала који се стерилише и његове стерилизације. Пре усвајања било ког поступка стерилизације, неопходно је да се валидира његова погодност за одређени производ и опрему, ефикасност у континуираном постизању жељених услова стерилизације у сваком делу било ког типа пуњења (терета) подвргнутог поступку, и то физичким мерењима и биолошким индикаторима, уколико је применљиво. Да би стерилизација била успешна/ефикасна, неопходно је да комплетан производ и површине опреме и делови опреме буду подвргнути захтеваном третману и поступку, што може да се постигне одговарајућим дизајном поступка.

8.37. Посебну пажњу треба обратити када усвојена метода стерилизације производа није описана у важећем издању фармакопеје, или када се користи за производ који није обичан водени раствор. Уколико је могуће, стерилизација топлотом је метода избора.

8.38. Валидиране позиционе шеме пуњења аутоклава треба да се успоставе за све поступке стерилизације, и да буду предмет периодичне ревалидације. Неопходно је размотрити максимално и минимално пуњење аутоклава у оквиру целокупне стратегије валидације пуњења (терета).

8.39. Преглед и верификација валидности поступка стерилизације треба да се обавља у интервалима предвиђеним на основу ризика. Неопходно је ревалидирати циклусе стерилизације топлотом са учесталошћу од најмање једном годишње за шеме пуњења (товарима) који се сматрају најгорим случајем. Остале шеме пуњења треба да буду валидиране учесталошћу која је оправдана у ССС.

8.40. Неопходно је успоставити и поштовати рутинске оперативне параметре, нпр. физичке параметре и шеме пуњења (товара), за сваки поступак стерилизације.

8.41. Неопходна је примена механизма за идентификацију циклуса стерилизације који није у складу са валидираним параметрима. Свака неуспешна

стерилизација или стерилизација која одступа од валидираног поступка (нпр. има дуже или краће фазе као што су циклуси грејања) треба да се истражи.

8.42. Неопходно је размотрити постављање одговарајућих биолошких индикатора (BI) на одговарајућим локацијама као додатну методу подршке валидацији поступка стерилизације. Чување и употреба BI треба да буде у складу са упутством произвођача. Уколико се BI користе за подршку валидацији и/или за праћење поступка стерилизације (нпр. са етилен оксидом), потребно је испитати позитивне контроле за сваки циклус стерилизације. Уколико се користе BI, неопходно је предузети строге мере предострожности да би се избегло преношење микробиолошке контаминације у производне или друге поступке испитивања. Резултати BI у изолацији не би требало да превладају у односу на друге критичне параметре и елементе дизајна процеса.

8.43. Поузданост биолошких индикатора (BI) је важна. Добављачи треба да буду квалификовани и услови транспорта и складиштења контролисани да се не би угрозио квалитет BI. Пре употребе нове шарже/серије BI, неопходно је проверити популацију, квалитет и идентитет индикаторског организма шарже/серије. За друге критичне параметре, нпр. D-вредност, Z-вредност, обично може да се користи Сертификат за серију који доставља квалификовани добављач.

8.44. Треба да постоје јасни начини разликовања производа, опреме и делова који су стерилисани од оних који нису. Опрема као што су корпе или тацне које се користе за преношење производа, као и други предмети и/или делови опреме треба да буду јасно означени (или електронски праћени) називом производа и бројем серије и назнаком да ли су стерилисани или не. Индикатори као што су трака за аутоклав или индикатори зрачења могу се користити, уколико је применљиво, да се означи да ли је серија (или подсерија материјала, компоненте, опрема) прошла процес стерилизације. Међутим, ови показатељи само показују да је процес стерилизације извршен; они не указују на стерилност производа или достизање захтеваног нивоа обезбеђења стерилности.

8.45. Записи о стерилизацији треба да постоје за сваки циклус стерилизације. Сваки циклус треба да има јединствену идентификациону ознаку. Усклађеност записа треба да буде проверена и одобрена као саставни део поступка сертификавања/пуштања серије лека у промет.

8.46. Уколико је потребно, материјале, опрему и компоненте треба стерилисати валидираним методама које одговарају специфичном материјалу. Неопходно је обезбедити одговарајућу заштиту након стерилизације да би се спречила накнадна контаминација. Уколико се стерилисани предмети не користе одмах након стерилизације, треба да се одложе у одговарајућу запечаћену амбалажу и да се одреди максимално време стајања (hold time). У случајевима када је то потврђено, делови који се одлажу у вишеслојну стерилну амбалажу не морају да се чувају у чистој соби уколико интегритет и спољашњи облик стерилног

паковања омогућавају да се предмети лако дезинфикују током трансфера од стране оператера у простор А класе чистоће ваздуха (нпр. употребом вишеструких стерилних заштитних слојева који се могу уклонити при сваком преласку из простора ниже у простор више класе чистоће ваздуха). Уколико се заштита постиже чувањем у запечаћеној амбалажи, овај процес паковања треба да се изврши пре стерилизације.

8.47. Уколико се материјали, опрема, компоненте и помоћни прибор стерилишу у запечаћеној амбалажи, а затим преносе у простор А класе чистоће ваздуха, ово треба да се уради применом одговарајућих валидираних метода (на пример: пропусници или трансферне коморе), уз пратећу дезинфекцију спољних површина запечаћене амбалаже. Неопходно је размотрити и примену технологије прикључка (порта) за брзи пренос. За ове методе треба доказати ефикасну контролу потенцијалног ризика контаминације простора А и В класе чистоће ваздуха, као и да је поступак дезинфекције ефикасан у смањењу сваке контаминације амбалаже до прихватљивог нивоа за уношење предмета у простор В и А класе чистоће ваздуха.

8.48. Уколико се материјали, опрема, компоненте и помоћни прибор стерилишу у запечаћеној амбалажи или контејнерима, треба извршити квалификацију паковања како би се минимизирао ризик од контаминације честицама, микроорганизмима, ендотоксинима/пирогенима или хемикалијама и како би се доказала компатибилност паковања са изабраном методом стерилизације. Процес заптивања паковања треба да буде валидиран. Валидација треба да узме у обзир интегритет стерилног заштитног баријерног система, максимално време стајања (hold time) пре стерилизације и максимални рок трајања стерилности предмета. Пре употребе, треба проверити интегритет стерилног заштитног баријерног система за сваки од стерилисаних предмета.

8.49. Ефикасан и валидиран процес дезинфекције и трансфера треба да се примењује за материјале, опрему, компоненте и помоћни прибор који нису у директном или индиректном контакту са производом, и који су неопходни за асептичан процес али који не могу да се стерилишу. Након дезинфекције, неопходно је заштити ове предмете у циљу спречавања накнадне контаминација. Ови, као и други предмети који представљају потенцијалне путеве контаминације, треба да буду укључени у програм амбијенталног мониторинга.

Стерилизација топлотом

8.50. За сваки циклус стерилизације топлотом треба да се обезбеди електронски или запис у папирној форми, коришћењем опреме одговарајуће тачности и прецизности. Систем у својим контролним и надзорним инструментима треба да има заштитне и/или резервне системе за идентификовање циклуса који није у складу са валидираним захтевима параметара циклуса и прекидање или

отказивање циклуса (нпр. употребом дуплих/двоструких сонди повезаних на независне системе контроле и праћења).

8.51. Позиције температурних сонди које се користе за контролу и/или записивање треба одредити током валидације и изабрати на основу дизајна система ради правилног записивања и приказивања услова рутинског циклуса. Валидационе студије треба да буду осмишљене тако да покажу прикладност локација сонди за контролу и записивање, и треба да укључују верификацију функције и локације ових сонди коришћењем независне сонде за праћење која се налази на истој позицији током валидације.

8.52. Целокупно пуњење (товар) треба да достигне захтевану температуру пре него што започне мерење времена стерилизације. За циклусе стерилизације који се контролишу коришћењем референтне сонде унутар пуњења (товара), неопходно је обратити пажњу да температурна сонда у пуњењу (товару) буде контролисана у оквиру дефинисаног температурног опсега пре почетка циклуса.

8.53. Након завршетка фазе високе температуре циклуса стерилизације топлотом, неопходно је предузети мере за спречавање контаминације стерилисаног материјала током хлађења. Сваки течност или гас за хлађење који долази у контакт са производом или стерилисаним материјалом треба да се стерилише.

8.54. У случајевима у којима је одобрено параметарско пуштање серије у промет, неопходно је применити робустан систем на валидацију током животног циклуса производа и рутински мониторинг производног процеса. Провера овог система врши се периодично. Додатне смернице о параметарском пуштању доступне су у Анексу 17.

Стерилизација влажном топлотом

8.55. Стерилизација влажном топлотом може да се постигне коришћењем паре (директан или индиректан контакт), али укључује и друге системе као што су системи за прегревање воде (каскадни или циклуси утапања) који могу да се користе за контејнере који могу бити оштећени другим дизајном циклуса (нпр. контејнери израђени технологијом издувавања-пуњења-затапања, пластичне кесе).

8.56. Предмети који се стерилишу, осим производа у затвореним контејнерима, треба да буду суви, упаковани у заштитни баријерни систем који омогућава уклањање ваздуха и продирање паре и спречава накнадну контаминацију након стерилизације. Сви делови пуњења (терета) треба да буду суви након вађења из стерилизатора. Сувоћа терета потврђује се визуелном провером као део прихватања процеса стерилизације.

8.57. За праћење процеса код порозних циклуса (тврди предмети) користе се и бележе време, температура и притисак. Прегледом сваког стерилисаног предмета проверава се да ли има оштећења, интегритет амбалаже и влага, након вађења из

аутоклава. Сваки предмет за који се утврди да није одговарајући за своју намену треба да се uklони из производног простора и треба спровести истрагу.

8.58. За аутоклаве који могу да обављају циклусе превакуумске стерилизације, температура треба да се бележи на одводу коморе током трајања стерилизације. Могу да се користе и сонде аутоклава, када је то прикладно, али контролни систем треба да остане повезан са валидацијом товара. За системе стерилизације воденом паром „на месту” (SIP), температуру треба бележити на одговарајућим локацијама за одвод кондензата током трајања стерилизације.

8.59. Валидација порозних циклуса укључује израчунавање времена постизања равнотеже, времена излагања/експозиције, корелације притиска и температуре и опсег минималне/максималне температуре током излагања. Валидација флуидних циклуса укључује температуру, време и/или F0. За критичне процесне параметре треба дефинисати лимите (укључујући одговарајућа прихватљива одступања) које треба потврдити у оквиру валидације стерилизације и критеријума прихватљивости рутинског циклуса.

8.60. Испитивање пропуштања (leak test) стерилизатора врши се периодично (обично недељно) када је вакуумска фаза део циклуса или када се притисак система након стерилизације враћа на вредности ниже у односу на околину која окружује стерилизатор.

8.61. Неопходно је да постоји адекватно обезбеђено уклањања ваздуха пре и током стерилизације када поступак стерилизације укључује прочишћавање ваздуха (нпр. порозна пуњења аутоклава, коморе лиофилизатора). Ово за аутоклаве треба да укључује циклус испитивања уклањања ваздуха (обично се врши на дневној бази) или коришћење система за детекцију ваздуха. Пуњења аутоклава која се стерилишу треба да буду дизајнирана тако да подржавају ефикасно уклањање ваздуха и да имају слободан одвод како би се спречило накупљање кондензата.

8.62. Изобличење и оштећење нечврстих контејнера који се терминално стерилишу, као што су контејнери произведени технологијом издувавања-пуњења-затапања (Blow-Fill-Seal) или формирања-пуњења-затапања (Form-Fill-Seal) треба да се спречи одговарајућим дизајном циклуса и контролом (на пример: подешавањем одговарајућег притиска, вредностима температуре грејања и хлађења и одговарајућом шемом пуњења).

8.63. Уколико се за стерилизацију користе системи за водену пару „на месту” (SIP) (нпр. за фиксне цевоводе, судове/контејнере и коморе за лиофилизатор), систем треба да буде одговарајућег дизајна и валидиран како би се обезбедило да сви делови система буду подвргнути потребном третману. Праћење температуре, притиска и времена врши се на одговарајућим локацијама током рутинске употребе система како би се обезбедило да сви делови буду ефикасно и поновљиво стерилисани. За ове локације треба доказати да су репрезентативне и

да су у корелацији са локацијама које се најспорије загревају током иницијалне и рутинске валидације. Након стерилизације система воденом паром „на месту”, неопходно је да систем остане целовит и, уколико операције захтевају, да се одржава под позитивним притиском, односно да буде опремљен вентилационим филтером за стерилизацију пре употребе.

8.64. У циклусима пуњења флуидима у којима се прегрејана вода користи као медиј за пренос топлоте, загрејана вода треба континуирано да стиже до свих потребних контактних тачака. Студије иницијалне квалификације треба да обухвате температурно мапирање целог пуњења (товара). Неопходно је да постоје рутинске провере опреме како би се обезбедило да млазнице (за увођење воде) нису зачепљене и да у одводима нема нечистоћа.

8.65. Валидација стерилизације пуњења флуидима у аутоклаву са прегрејаном водом треба да обухвати температурно мапирање целог пуњења (терета) и студије продирања топлоте и репродуктивности. Сви делови пуњења (терета) треба да буду равномерно загрејани и да постигну жељену температуру у одређеном периоду. Сонде за рутинско праћење температуре треба да буду у корелацији са позицијама које су утврђене као најгори случај током поступка квалификације.

Стерилизација сувом топлотом

8.66. Стерилизација сувом топлотом користи високе температуре ваздуха или гаса за стерилизацију производа или предмета. Стерилизација сувом топлотом је од посебне користи за термичко уклањање контаминаната отпорних на топлоту које је тешко уклонити као што су ендотоксин/пироген и често се користи у припреми компоненти за асептично пуњење. Комбинација времена и температуре којима су производ, компоненте или опрема изложени треба да произведе одговарајући и поновљив ниво уништавања/леталности и/или инактивације/уклањања ендотоксина/пирогена приликом рутинског рада у оквиру утврђених лимита. Процес може да се одвија у пећници/сувом стерилизатору или у тунелу за континуирану стерилизацију и депирогенизацију, нпр. стаклених посуда.

8.67. Тунели за стерилизацију и депирогенизацију сувом топлотом треба да буду такве конфигурације која обезбеђује да ток ваздуха штити интегритет и перформансе А класе чистоће ваздуха у простору за стерилизацију, одржавањем одговарајућих разлика притиска и тока ваздуха кроз тунел. Неопходно је извршити процену профила разлика ваздушног притиска као и утицаја било које измене тока ваздуха како би се обезбедило одржавање профила грејања. Сав улазни ваздух у тунелу мора да пролази најмање кроз НЕРА филтер и да се врше периодична тестирања (најмање два пута годишње) да би се доказао интегритет ваздушног филтера. Сви делови тунела који долазе у контакт са стерилисаним компонентама треба да буду на одговарајући начин стерилисани или

дезинфиковани. Критични параметри процеса које треба узети у обзир током валидације и/или рутинске обраде укључују, али нису ограничени на:

- i. Брзину кретања траке или време задржавања у простору за стерилизацију,
- ii. Температуру – минималне и максималне температуре,
- iii. Продирање топлоте у материјал/предмет,
- iv. Дистрибуцију/уједначеност топлоте,
- v. Токове ваздуха који су одређени профилима разлика ваздушног притиска у корелацији са студијама дистрибуције и пенетрације топлоте.

8.68. Када се термички процес користи као део процеса депирогенације за било коју компоненту или опрему/материјал који долази у контакт са производом, треба спровести студије валидације како би се доказало да процес обезбеђује одговарајућу вредност F_h и резултира смањењем концентрације ендотоксина за најмање $3 \log_{10}$. Када се ово постигне, не постоји додатни захтев за демонстрирање стерилизације у овим случајевима.

8.69. Контејнери спајковани напуњени ендотоксинима треба да се користе током валидације и њима треба пажљиво руковати уз извршено потпуно усклађивање. Контејнери треба да буду репрезентативни за материјале који се обично користе у процесу (у погледу састава амбалаже, порозности, димензија, номиналне запремине). Неопходно је доказати квантификацију ендотоксина и ефикасност опоравка.

8.70. Пећнице/суви стерилизатори обично се користе за стерилизацију или депирогенизацију компоненти примарног материјала за паковање, полазних материјала или активних супстанци али могу да се користе и за друге процесе. Неопходно је да се одржавају на позитивном притиску у односу на чист простор ниже класе чистоће ваздуха током процеса стерилизације и одређеног времена стајања после стерилизације, осим уколико се не одржава интегритет паковања. Сав ваздух који улази у пећницу треба да прође кроз НЕРА филтер. Критични параметри процеса које треба узети у обзир приликом квалификације и/или рутинског процеса укључују, али нису ограничени на:

- i. Температуру,
- ii. Период/време излагања,
- iii. Притисак коморе (за одржавање надпритиска),
- iv. Брзину струјања ваздуха,
- v. Квалитет ваздуха у пећници,
- vi. Продирање топлоте у материјал/предмет (места која се споро загревају),
- vii. Дистрибуцију/уједначеност топлоте,

viii. Шему пуњења (товара) и конфигурацију предмета који ће бити подвргнути стерилизацији/депирогенизацији, укључујући максималне и минималне терете, односно пуњења пећнице.

Стерилизација зрачењем

8.71. Стерилизација зрачењем се углавном користи за стерилизацију материјала и производа који су осетљиви на топлоту. Ултравиолетно зрачење није прихватљива метода стерилизације. Смернице у вези са стерилизацијом јонизујућим зрачењем доступне су у Анексу 12.

8.72. Поступци валидације треба да обезбеде да се сагледа утицај разлика у густини паковања и производа.

Стерилизација етилен оксидом

8.73. Ову методу треба користити само када ниједна друга метода није примењива. Током валидације треба доказати да нема штетног утицаја на производ и да су услови и време дозвољено за ослобађање од гаса (дегасирање) такви да снижавају количину преосталог гаса етилен оксида (ЕО) и продуката реакције до дефинисаних прихватљивих лимита за одређену врсту производа или материјала.

8.74. Директан контакт између гаса и ћелија микроорганизама је од суштинског значаја; треба да се предузму мере опреза како би се избегло присуство организама који се могу наћи у материјалу, као што су кристали или суви протеини. Природа, порозност и количина материјала за паковање могу знатно да утичу на процес.

8.75. Пре излагања гасу, материјале треба довести на уравнотежене услове у погледу влаге и температуре неопходне за поступак. Уколико се за постизање тих услова, односно за кондиционирање товара за стерилизацију користи пара, она треба да буде одговарајућег квалитета. Време које је за то потребно треба да се уравнотежи у односу на потребу да се време пре стерилизације сведе на минимум.

8.76. Сваки стерилизациони циклус треба да се прати помоћу одговарајућих биолошких индикатора (BI), уз употребу одговарајућег броја комада BI за тестирање распоређених по терету на дефинисаним локацијама које су се током валидације показале као „најгори случај”.

8.77. Критични параметри процеса који се разматрају делом валидације процеса стерилизације и рутинског мониторинга укључују, али нису ограничени на:

- i. Концентрацију ЕО гаса,
- ii. Притисак,
- iii. Количину коришћеног ЕО гаса,

iv. Релативну влажност,

v. Температуру,

vi. Време излагања.

8.78. Након стерилизације, терет треба чувати у таквим условима вентилације која ће омогућити да се ЕО гас и/или продукти реакције ослободе из упакованог производа до унапред дефинисаног нивоа. Вентилација може да се одвија у комори за стерилизацију и/или у засебној комори за вентилацију или соби за вентилацију. Фазу вентилације треба валидирати као део валидације целокупног поступка стерилизације етилен оксидом.

Стерилизација филтрацијом производа који не могу да се стерилишу у финалном паковању

8.79. Уколико производ не може да се стерилише у финалном контејнеру, раствори или течности могу да се филтрирају кроз стерилни филтер за стерилизацију (номиналне величине пора највише 0,22 μm , који је адекватно валидран за добијање стерилног филтрата) и да се потом асептично пуне у претходно стерилисани контејнер. Филтер који се користи треба да буде компатибилан са производом и да буде у складу са подацима достављеним у поступку добијања дозволе за стављање у промет (видети тачку 8.135).

8.80. Одговарајући предфилтери за смањење претходног биолошког оптерећења и/или филтери за стерилизацију могу да се користе у више тачака/позиција током процеса производње како би се обезбедило ниско и контролисано биолошко оптерећење течности пре стерилне филтрације. Због потенцијалних додатних ризика поступка стерилне филтрације у поређењу са другим поступцима стерилизације, додатну завршну стерилну филтрацију која се врши што је могуће ближе месту на ком се врши пуњење треба сматрати делом свеобухватне стратегије ССS.

8.81. Одабир компоненти за систем за филтрацију и њихово међусобно повезивање и распоред у систему за филтрацију, укључујући предфилтере, треба да буде засновано на критичним карактеристикама квалитета производа, што треба да буде оправдано и документовано. Систем за филтрацију треба да минимизира отпуштање влакана и честица, да не узрокује или доприноси стварању неприхватљивих нивоа нечистоћа, или да поседује карактеристике које иначе утичу на квалитет и ефикасност производа. Такође, и карактеристике филтера треба да буду компатибилне са течностима, односно производ који се филтрира не сме имати штетан утицај на ове филтере. Неопходно је проценити адсорпцију компоненти производа и миграцију састојака (leachables/extractables) филтера (видети тачку 8.135).

8.82. Систем за филтрацију треба да буде дизајниран тако да:

i. Омогућава рад у оквиру валидираних параметара процеса,

- ii. Одржава стерилност филтрата,
- iii. Минимизира број потребних асептичних конекција између филтера за завршну стерилизацију и финалног пуњења производа,
- iv. Омогућава спровођење поступка чишћења, по потреби,
- v. Омогућава спровођење поступка стерилизације, укључујући стерилизацију „на месту”, ако је потребно да се изврши,
- vi. Омогућава испитивање интегритета филтера за завршну стерилизацију величине отвора 0,22 μm , у оквиру повезаног и пожељно затвореног система за филтрацију, и то пре и после филтрације по потреби. Одабир методе испитивања интегритета филтера у оквиру повезаног система за филтрацију, треба да буде такав да се избегне сваки негативан утицај на квалитет производа.

8.83. Стерилна филтрација течности треба да буде валидирана у складу са релевантним фармакопејским захтевима. Валидација може да буде груписана према различитим јачинама или формама производа, али треба да се спроведе у условима „најгорег случаја”. Образложење за груписање треба да буде оправдано и документовано.

8.84. Током валидације филтера, кад год је то могуће, производ који се филтрира треба да се користи за испитивање задржавања бактерија на филтеру за стерилизацију одређене величине пора. Када производ који се филтрира није погодан за примену у испитивању задржавања бактерија, за изабрани заменски/сурогат производ који се користи треба да буде потврђено да је одговарајући за употребу у испитивању. Неопходно је образложити избор микроорганизама који се користи у испитивању задржавања бактерија.

8.85. Параметри филтрације које треба узети у обзир и утврдити током валидације укључују, али нису ограничени на:

i. Течност за влажење која се користи за испитивање интегритета филтера:

- Одабир треба да се заснива на препоруци произвођача филтера или течности која се филтрира. Неопходно је успоставити одговарајућу спецификацију вредности испитивања интегритета филтера,
- У случају када се испирање система, или испитивање интегритета филтера у оквиру повезаног система за филтрацију, врши флуидом који није производ, предузимају се одговарајуће мере како би се избегао било какав негативан утицај на квалитет производа.

ii. Услове процеса филтрације укључујући:

- Време задржавања течности (holding time) пре филтрације и утицај на биолошко оптерећење,
- Кондиционирање филтера, са течношћу, ако је потребно,

- Максимално време трајања филтрације/укупно време контакта филтера са течностима,
- Максимални оперативни притисак,
- Брзина протока,
- Максимални волумен филтрације,
- Температуру,
- Време које је потребно да се филтрира позната запремина раствора у балку и разлика притисака на филтеру.

8.86. Неопходна је примена рутинских контрола процеса како би се обезбедило поштовање валидираних параметара филтрације. Резултати критичних параметара процеса треба да буду део Документације о производњи серије, укључујући, али не ограничавајући се на минимално време потребно за филтрацију познате запремине раствора у балку и разлику притиска на филтеру. Сваку значајну разлику у односу на критичне параметре током производње треба документовати и истражити.

8.87. Интегритет стерилисаног филтера у саставу система за филтрацију треба да се испита тестом интегритета пре употребе, (испитивање интегритета пре употребе након стерилизације – PUPSIT), како би се проверило да ли постоје оштећења и губитак интегритета узрокованог коришћењем филтера пре употребе. Филтер који се користи за стерилизацију течности треба да буде подвргнут испитивању интегритета након употребе, пре уклањања филтера из кућишта. Процес испитивања интегритета треба да буде валидиран и резултати испитивања треба да буду у корелацији са способношћу филтера да задржава микроорганизме утврђеном током валидације. Примери тестова који се користе укључују тачку избијања мехурића (bubble point), тест дифузије, продор воде или тест смањења/ задржавања притиска. Познато је да PUPSIT испитивање не може увек да се спроведе након стерилизације због ограничења процеса (нпр. филтрација раствора веома малих запремина). У овим случајевима може да се примени алтернативни приступ под условом да је спроведена детаљна процена ризика и да је усклађеност постигнута применом одговарајућих контрола за ублажавање било каквог ризика услед нецеловитог/неинтегралног система за филтрацију. Детаљи које треба размотрити у таквој процени ризика треба да укључују, али нису ограничене на:

- i. Детаљно познавање и контролу процеса стерилизације филтера како би се осигурало да је могућност оштећења филтера сведена на минимум,
- ii. Детаљно познавање и контролу ланца снабдевања која укључује:
 - Место где се врши стерилизација по уговору.
 - Дефинисане механизме транспорта.

– Паковање стерилисаног филтера, како би се спречило оштећење филтера током транспорта и складиштења.

iii. Детаљно познавање процеса као што су:

– Посебне врсте производа, укључујући оптерећење честицама и да ли постоји било какав ризик од утицаја на вредности интегритета филтера као што је могућност измене вредности испитивања интегритета те спречавање идентификације оштећеног филтера током испитивања интегритета филтера након употребе,

– Кораци предфилтрације и процесни кораци пре филтера за терминалну стерилизацију, који се примењују за отклањање честица и бистрење производа пре стерилне филтрације.

8.88. Провера интегритета критичних стерилних филтера за гас и ваздух (који су директно повезани са стерилношћу производа) потврђује се испитивањем након употребе, при чему филтер остаје инсталиран у саставу система за филтрацију или у кућишту.

8.89. Интегритет некритичних вентилационих филтера за ваздух или гас треба потврдити и евидентирати у одговарајућим интервалима. Уколико се филтери за гас користе током дужег временског периода, испитивање интегритета треба да се спроведе приликом уградње и пре замене. Максималан период употребе треба одредити и пратити на основу ризика (нпр. узимајући у обзир максималан број употреба и дозвољених циклуса термичке обраде/стерилизације, ако је применљиво).

8.90. За филтрацију гаса, треба избегавати ненамерно орошавање или влажење филтера или филтерске опреме.

8.91. Уколико је процес стерилизације филтрацијом валидиран као систем који се састоји од више филтера за постизање стерилности одређене течности, такав систем за филтрацију треба третирати као јединствену јединицу за стерилизацију и сви филтери у оквиру овог система треба да прођу тест интегритета након употребе.

8.92. У редундантном систему за филтрацију (у коме постоји други редундантан филтер за стерилизацију као резервна копија, али се валидација поступка стерилизације спроводи тако да се захтева само један филтер), треба извршити испитивање интегритета примарног филтера за стерилизацију након употребе, и уколико се покаже да он није оштећен, није потребно спровести испитивање интегритета редундантног (резервног) филтера након употребе. Међутим, уколико примарни филтер није прошао тест интегритета након употребе, потребно је извршити испитивање интегритета секундарном (редундантном) филтеру након употребе, уз истрагу и процену ризика како би се утврдио разлог за неуспешан тест интегритета примарног филтера.

8.93. Узорци за тестирање претходног биолошког оптерећења узимају се из производа у балку и непосредно пре терминалне стерилизације филтрацијом. У случају када се користи редувантно подешавање филтрације, узорке треба узети пре првог филтера. Системи за узимање узорака треба да буду дизајнирани тако да не уносе контаминацију.

8.94. Филтере за стерилизацију течности треба одбацити након завршеног процеса производње једне серије, а исти филтер не треба користити у континуитету дуже од једног радног дана осим уколико таква употреба није валидирана.

8.95. Уколико је кампањска производња производа одговарајуће оправдана у CCS стратегији и валидирана, корисник филтера је дужан да:

- i. Процени и документујте ризике повезане са дужином употребе филтера за поступак стерилне филтрације за дату течност.
- ii. Спроведе и документује ефикасне студије валидације и квалификације како би се показало да дужина употребе филтера за дату поступак стерилне филтрације и за дату течност не угрожава перформансе филтера за терминалну стерилизацију филтрацијом или квалитета филтрата.
- iii. Документује максималну валидирану дужину употребе филтера и да примењује контроле како би обезбедио да се филтери не користе дуже од валидиране максималне дужине употребе. Неопходно је водити записе о овим контролама.
- iv. Примењује контроле како би ообезбедио да филтери контаминирани течностима или остацима средства за чишћење, или који се сматрају неисправним на било који други начин, буду повучени из употребе.

Технологија формирања-пуњења затпања (FFS)

8.96. Услови за FFS машине које се користе за терминално стерилисане производе треба да буду у складу са захтевима у погледу амбијенталних услова из тачке 8.3 и 8.4 овог Анекса. Услови за FFS машине које се користе у асептичној производњи треба да буду у складу са захтевима у погледу амбијенталних услова наведеним у тачки 8.10 овог Анекса.

8.97. Контаминација фолија за формирање паковања које се користе у FFS процесу треба да буде минимизирана одговарајућим контролама током израде, испоруке и руковања компонентама. Због критичности фолија за формирање паковања, неопходно је примењивати процедуре како би се обезбедило да испоручене фолије испуњавају дефинисане спецификације и да су одговарајућег квалитета, укључујући дебљину и чврстину материјала, микробиолошку и честичну контаминацију, интегритет и дизајн паковања, по потреби. Учесталост узорковања, биолошко оптерећење и, уколико је применљиво, нивои ендотоксина/пирогена у фолијама за формирање паковања и повезаним

компонентама треба да буду дефинисани и контролисани у оквиру PQS и сагледани у CCS.

8.98. Посебну пажњу треба посветити разумевању и процени рада опреме, укључујући процесе подешавања, пуњења, затапања и сечења, тако да се критични параметри процеса разумеју, валидирају, контролишу и прате на одговарајући начин.

8.99. Сви гасови који долазе у контакт са производом, нпр. они који се користе за надувавање контејнера или облагање производа, треба да буду адекватно филтрирани, што ближе месту употребе. Квалитет гасова који се користе и ефикасност система за филтрацију гасова треба периодично верификовати у складу са тач. 6.18 и 6.19.

8.100. Контроле идентификоване током FFS квалификације треба да буду у складу са CCS стратегијом. Аспекти које треба размотрити укључују, али нису ограничени на:

- i. Одређивање граница критичног простора,
- ii. Амбијенталну контролу и мониторинг, како машине тако и окружења у коме је машина смештена,
- iii. Захтеве за облачење особља,
- iv. Испитивање интегритета линија за пуњење производа и система за филтрацију (по потреби),
- v. Трајање процеса производње серије или кампање пуњења,
- vi. Контролу фолија за формирање паковања, укључујући све захтеве за деконтаминацију или стерилизацију фолије,
- vii. Чишћење опреме „на месту” и стерилизацију опреме „на месту”, по потреби,
- viii. Рад машине, подешавања и управљање алармом (ако је примењиво).

8.101. Критични параметри FFS процеса одређују се током квалификације опреме и треба да укључују, али нису ограничени на:

- i. Подешавања за уједначене димензије и сечење паковања у складу са валидираним параметрима,
- ii. Подешавање, одржавање и праћење валидираних температура формирања (укључујући предгревање и хлађење), времена формирања и притисака, по потреби,
- iii. Подешавање, одржавање и праћење валидираних температура затапања, уједначености температуре затапања дуж заптивке, времена затапања и притисака, по потреби,

- iv. Амбијентална и температура производа,
- v. Испитивање чврстоће и униформности заптивке паковања, специфичне за серију,
- vi. Подешавања адекватне запремине пуњења, брзине и уједначености пуњења,
- vii. Подешавања било ког додатног штампања (број серије), урезивања или утискивања, тако да се не угрози интегритет паковања,
- viii. Методе и параметре за испитивање интегритета напуњених контејнера (видети тачку 8.22).

8.102. Одговарајуће процедуре за верификацију, праћење и евидентирање критичних параметара FFS процеса и рада опреме треба да се примењују током производње.

8.103. Оперативна процедуре треба да описују начин на који се проблеми у току формирања и затапања идентификују и отклањају. Одбачене јединице или проблеми затапања треба да се евидентирају и истраже.

8.104. Одговарајуће процедуре одржавања треба да буду успостављене на основу ризика и да укључују планове одржавања и проверу алата који су кључни за ефикасност заптивања јединице. Сви идентификовани проблеми који указују на потенцијални проблем у погледу квалитета производа треба да се документују и истраже.

Технологија издувавања-пуњења затапања (Blow-Fill-Seal)

8.105. Опрема за издувавање, пуњење и затапање (*Blow-Fill-Seal*) која се користи за производњу производа који су терминално стерилисани треба да буде инсталирана у окружењу најмање D класе чистоће ваздуха. Услови на месту пуњења треба да буду у складу са захтевима у погледу амбијенталних услова наведеним у тач. 8.3 и 8.4.

8.106. Технологија BFS која се користи за асептичан процес:

i. За опрему типа „шатл” која се користи за асептично пуњење, паризон је отворен у окружењу и стога простор у коме се врши екструзија паризона, обликовање издувавањем, и затапање треба да испуњавају услове А класе чистоће ваздуха у критичним зонама. Дизајн и одржавање окружења у коме се врши пуњење треба да испуњава услове А класе чистоће ваздуха за лимите за живе честице и укупан број честица како у стању „у мировању” тако и у стању „у раду”.

ii. За опрему ротационог типа која се користи за асептично пуњење, паризон је обично затворен у окружењу након формирања. Дизајн и одржавање окружења у коме се врши пуњење треба да испуњава услове А класе чистоће ваздуха за лимите за живе честице и укупан број честица како у стању „у мировању” тако и у стању „у раду”.

iii. Опрема треба да буде инсталирана у окружењу најмање С класе чистоће ваздуха, под условом да се користи одећа намењена за рад у простору А/В класе чистоће ваздуха. Микробиолошки мониторинг оператера који носе одећу за А/В класу чистоће ваздуха у простору С класе, треба да се обавља у складу са принципима управљања ризиком, као и лимитима и учесталосту мониторинга примењивим за активности које ови оператери обављају.

8.107. Због стварања честица екструзијом и сечењем полимера током рада, као и рестриктивне величине критичног простора за пуњење у коме се налази BFS опрема, не очекује се мониторинг укупних честица за BFS опрему током рада. Међутим, неопходно је да постоје доступни подаци који доказују да дизајн опреме обезбеђује да критичан простор окружења у коме се врши процес пуњења испуњава услове А класе чистоће ваздуха током рада.

8.108. Амбијентални мониторинг живих честица за BFS процесе треба да буде заснован на ризику и пројектован у складу са одељком 9 овог Анекса. Неопходно је вршити мониторинг живих честица у стању „у раду” током целог трајања критичног процеса, укључујући и монтажу опреме. За BFS опрему ротационог типа, мониторинг критичног простора у коме се врши пуњење можда неће бити могуће спровести.

8.109. Програм амбијенталне контроле и мониторинга треба да узме у обзир покретне делове и сложене путање тока ваздуха које генерише BFS процес и ефекат ослобађања високих температура током процеса (нпр. студија визуелизације тока ваздуха и/или друге еквивалентне студије). Програми амбијенталног мониторинга треба да узму у обзир и факторе као што су конфигурација ваздушног филтера, интегритет ваздушног филтера, интегритет система за хлађење (видети тачку 6.21), дизајн и квалификација опреме.

8.110. Ваздух или други гасови који долазе у контакт са критичним површинама контејнера током екструзије, формирања или затапања изливног контејнера треба да буду подвргнути одговарајућој филтрацији. Квалитет коришћеног гаса и ефикасност система за филтрацију гасова треба периодично да се верификују у складу са тач. 6.18 и 6.19.

8.111. Честичну и микробиолошку контаминацију полимерног гранулата треба спречити одговарајућим дизајном, контролом и одржавањем система за чување, узорковање и дистрибуцију полимерних гранулата.

8.112. Потребно је разумети и валидирати способност екструзионог система да осигура одговарајуће обезбеђење стерилности за обликовани контејнер. Учесталост узорковања, биолошко оптерећење и, уколико је примењиво, нивои ендотоксина/пирогена сировог полимера треба дефинисати и контролисати у оквиру PQS и сагледати у CCS стратегији.

8.113. Интервенције које захтевају прекид пуњења и/или екструзије, обликовање контејнера и затапање и, уколико је потребно, поновну стерилизацију машине за

пуњење треба да буду јасно дефинисане и описане у поступку пуњења и укључене у APS, по потреби (видети тач. 9.34, 9.35 и 9.36).

8.114. Контроле идентификоване током квалификације BFS треба да буду у складу са CCS стратегијом за место производње. Аспекти које треба размотрити укључују, али нису ограничени на:

- i. Одређивање граница критичног простора,
- ii. Амбијенталну контролу и мониторинг, како машине тако и окружења у коме је машина смештена,
- iii. Захтеве за облачење особља,
- iv. Испитивање интегритета линија за пуњење производа и система за филтрацију (по потреби),
- v. Трајање процеса производње серије или кампање пуњења,
- vi. Контролу полимерног гранулата, укључујући системе за дистрибуцију и критичне температуре екструзије,
- vii. Чишћење опреме „на месту” и стерилизацију опреме „на месту”, по потреби,
- viii. Рад машине, подешавања и управљање алармом (по потреби).

8.115. Критични параметри BFS процеса одређују се током квалификације опреме и треба да укључују, али нису ограничени на:

- i. Чишћење „на месту” и стерилизација „на месту” цеви и игала за пуњење (трнова) производа,
- ii. Подешавање, одржавање и праћење параметара екструзије, укључујући температуру, брзину и подешавања грла екструдера за дебљину паризона,
- iii. Подешавање, одржавање и праћење температуре калупа, укључујући брзину хлађења, када је то потребно за стабилност производа,
- iv. Припрему и стерилизацију помоћних компоненти које се додају у обликовану јединицу, нпр. капице за бочице,
- v. Амбијентална контрола, чишћење, стерилизација и мониторинг критичних простора у којима се врши екструзија, трансфер и пуњење, по потреби,
- vi. Испитивање дебљине зида паковања на критичним тачкама контејнера, која је специфичне за серију,
- vii. Подешавања адекватне запремине пуњења, брзине и уједначености пуњења,
- viii. Подешавања било ког додатног штампања (број серије), урезивања или утискивања тако да се не угрози интегритет и квалитет јединице паковања,

ix. Методе и параметре за 100% испитивање интегритета свих напуњених контејнера (видети тачку 8.22),

x. Подешавања за резаче или бушилице које се користе за уклањање отпадне пластике која окружује напуњене јединице (брзо уклањање).

8.116. Током производње, неопходно је примењивати одговарајуће поступке за верификацију, мониторинг и бележење критичних параметара процеса и рада опреме за BFS.

8.117. Оперативне процедуре треба да описују начин на који се проблеми издувавања, формирања и затапања идентификују и отклањају. Одбачене јединице или проблеми затапања требало би да се евидентирају и истраже.

8.118. Уколико BFS процес укључује додавање компоненти у обликоване контејнере (нпр. додавање капица LVP боцама), ове компоненте треба на одговарајући начин деконтаминирати и додати применом чистог, контролисаног поступка.

i. Додавање компоненти треба да се врши у условима А класе чистоће ваздуха за асептичне процесе како би се обезбедила стерилност критичних површина, коришћењем претходно стерилисаних компоненти.

ii. За терминално стерилисане производе, валидација поступка терминалне стерилизације треба да обезбеди стерилност свих критичних путева производа, од компоненте до обликованог контејнера, укључујући делове који се не навлажују током стерилизације,

iii. Неопходно је успоставити и валидирати поступке испитивања како би се обезбедило ефикасно затапање компоненти и обликованих контејнера.

8.119. Одговарајуће процедуре одржавања треба да буду успостављене на основу ризика и да укључују планове одржавања и провере опреме која је од кључног значаја за затапање, интегритет и стерилност јединице паковања.

8.120. Калупи који се користе за формирање контејнера сматрају се критичном опремом и свака измена или модификација калупа треба да буде пропраћена проценом интегритета контејнера готовог производа, и да буде подржана валидацијом, уколико је ово неопходно према процени. Сви идентификовани проблеми који указују на потенцијални проблем у погледу квалитета производа треба да се документују и истраже.

Лиофилизација

8.121. Лиофилизација је критичан корак процеса и све активности које могу утицати на стерилност производа или материјала треба посматрати као наставак асептичног процеса производње стерилисаног производа. Опрема за

лиофилизацију и њени процеси треба да буду дизајнирани тако да обезбеде одржавање стерилности производа или материјала током лиофилизације, спречавањем честичне и микробиолошке контаминације од пуњења производа за лиофилизацију до завршетка процеса лиофилизације. Све мере контроле треба да буду одређене у стратегији CCS за место производње.

8.122. Стерилизација лиофилизатора и повезане опреме (нпр. тацне, прстенови за држање бочица) треба да буде валидирана и да се време стајања (holding time) од циклуса стерилизације до употребе преиспита током APS (видети тачку 9.33). Леофилизатор треба редовно стерилисати, на основу дизајна система. Поновну стерилизацију треба извршити након одржавања или чишћења. Стерилисани лиофилизатори и повезана опрема треба да буду заштићени од контаминације након стерилизације.

8.123. Леофилизатори и повезани простори за трансфер производа и пуњење/пражњење лиофилизатора треба да буду дизајнирани тако да интервенција оператера буде сведена на најмању могућу меру. Учесталост стерилизације лиофилизатора одређује се на основу дизајна и ризика повезаних са контаминацијом система током употребе. Стерилизација лиофилизатора који се ручно пуне или празне, без раздвајања технологијом баријера, врши се пре сваког пуњења. Учесталост стерилизације лиофилизатора који се аутоматски пуне и празне или који су заштићени затвореним системима баријера треба да буде оправдана и документована у оквиру CCS стратегије.

8.124. Интегритет лиофилизатора треба да се одржава након стерилизације и током лиофилизације. Филтер који се користи за одржавање интегритета лиофилизатора стерилише се пре сваке употребе система, и резултати испитивања интегритета су део сертификовања/пуштања серије у промет. Учесталост испитивања интегритета вакуума/пропуштања коморе треба да буде документована, и максимално дозвољено пропуштање ваздуха у лиофилизатор одређује се и проверава на почетку сваког циклуса.

8.125. Провера тацни за лиофилизатор врши се редовно да би се обезбедило да тацне нису деформисане или оштећене.

8.126. Тачке које је потребно узети у обзир приликом дизајна пуњења (и пражњења, уколико је лиофилизиран материјал још увек незаптивен и изложен), укључују, али нису ограничене на:

i. Шема пуњења (товара) лиофилизатора треба да буде прецизирана и документована.

ii. Трансфер делимично затворених контејнера у лиофилизатор треба да се обавља у условима А класе чистоће ваздуха у сваком тренутку, и руковање треба да се врши на начин који минимизира директну интервенцију оператера. Технологије као што су транспортни/преносни системи или покретни системи за трансфер (нпр. колица за трансфер у простору чисте класе ваздуха, покретне

радне јединице са једносмерним током ваздуха) треба да се користе да би се обезбедило одржавање чистоће система за трансфер делимично затворених контејнера. Алтернативно, уколико је оправдано валидацијом, тацне које су затворене у простору А класе чистоће ваздуха и не отварају се док се у простору В класе чистоће ваздуха могу се користити за заштиту делимично затворених бочица (нпр. адекватно затворене кутије).

iii. Транспортни уређаји и вентилација простора за пуњење не треба негативно да утичу на модел тока ваздуха.

iv. Незаптивени контејнери (као што су делимично затворене бочице) треба да се одржавају у условима А класе чистоће ваздуха и обично треба да буду одвојени од оператера физичком баријером или било којом другом одговарајућом мером.

v. Уколико затварање чеповима није завршено пре отварања коморе лиофилизатора, производ који је уклоњен из лиофилизатора треба да остане у условима А класе чистоће ваздуха током накнадног руковања.

vi. Посуђе/прибор које се користе током пуњења и пражњења лиофилизатора (нпр. тацне, вреће, уређаји за постављање, пинцете) треба да буду стерилни.

Затворени системи

8.127. Употреба затворених система може да смањи ризик од микробиолошке, честичне и хемијске контаминације из непосредног окружења. Затворени системи увек треба да буду дизајнирани тако да смањују потребу за ручним манипулацијама и са њима повезане ризике.

8.128. Веома је важно да се обезбеди стерилност свих површина које долазе у контакт са производом у затвореним системима који се користе за асептичне процесе. Дизајн и избор било ког затвореног система који се користе за асептичан процес треба да обезбеди одржавање стерилности. Повезивање стерилне опреме (нпр. цеви/цевовод) са трансфер линијом стерилисаног производа након терминалне стерилизације филтрацијом треба да буде дизајнирано за асептично повезивање (нпр. помоћу интерних/унутрашњих стерилних конектора).

8.129. Неопходна је примена одговарајућих мера да би се обезбедио интегритет компоненти које се користе у асептичним конекцијама. Начини којима се ово постиже треба да буду одређени и обухваћени стратегијом CCS. Неопходно је размотрити одговарајућа испитивања интегритета система када постоји ризик угрожавања стерилности производа. Процена добављача треба да укључује упоређивање података у вези са потенцијалним врстама квара који могу довести до губитка стерилности система.

8.130. Окружење у коме се налазе затворени системи треба да буде у складу са њиховом дизајном и процесима који се обављају. За асептичан процес као и у

случају када постоји било какав ризик који угрожава интегритет система, систем треба да се налази у простору А класе чистоће ваздуха. Уколико се докаже да систем остаје интегралан при свакој употреби (нпр. испитивањем притиска и/или мониторингом), затворени систем може да се налази у простору ниже класе чистоће ваздуха. Сваки трансфер између класификованог простора треба детаљно да се процени (видети тачку 4.10). Уколико затворени систем треба да се отвори (нпр. ради сервисирања линије за производњу балка), ово се врши у класификованом простору који одговара материјалима (нпр. простор С класе чистоће за процесе са терминалном стерилизацијом или простор А класе за асептичне процесе) или треба да буде подвргнут даљем чишћењу и дезинфекцији (и стерилизацији у случају асептичних процеса).

Системи за једнократну употребу (single-use systems – SUS)

8.131. Системи за једнократну употребу (SUS) су оне технологије које се користе у производњи стерилних производа као алтернатива опреми за виšekратну употребу. SUS могу бити појединачне компоненте или састављени од више компоненти као што су: вреће, филтери, цеви, конектори, вентили, контејнери за складиштење и сензори. Системи за једнократну употребу треба да буду дизајнирани тако да смањују потребу за манипулацијама и сложеност мануелних интервенција.

8.132. Постоје одређени специфични ризици који су повезани са SUS и које је неопходно проценити у оквиру CCS стратегије. Ови ризици укључују, али нису ограничени на:

- i. Интеракцију између производа и површина које долазе у контакт са производом (као што је адсорпција, или миграција састојака (leachables/extractables)),
- ii. Фрагилну природу система у поређењу са фиксним системима за виšekратну употребу,
- iii. Повећање броја и сложености мануелних операција (укључујући проверу и руковање системом) и изведених веза,
- iv. Сложеност монтирања,
- v. Испитивања интегритета пре и после употребе филтера за стерилизацију (видети тачку 8.87),
- vi. Ризик од пукотина и пропусности,
- vii. Могућност угрожавања система на месту отварања спољашњег паковања,
- viii. Ризик од контаминације честицама.

8.133. Процеси стерилизације SUS система треба да буду валидирани и да се докаже да немају негативан утицај на перформансе система.

8.134. Процена добављача система за једнократну употребу укључујући стерилизацију је од кључног значаја за избор и употребу ових система. Неопходно је извршити проверу обезбеђења стерилности за стерилне SUS системе као део квалификације добављача, а доказ о стерилизацији сваке јединице треба проверити приликом пријема.

8.135. Процена адсорпције и реактивности производа са површинама које долазе у контакт са производом врши се у условима процеса.

8.136. Неопходно је извршити процену профила састојака SUS система који могу да мигрирају у производ (leachables/extractables) и сваког утицаја на квалитет производа, посебно када је систем израђен од материјала на бази полимера. Процену треба извршити за сваку компоненту/састојак како би се проценила применљивост података о профилу састојка који може да мигрира (extractables profile). За компоненте за које се сматра да представљају велики ризик у погледу супстанци које могу да мигрирају (leachables), укључујући и оне које могу да апсорбују припремљене материјале или оне са продуженим временом контакта са материјалом, неопходно је узети у обзир процену студија профила супстанци које могу да мигрирају, укључујући и безбедносна питања. Уколико се примењују симулирани услови процеса, они треба прецизно да одражавају стварне услове производног процеса и да буду засновани на научном образложењу.

8.137. Дизајн SUS система треба да омогући одржавање интегритета током производног процеса у предвиђеним оперативним условима. Потребно је обратити пажњу на интегритет структуре компоненти за једнократну употребу када оне могу бити изложене екстремнијим условима (нпр. процесу замрзавања и одмрзавања) током рутинског производног процеса или транспорта. Ово треба да укључује проверу да интерни/унутрашњи стерилни конектори (термички и механички заптивени) остају неоштећени у овим условима.

8.138. Потребно је успоставити критеријуме прихватљивости који се примењују за SUS системе и који одговарају ризицима или критичности производа и његових процеса. Сваки део SUS система треба проверити приликом пријема, да би се утврдило да ли је израђен, испоручен и достављен у складу са одобреном спецификацијом. Неопходно је извршити визуелну проверу спољашњег паковања (нпр. изглед спољашњег картона, кесице производа), етикете и приложених докумената (нпр. сертификат о усклађености и доказ о стерилизацији), и документовати пре употребе.

8.139. Критичне операције мануелног руковања SUS системом, као што су монтажа и конекције, треба да буду предмет одговарајућих контрола и верификоване током APS симулације.

9. Амбијентални и мониторинг процеса

Опште одредбе

9.1. Програм амбијенталног мониторинга и мониторинга процеса на месту производње чини део целокупне CCS стратегије и примењује се за праћење контрола осмишљених за смањење ризика од микробиолошке и честичне контаминације. Треба напоменути да је поузданост сваког од елемената система мониторинга (живи микроорганизми, неживе честице и APS симулација), када се разматра изоловано, ограничена, и не треба да се појединачно сматрају индикаторима асепсе, односно одсуства микроорганизама у свим њиховим облицима. Када се разматрају заједно, резултати помажу у потврђивању поузданости дизајна, валидације и рада система који се прати.

9.2. Овај програм се обично састоји од следећих елемената:

- i. Амбијентални мониторинг – укупан број честица,
- ii. Амбијентални и мониторинг особља – живе честице,
- iii. Температура, релативна влажност и друге специфичне карактеристике,
- iv. Симулација асептичног процеса – APS (само за асептично произведен производ).

9.3. Информације из ових система треба да се користе за рутинско сертификавање/пуштање серије у промет и за периодичну процену током преиспитивања процеса или истраге. Ово се примењује и на терминалну стерилизацију и на асептичне процесе, међутим, критичност утицаја може да се разликује у зависности од производа и типа процеса.

Амбијентални и мониторинг процеса

9.4. Програм амбијенталног мониторинга треба да се успостави и документује. Сврха програма амбијенталног мониторинга је да:

- i. Обезбеди сигурност да чисте собе и опрема за рад у чистом простору континуирано обезбеђују окружење одговарајуће чистоће ваздуха, у складу са пројектним и регулаторним захтевима.
- ii. Ефикасно идентификује одступања од лимита амбијенталних услова која покрећу истрагу и процену ризика по квалитет производа.

Процене ризика треба да се изврше како би се успоставио овај свеобухватни програм амбијенталног мониторинга, односно одредила места узорковања, учесталост мониторинга, методе мониторинга и услови инкубације (нпр. време, температура(е), аеробни и/или анаеробни услови).

Ове процене ризика треба да буду спроведене на основу детаљног познавања: улазних параметара (инпута) процеса и финалног производа, постројења, опреме, критичности специфичних процеса и корака, релевантних операција, података рутинског мониторинга, података мониторинга добијених током квалификације и познавања типичне микробиолошке флоре изоловане из окружења.

Процена ризика треба да укључује одређивање критичних локација за мониторинг, оних локација на којима присуство микроорганизама током производног процеса може да има утицај на квалитет производа (нпр. простор А класе чистоће ваздуха, простор за асептичне процесе и простор В класе чистоће ваздуха који је директно повезан са простором А класе чистоће ваздуха). Разматрање и других података као што су студије визуелизације тока ваздуха треба укључити у процену ризика.

Ове процене ризика треба редовно да се преиспитују како би се потврдила ефикасност програма амбијенталног мониторинга на месту производње. Програм мониторинга треба размотрити у укупном контексту анализе тренда и CCS стратегије за производну локацију/место производње.

9.5. Рутински мониторинг чистих соба, опреме за рад у чистом простору и особља треба да се обавља у току свих критичних фаза производног процеса, укључујући и подешавање опреме.

9.6. Остале карактеристике као што су температура и релативна влажност треба да се контролишу у опсезима који су у складу са захтевима за производ/производни процес/особље и да подржавају одржавање дефинисаних стандарда чистоће (нпр. за А или В класу чистоће ваздуха).

9.7. Мониторинг у А класи чистоће ваздуха треба да покаже одржавање услова за асептични процес током критичних операција. Мониторинг се врши на локацијама које представљају највећи ризик за контаминацију површина стерилне опреме, контејнера за производ, затварача и производа. Одабир локација за мониторинг и оријентација и позиционирање уређаја за узорковање треба да буду оправдани и одговарајући за добијање поузданих података из критичних зона.

9.8. Методе узорковања не треба да представљају ризик за контаминацију производних операција.

9.9. За резултате мониторинга живих микроорганизама и укупног броја честица неопходно је одредити одговарајуће нивое упозорења и акционих лимита. Максимални акциони лимити за укупан број честица су наведени у Табели 5, а максимални акциони лимити за живе микроорганизме су наведени у Табели 6. Међутим, строжији акциони лимити могу се примењивати на основу праћења тренда података, природе процеса или уколико је тако одређено у оквиру CCS стратегије. Нивои упозорења за живе микроорганизме и укупан број честица утврђују се на основу резултата квалификационих тестова за чисту собу и периодично се преиспитују на основу континуираног праћења тренда података.

9.10. Нивои упозорења за А класу чистоће ваздуха (само укупан број честица), В класу чистоће ваздуха, С класу чистоће ваздуха и D класу чистоће ваздуха треба да буду одређени тако да могу да се идентификују и решавају негативни трендови

(нпр. број догађаја или појединачни догађаји који указују на погоршање амбијенталне контроле).

9.11. Процедуре мониторинга треба да дефинишу приступ праћења трендоа. Трендови треба да укључују, али нису ограничени на:

- i. Растући број одступања од акционих лимита или нивоа упозорења,
- ii. Узастопна одступања од нивоа упозорења,
- iii. Редовно, али изоловано одступање од акционих лимита које може имати заједнички узрок, (нпр. појединачна одступања која увек прате планско превентивно одржавање),
- iv. Измене у врсти и броју микробиолошке флоре и преобладајућност специфичних организама. Посебну пажњу треба посветити „опорављеним” организмима који може указивати на губитак контроле, погоршање чистоће или указује на организме које је тешко контролисати, као што микроорганизми који формирају споре и плесни.

9.12. Мониторинг чистих соба С и D класе чистоће у раду треба да се врши на основу података прикупљених током квалификације и рутинских података како би се омогућила ефикасна анализа тренда. Захтеви за нивое упозорења и акционе лимите зависе од природе операција које се обављају. Акциони лимити могу бити строжији од оних наведених у Табели 5 и Табели 6.

9.13. Уколико су акциони лимити прекорачени, оперативне процедуре треба да пропишу истрагу основног узрока, процену потенцијалног утицаја на производ (укључујући серије произведене између мониторинга и извештавања) и захтеве за корективне и превентивне мере. Уколико су нивои упозорења прекорачени, оперативне процедуре треба да пропишу процену и накнадно праћење (*follow-up*), укључујући разматрање истраге и/или корективних мера како би се избегао било какав даљи негативан утицај на амбијенталне услове.

Амбијентални мониторинг – укупан број честица

9.14. Програм мониторинга укупног броја честица треба да се успостави да би се добили подаци за процену потенцијалних ризика од контаминације и обезбедило одржавање квалификованих амбијенталних услова за стерилне операције.

9.15. Лимити за амбијентални мониторинг концентрације честица у ваздуху за сваки класификовани простор дати су у Табели 5.

Табела 5: Максимална дозвољена укупна концентрација честица за праћење

	Максимални лимити за укупан број честица	Максимални лимити за укупан број честица
--	--	--

Класа чистоће ваздуха	$\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		$\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	у мировању	у раду	у мировању	у раду
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Није унапред одређено ^(а)	29 300	Није унапред одређено ^(а)

(а) Оперативни лимити за D класу чистоће ваздуха нису унапред одређени. Произвођач треба да одреди лимите за стање „у раду” на основу процене ризика и рутинских података, уколико је применљиво.

Напомена 1: Лимити честица дати у табели за стање „у мировању” треба да се постигну након кратког периода „чишћења” дефинисаног током квалификације (вредност у смерницама је мање од 20 минута) у стању без особља, након завршетка операција (видети тачку 4.29).

Напомена 2: Повремена индикација броја макро честица, посебно $\geq 5 \mu\text{m}$, у оквиру А класе чистоће ваздуха може се сматрати лажним резултатом због електронског шума, залуталог светла, случајног губитка, итд. Међутим, узастопан или редован број ниских нивоа може указивати на могућу појаву контаминације и треба да се истражи. Такви догађаји могу указивати на пропуст система за филтрацију довода ваздуха у собу, пропуст/квар опреме, или такође може поуздано да указује на лошу праксу током подешавања и рутинског рада машине.

9.16. Праћење честица за А класу чистоће ваздуха треба вршити током целог трајања критичног процеса, укључујући и инсталирање/склапање опреме.

9.17. Простор А класе чистоће ваздуха треба континуирано пратити (за честице $\geq 0,5$ и $\geq 5 \mu\text{m}$), и са одговарајућом брзином тока узорка (најмање 28 литара (1ft³) у минути) како би све интервенције, пролазни догађаји и било какав пропуст система били забележени. Систем треба често да буде у корелацији са сваким појединачним резултатом узорка, са нивоима упозорења и акционим лимитима, и са таквом учесталашћу узорковања да се свако потенцијално одступање може идентификовати блааговремено и на њега благовремено одговорити/реаговати. Аларми треба да се активирају уколико су нивои упозорења прекорачени. Процедуре треба да дефинишу мере које је потребно предузети као одговор на аларме, укључујући разматрање додатног микробиолошког мониторинга.

9.18. Препоручује се да се сличан систем користи за простор В класе чистоће ваздуха, иако се учесталост узорковања може смањити. Мониторинг простора В класе чистоће ваздуха треба вршити са таквом учесталашћу и одговарајућом величином узорка да програм бележи свако повећање нивоа контаминације и

пропуст система. Уколико су нивои упозорења прекорачени, аларми треба да се активирају.

9.19. При одабиру система мониторинга треба да се узме у обзир сваки ризик који потиче од материјала који се користе у производној операцији (нпр. они који укључују живе организме, прашкасте производе или радиофармацевтике) и који могу довести до биолошких, хемијских или радијационих опасности.

9.20. У случају присуства контаминаната пореклом из процеса који се обавља и који могу потенцијално да оштете бројач честица или који представљају опасност (нпр. живи организми, прашкасти производи и опасности од зрачења), учесталост и стратегија која се примењују треба да буду такви да обезбеде класификацију амбијенталних услова простора пре и после излагања ризику. Неопходно је размотрити учесталији мониторинг живих микроорганизама како би се обезбедио свеобухватни мониторинг процеса. Такође, мониторинг треба да се врши и током симулираних операција. Такве операције треба обављати у одговарајућим интервалима. Приступ треба да буде дефинисан у CCS стратегији.

9.21. Величина узорака за мониторинг који су узети помоћу аутоматизованих система обично је резултат функције брзине узорковања тим системом. Није неопходно да запремина узорка буде иста као она која се користи за формалну класификацију чистих соба и опреме за рад у чистој соби. Запремине узорака за мониторинг треба да буду оправдане/образложене.

Амбијентални и мониторинг особља – живи микроорганизми

9.22. Када се обављају асептичне операције, микробиолошки мониторинг треба да се спроводи често применом комбинације метода као што су таложне плоче, волуметријско узорковање ваздуха, узорковање са рукавица, одеће и површина (нпр. брисеви и контактне плоче). Коришћени метод узорковања треба да буде оправдан у оквиру CCS стратегије и треба да се покаже да нема штетан утицај на моделе тока ваздуха у простору А и В класе чистоће ваздуха. Мониторинг чистих соба и површина опреме треба да се обавља на крају операције.

9.23. Мониторинг живих честица треба да се обавља у чистим собама и када се у њима не одвијају уобичајене производне операције (нпр. након дезинфекције, пре почетка производње, по завршетку процеса производње серије и након периода застоја), као и у повезаним собама које нису коришћене, како би се идентификовали потенцијални инциденти контаминације који могу утицати на контроле у чистим собама. У случају инцидента, могу се одредити додатна места узорковања као потврда ефикасности корективних мера (нпр. чишћење и дезинфекција).

9.24. Континуирани мониторинг живих микроорганизама у ваздуху у простору А класе чистоће ваздуха (нпр. узорковање ваздуха или таложне плоче) треба спроводити током целог трајања критичног процеса, укључујући монтажу опреме (асептично подешавање) и критични процес. Сличан приступ треба размотрити

за чисте собе В класе чистоће ваздуха на основу ризика од утицаја на асептични процес. Мониторинг треба да се врши на такав начин да све интервенције, пролазни догађаји и свако погоршање система буде забележено, и да се избегне сваки ризик изазван интервенцијама у оквиру операција мониторинга.

9.25. Процена ризика треба да обухвати процену места узорковања, врсте и учесталости мониторинга особља, у складу са активностима које се обављају и близином критичних простора. Мониторинг треба да укључи узорковање особља у периодичним интервалима током процеса. Узорковање особља треба да се врши на начин који неће угрозити процес. Посебну пажњу треба посветити мониторингу особља након њиховог укључивања у критичне интервенције (минимум рукавице, али може бити потребан и мониторинг делова одеће у зависности од процеса) и након сваког изласка из чисте собе В класе чистоће ваздуха (рукавице и одећа). Уколико се мониторинг рукавица врши након критичних интервенција, неопходно је заменити спољне рукавице пре наставка активности. Уколико се врши мониторинг одеће након критичних интервенција, одећу треба заменити пре наставка активности у чистој соби.

9.26. Микробиолошки мониторинг особља треба обављати у простору А и В класе чистоће ваздуха. Уколико су операције мануелне (нпр. асептична израда или пуњење), повећани ризик повећава значај микробиолошког мониторинга одеће и образлаже се у оквиру CCS стратегије.

9.27. Уколико рутински мониторинг врши особље из производње, ово треба да буде предмет редовног надзора од стране Сектора квалитета (видети тачку 8.19).

9.28. Произвођачи треба да размотре усвајање одговарајућих алтернативних мониторинг система као што су брзе методе како би се убрзала детекција проблема микробиолошке контаминације и смањио ризик за производ. Ове брзе и аутоматизоване методе микробиолошког мониторинга могу се усвојити након што се кроз валидацију докаже њихову еквивалентност или супериорност у односу на установљене методе.

9.29. Методе узорковања и опрема која се користи треба да буду у потпуности разумљиви и треба да се примењују процедуре за правилан рад и интерпретацију добијених резултата. Пропратни подаци о ефикасности опоравка применом изабраних метода узорковања треба да буду доступни.

9.30. Акциони лимити за контаминацију живим микроорганизмима приказани су у Табели 6.

Табела 6: Максимални акциони лимити за контаминацију живим микроорганизмима

Класа чистоће ваздуха	Узорак ваздуха CFU /m ³	Таложне плоче (дијаметар 90 mm) CFU /4 сата ^(a)	Контактне плоче (дијаметар 55 mm), CFU /плоча ^(b)	Отисак рукавице, укључујући 5 прстију обе руке CFU /рукавица
A	Нема раста ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Таложне плоче треба да буду изложене у простору А и В класе чистоће ваздуха током трајања операција (укључујући и подешавање опреме) и да се замене као што је захтевано након највише 4 сата (време излагања треба да буде одређено на основу валидације, укључујући студије опоравка и не треба да има никакав негативан утицај на подобност коришћене хранљиве подлоге).

– За простор С и D класе чистоће ваздуха, време (највише 4 сата) и учесталост излагања таложних плоча треба да буду засновани на управљању ризиком квалитета (QRM).

– Појединачне таложне плоче могу да буду изложене мање од 4 сата.

(b) Наведени лимити за контактне плоче примењују се на опрему, чисту собу и површине одеће у простору А и В класе чистоће ваздуха. Рутински мониторинг одеће обично није потребан за простор С и D класе чистоће ваздуха, у зависности од њихове намене.

(c) Треба напоменути да сваки раст микробиолошке контаминације у простору А класе чистоће ваздуха треба да резултира истрагом.

Напомена 1: Треба напоменути да су методе мониторинга наведене у горњој табели примери и да се друге методе могу користити под условом да испуњавају циљ да обезбеде информације током целокупног критичног процеса када производ може да буде контаминиран (нпр. асептично подешавање линије, асептични процес, пуњење и пражњење лиофилизатора).

Напомена 2: Лимити исказани у CFU примењују се у целом документу. Уколико се користе различите или нове технологије које резултате представљају на начин који не подразумева CFU, произвођач је дужан да научно оправда примењене лимите и уколико је могуће да их повеже са CFU.

9.31. Микроорганизми који су детектовани у простору А и В класе чистоће ваздуха треба да се идентификују до нивоа врсте и да се процени потенцијални утицај

таквих микроорганизама на квалитет производа (за сваку укључену серију) и укупно стање контроле. Неопходно је размотрити идентификацију микроорганизама детектованих у простору С и D класе чистоће ваздуха (на пример уколико се прекораче акциони лимити или нивои упозорења) или након изолације организама који могу указивати на губитак контроле, погоршање чистоће, или које је тешко контролисати као што су микроорганизми који формирају споре и плесни, и са довољном учесталошћу у циљу ажурног познавања типичне флоре у овим просторима.

Симулација асептичног процеса (APS) (позната и као media fill)

9.32. Периодична провера ефикасности примењених контрола за асептичне процесе треба да укључује APS, коришћењем стерилне хранљиве подлоге и/или сурогата уместо производа. APS не треба сматрати примарним начином за валидацију асептичног процеса или аспеката асептичног процеса. Ефикасност асептичног процеса треба одредити кроз дизајн процеса, поштовање фармацеутског система квалитета и контроле процеса, обуке и евалуацију података мониторинга. Одабир одговарајуће хранљиве подлоге и/или сурогата треба да се врши на основу способности хранљиве подлоге и/или сурогата да имитирају физичке карактеристике производа за које је процењено да представљају ризик за стерилност производа током асептичног процеса. Када фазе процеса могу индиректно утицати на одрживост било које унесене микробиолошке контаминације, (нпр. асептично произведени получврсти производи, прашкови, чврсти материјали, микросфере, липозоми и друге формулације у којима се производ хлади или загрева или лиофилизује), неопходно је успоставити алтернативне поступке који приказују операције на најближи могући начин. Уколико се у деловима APS користе сурогат материјали, као што су пуфери, сурогат материјал не треба да инхибира раст било какве потенцијалне контаминације.

9.33. APS треба да на најближи могући начин имитира рутински асептични производни процес и да укључује све критичне производне кораке, посебно следеће:

- i. APS треба да процени све асептичне операције које се спроводе након циклуса стерилизације и деконтаминације материјала који се користе у процесу до тачке затпања контејнера.
- ii. За формулације које не могу да се филтрирају, неопходно је проценити све додатне асептичне кораке.
- iii. Уколико се асептична производња врши у инертној атмосфери, у симулацији процеса инертни гас треба да буде замењен ваздухом осим у случају када је предвиђена анаеробна симулација.

iv. У процесима који захтевају додавање стерилних прашкова треба користити прихватљив сурогат материјал у истим контејнерима као што су они који се користе у процесу који се процењује.

v. Неопходно је избегавати засебне симулације појединачних операција (нпр. процеси који укључују сушење, мешање, млевење и поделу стерилног прашка). Свака примена појединачних симулација треба да буде подржана документованим образложењем и да обезбеди да појединачне симулације збирно и даље у потпуности покривају цео процес.

vi. Поступак симулације процеса за лиофилизиране производе треба да укључује цео ланац асептичног производног процеса укључујући пуњење производа, пренос, пуњење лиофилизатора, репрезентативно трајање задржавања у комори, пражњење лиофилизатора и затапање/заптиварање контејнера са производом, под одређеним, документованим и оправданим условима који представљају „најгори случај” оперативних параметара.

vii. Симулација процеса лиофилизације треба да опонаша све аспекте процеса, осим оних који могу утицати на одрживост или опоравак контаминаната. На пример, неопходно је избегавати кључање или стварно замрзавање раствора. Фактори који се разматрају при одређивању APS дизајна укључују, уколико је применљиво:

- Употребу ваздуха за разбијање вакуума уместо азота или других процесних гасова.
- Симулацију максималног интервала од стерилизације лиофилизатора до његове употребе.
- Симулацију максималног временског периода између филтрације и лиофилизације.
- Квантитативне аспекте „најгорег случаја” ситуација, нпр. пуњење највећег броја таци, симулација најдуже трајања пуњења лиофилизатора када је комора отворена ка окружењу.

9.34. APS треба да узме у обзир различите асептичне манипулације и интервенције за које се зна да се одвијају током нормалне производње, као и „најгори случај” ситуација, и да узме у обзир следеће:

- i. Инхерентне (предвиђене) и корективне интервенције репрезентативне за рутински процес треба да се спроводе на такав начин и онолико често колико се спроводе током рутинског асептичног процеса.
- ii. Укључивање и учесталост интервенција током APS треба да буду засновани на процењеним ризицима за стерилност производа.

9.35. APS не треба да се користи за оправдавање поступака који представљају непотребне ризике контаминације.

9.36. Приликом израде APS плана, треба узети у обзир следеће:

- i. Идентификацију услова „најгорег случаја” који покривају релевантне варијабле, као што су величина контејнера и брзина линије, и њихов утицај на процес. Исход процене треба да оправда изабране варијабле.
- ii. Одређивање репрезентативних величина комбинација контејнера/затварача које ће се користити за валидацију. Груписање (bracketing) или матрични приступ може да се размотри за валидацију исте конфигурације контејнера/затварача за различите производе при чему је еквиваленција процеса научно оправдана.
- iii. Максимално дозвољено време стајања (holding time) за стерилне производе и опрему изложену током асептичног процеса.
- iv. Запремина пуњења по контејнеру, која треба да буде довољна да обезбеди да медијум буде у контакту са свим површинама опреме и компоненти које могу директно контаминирати стерилни производ. Запремина пуњења треба да обезбеди довољно празног простора изнад садржаја напуњеног контејнера, за подршку потенцијалном расту микроорганизама и да обезбеди да се замућење може детектовати током провере.
- v. Захтев за замену ваздухом било ког инертног гаса који се користи у рутинском асептичном производном процесу осим уколико није предвиђена анаеробна симулација. У овим ситуацијама неопходно је размотрити укључивање повремених анаеробних симулација у оквиру укупне стратегије валидације (видети тачку 9.33 подтачку iii).
- vi. Изабране хранљиве подлоге треба да буду способне да обезбеде раст одређених група поредбених микроорганизама како је описано у релевантној фармакопеји и одговарајућих репрезентативних локалних изолата.
- vii. Метод детекције микробиолошке контаминације треба да буде научно оправдан како би се обезбедило да контаминација буде поуздано идентификована.
- viii. Време трајања симулације процеса треба да буде довољно дуго да тестира процес, оператере који врше интервенције, промене смена и способност окружења у коме се врши процес да обезбеди одговарајуће услове за производњу стерилног производа.
- ix. Уколико је рад код произвођача организован у различитим или продуженим сменама, APS симулација треба да буде осмишљена тако да обухвати факторе специфичне за ове смене за које се процењује да представљају ризик за стерилност производа, на пример максимално време трајања током којег оператер може бити присутан у чистој соби.

x. Симулацију уобичајених прекида асептичне производње током којих долази до застоја процеса (нпр. промене смена, допуњавање посуда за дозирање, увођење додатне опреме).

xi. Спровођење амбијенталног мониторинга на начин како је потребно за рутинску производњу, спроводи се и током целог трајања симулације процеса.

xii. У случају кампањске производње, као што је примена технологија баријера (Barrier Technologies) или производња стерилних активних супстанци, неопходно је осмислити и спровести симулацију процеса којом се симулирају ризици повезани са почетком и завршетком кампање и доказати да трајање кампање не представља никакав ризик.

xiii. Спровођење „APS за завршетак производње или кампању” може се користити као додатно обезбеђење или у сврху истраге; међутим, ова примена треба да буде оправдана у CCS и не треба да буде замена за рутинску APS симулацију. Уколико се примењује, треба доказати да било који резидуални производ не утиче негативно на опоравак од било које потенцијалне микробиолошке контаминације.

9.37. За стерилне активне супстанце, величина серије треба да буде довољно велика да симулира рутинску операцију, најгори случај операција интервенције и да покрије све површине које могу доћи у контакт са стерилним производом. Додатно, сви симулирани материјали (сурогати или хранљиве подлоге) треба да буду подвргнути микробиолошкој процени. Материјали за симулацију треба да буду довољни за одговарајућу процену процеса који се симулира и не треба да угрозе опоравак микроорганизама.

9.38. APS треба да се спроводи као део иницијалне валидације са најмање три узастопна задовољавајућа симулациона теста која покривају све радне смене у којима се асептични процес може одвијати, као и након било какве значајне измене оперативних пракси, погона, услуга или опреме за које се процењује да имају утицај на обезбеђење стерилности производа (нпр. измена HVAC система, опреме, процеса, броја смена и броја особља, затварање главног погона). APS (периодична ревалидација) се обично понавља два пута годишње (приближно сваких шест месеци) за сваки асептични процес, сваку линију за пуњење и сваку смену. Сваки оператер треба да учествује у најмање једној успешној APS годишње. Неопходно је размотрити спровођење APS након последње серије пре планског стајања, пре дугих периода неактивности или пре стављања линије ван употребе (престанка рада), или измештања линије.

9.39. У случају када се примењују манулене операције (нпр. асептично мешање или пуњење), сваки тип контејнера, затварач контејнера и опрема треба да буду иницијално валидирани са сваким оператером који учествује у најмање 3 узастопне успешне APS, и ревалидирани у једној APS приближно на сваких 6

месеци за сваког оператера. Величина серије за APS треба да симулира ону која се користи у рутинском асептичном производном процесу.

9.40. Број произведених јединица (напуњених) за APS треба да буде довољан да ефикасно симулира све активности које су репрезентативне за асептични производни процес. Оправдање за број јединица које ће се напунити треба да буде јасно образложено у CCS стратегији. Обично, се пуни најмање 5000 до 10000 јединица. За мале серије (нпр. оне мање од 5000 јединица), број контејнера за APS треба да буде најмање једнак величини производне серије.

9.41. Напуњене APS јединице треба промућкати, завртети или окренути пре инкубације како би се обезбедио контакт медијума са свим унутрашњим површинама контејнера. Све целовите јединице из APS симулације треба да буду инкубирани и процењени, укључујући и јединице са козметичким дефектима или оне које су прошле недеструктивне инпроцесне контролне провере. Уколико се јединице одбаце током симулације процеса и не буду инкубирани, оне треба да буду упоредиве са јединицама које се одбацују током рутинског пуњења, и само уколико производни СОП-ови јасно наводе ове јединице морају да буду уклоњене под истим околностима (тј. врста интервенције; локација линије; одређени број уклоњених јединица). Ни у ком случају не треба уклонити више јединица током media fill интервенције него што би било уклоњено током рутинске производње. Примери могу укључивати оне јединице које се морају одбацити током рутинске производње након поступка подешавања или након одређене врсте интервенције. Да би се процес у потпуности разумео и ризици контаминације проценили током асептичног подешавања или обавезних рашчишћавања линија, ове јединице би обично требале да буду одвојено инкубирани и не би нужно требале да буду укључене у критеријуме прихватљивости за APS.

9.42. Уколико процеси укључују материјале који долазе у контакт са површинама које су у контакту са производом али се затим одбацују (нпр. испирак/супстанце које могу да мигрирају из амбалаже – leachables), неопходно је симулирати одбачени материјал са хранљивом подлогом и инкубирати као део APS симулације, осим уколико се јасно докаже да овај поступак уклањања отпада нема утицај на стерилност производа.

9.43. Напуњене APS јединице треба да буду инкубирани у прозирном контејнеру како би се обезбедила визуелна детекција раста микроорганизама. Уколико контејнер са производом није прозиран (нпр. ћилибарно стакло, непрозрачна пластика), прозирни контејнери идентичне конфигурације могу да се користе као помоћ у детекцији контаминације. Уколико не може да се обезбеди прозирни контејнер идентичне конфигурације, неопходно је успоставити и валидирати одговарајућу методу за детекцију раста микроорганизама. Микроорганизми изоловани из контаминираних јединица треба да буду идентификовани до нивоа врсте, уколико је изводљиво, да би се помогло у одређивању могућег извора контаминанта.

9.44. Напуњене APS јединице треба да буду инкубирани без непотребног одлагања како би се постигао најбољи могући опоравак од потенцијалне контаминације. Избор услова и трајање инкубације треба да буду научно оправдани и валидирани како би се обезбедио одговарајући ниво осетљивости детекције микробиолошке контаминације.

9.45. По завршетку инкубације:

i. Преглед напуњених APS јединица треба да обавља особље које је адекватно обучено и квалификовано за детекцију микробиолошке контаминације. Преглед треба спроводити у условима који олакшавају идентификацију било какве микробиолошке контаминације.

ii. Узорци напуњених јединица треба да буду подвргнути позитивној контроли засејавањем са одговарајућим опсегом поредбених организама и одговарајућим репрезентативним локалним изолатима.

9.46. Циљ треба да буде нулти раст. У случају када је и једна јединица контаминирана, APS симулација је неуспешна и неопходно је предузети следеће мере:

i. Истрагу ради утврђивања највероватнијег основног узрока.

ii. Утврђивање и спровођење одговарајућих корективних мера.

iii. Како би се показало да је процес враћен у стање под контролом, неопходно је спровести довољан број успешних, узастопних, поновљених APS симулација (обично најмање 3).

iv. Хитан преглед свих релевантних записа који се односе на асептичну производњу од последње успешне APS симулације.

a) Исход прегледа записа треба да укључи процену ризика од потенцијалних нарушавања стерилности произведених серија од последње успешне APS симулације.

b) Све остале произведене серије које нису пуштене у промет треба да буду укључене у обим истраге. Одлука у вези са статусом њиховог пуштања у промет треба да узме у обзир исход истраге.

v. Сви производи који су произведени на линији након неуспешне симулације процеса треба да буду стављени у карантин до успешног решавања неуспешне симулације процеса.

vi. Уколико истрага основног узрока укаже да је неуспех био повезан са активностима оператера, неопходно је предузети мере за ограничавање активности оператера, све до спровођења реобуке и реквалификације.

vii. Производња треба да се настави само након завршетка успешне ревалидације.

9.47. Све APS симулације треба да буду у потпуности документоване и да укључују усаглашавање броја произведених јединица (нпр. напуњене, инкубиране и неинкубиране јединице). Образложење за напуњене јединице које нису инкубиране треба да буде садржано у документацији. Све интервенције током APS симулације треба да буду евидентирани, укључујући време почетка и завршетка сваке интервенције и особу која је учествовала у интервенцији. Сви подаци о микробиолошком мониторингу, као и други подаци о испитивањима треба да буду евидентирани у запису/документацији о APS серији.

9.48. Спровођење APS симулације треба прекинути само у околностима када писане процедуре захтевају да поступање са комерцијалним серијама буде идентично. Истрага у таквим случајевима треба да буде документована.

9.49. Асептични процес требало би да буде подвргнут понављању иницијалне валидације уколико:

i. Одређени асептични се процес није обављао дуже време.

ii. Постоји измена у процесу, опреми, процедурама или амбијенталним условима које могу потенцијално да утичу на асептични процес или услед додавања нових контејнера за производе или комбинација затварача и контејнера.

10. Контрола квалитета (QC)

10.1. Неопходно је да буде на располагању особље са одговарајућом обуком и искуством у микробиологији, обезбеђењу стерилности и познавању процеса које ће пружити подршку производним активностима, режиму амбијенталног мониторинга и било којој истрази у којој се процењује утицај микробиолошки повезаних догађаја на безбедност стерилног производа.

10.2. Спецификације за полазне материјале, компоненте и производе треба да садрже захтеве за микробиолошке, честичне и лимите ендотоксина/пирогена, када је потреба за овим указана мониторингом и/или CCS стратегијом.

10.3. Испитивање претходног биолошког оптерећења треба да се изврши на свим серијама, како оним које су произведене асептичним поступком, тако и код терминално стерилисаних производа, а резултати се разматрају у оквиру финалног прегледа документације о производњи серије. Неопходно је да постоје дефинисани лимити за претходно биолошко оптерећење непосредно пре завршног филтера за стерилизацију или процеса терминалне стерилизације, који су у вези са ефикасношћу методе која се користи. Узорци треба да буду узети тако да буду репрезентативни за сценарио најгорег случаја (нпр. на крају времена стајања (hold time)). Када су постављени „претерани” параметри стерилизације (overkill) за производе који се стерилишу на крају процеса, претходно биолошко оптерећење треба да се прати у одговарајућим, дефинисаним интервалима.

10.4. За производе за које је одобрено параметарско пуштање серије у промет, неопходно је да се успостави пратећи програм мониторинга претходног биолошког оптерећења пре стерилизације за напуњени производ пре покретања циклуса стерилизације и да се изврши испитивање биолошког оптерећења за све серије. Места узорковања напуњених јединица пре стерилизације треба да буду засноване на сценарију најгорег случаја и да буду репрезентативне за серију. Сваки организам детектован током испитивања претходног биолошког оптерећења треба буде идентификован и да се утврди његов утицај на ефикасност одређеног процеса стерилизације. Уколико је потребно, треба спровести мониторинг нивоа ендотоксина/пирогена.

10.5. Тест стерилности који се врши на готовом производу треба посматрати само као последњу у низу контролних мера помоћу којих се обезбеђује стерилност. Не може се користити за обезбеђење стерилности производа који не испуњава своје параметре дизајна, процедуралне или валидацијске параметре. Тест треба да буде валидиран за конкретан производ.

10.6. Тест стерилности треба да се врши у асептичним условима. Узорци узети за тестирање стерилности треба да буду репрезентативни за целу серију, али посебно треба да укључују узорке узете из делова серије за које се сматра да су највише изложени ризику контаминације, нпр.:

i. За производе који су пуњени асептично, узорци треба да укључују контејнере напуњене на почетку и на крају серије. Узимање додатних узорака, нпр. након критичних интервенција треба размотрити на основу ризика.

ii. За производе који су термички стерилисани у својим финалним контејнерима, узети узорци треба да буду репрезентативни за локације најгорег случаја (нпр. потенцијално најхладнији или део који се најспорије загрева за свако пуњење стерилизатора).

iii. За лиофилизоване производе, узорци се узимају из различитих терета (пуњења) лиофилизације.

Напомена: Уколико производни процес резултира под-серијама (нпр. за терминално стерилисане производе), неопходно је узети узорке за испитивање стерилности из сваке под-серије и извршити тест стерилности за сваку под-серију. У овим случајевима неопходно је размотрити и вршење одвојених испитивања и за друга испитивања готових производа.

10.7. За неке производе можда неће бити могуће да се резултат теста стерилности добије пре пуштања серије у промет јер је рок трајања тих производа прекратак да би се сачекао завршетак теста стерилности. У овим случајевима, треба проценити и документовати додатна разматрања у погледу дизајна процеса и додатног мониторинга и/или алтернативних метода испитивања који су потребни за ублажавање идентификованих ризика.

10.8. Било који поступак (нпр. испарење водоник пероксида (VHP), ултраљубичасто светло (UV)) који се пре тестирања користи за деконтаминацију спољашњих површина узорка за тест стерилности, не треба негативно да утиче на осетљивост методе испитивања или поузданост узорка.

10.9. Контрола квалитета хранљивих подлога које се користе за тестирање производа требало би да буде испитана пре употребе у складу са одговарајућом фармакопејом. Хранљиве подлоге које се користе за амбијентални мониторинг и APS треба да буду испитане на подстицање раста (growth promotion) пре употребе, применом научно оправданих и одређених група референтних микроорганизама и укључујући одговарајуће репрезентативне локалне изолате. Испитивање контроле квалитета хранљивих подлога обично обавља крајњи корисник. Свако ослањање на тестирање од стране уговорне лабораторије или испитивање хранљивих подлога од стране добављача треба да буде оправдано, и у овом случају, уз детаљно разматрање услова транспорта и испоруке.

10.10. Подаци из амбијенталног мониторинга и подаци о трендовима за класификоване просторе треба да се прегледају у оквиру поступка сертификавања/пуштања серије производа у промет. Неопходно је да постоје писане процедуре које описују мере које је потребно предузети уколико се утврди да су подаци амбијенталног мониторинга ван тренда (OOT) или да одступају од утврђених лимита. Подаци амбијенталног мониторинга за производе са кратким роком трајања можда неће бити доступни за време њихове производње; у ком случају, усклађеност треба да укључује преглед најновијих доступних података. Произвођачи ових производа треба да размотре примену брзих/алтернативних метода.

10.11. Уколико се брзе и аутоматизоване микробиолошке методе користе за опште производне сврхе, ове методе треба да буду валидиране за релевантне производе или процесе.

Речник

Акциони лимит – Установљена релевантна мера (нпр. лимити за микроорганизме или честице у ваздуху) који, када се прекорачи, треба да покрене одговарајућу истрагу и корективне мере на основу истраге.

Асепса/асептичност – Стање контроле које се постиже коришћењем асептичног радног простора и обављањем активности на начин који спречава микробиолошку контаминацију изложеног стерилног производа.

Асептична припрема/процес – Руковање стерилним производом, контејнерима и/или уређајима у контролисаном окружењу у коме је довод ваздуха, материјали и особље регулисано како би се спречила контаминација микроорганизама, ендотоксинима/пирогенима и честицама.

Баријера – Физичко одвајање која пружа асептичну заштиту простора у коме се врши процес (обично А класе чистоће ваздуха), одвајањем од окружења. Ови системи често делимично или у потпуности користе технологије баријера (Bargier Technologies) које су познате као RABS или изолатори.

Биолошка деконтаминација – Процес елиминације биолошког оптерећења живим микроорганизмима употребом спороцидних хемијских средстава.

Биолошки индикатори (BI) – Популација микроорганизама засејаних на одговарајућу подлогу (нпр. раствор, контејнер или затварач) који се поставља унутар стерилизатора или пуњења стерилизатора или на местима у простору/просторији, како би физичким или хемијским процесом одредила ефикасност циклуса стерилизације или дезинфекције. Индикаторски микроорганизам се бира и валидира на основу његове отпорности на дати процес. Улазна D-вредност серије, број микроорганизама и микробиолошки квалитет дефинишу квалитет BI.

Време постизања равнотеже – Период који протекне између постизања температуре стерилизације на референтној тачки мерења и постизања температуре стерилизације у свим тачкама у оквиру терета (пуњења) стерилизатора.

Глава/сонда за изокинетичко узорковање – Глава за узорковање пројектована тако да омета ваздух у најмањој могућој мери тако да у млазницу улазе исте честице које би се нашле у простору и да млазница не постоји (тј. услов за узорковање у коме је средња брзина ваздуха који улази у уводник сонде за узорковање скоро идентична (± 20 одсто) средњој брзини тока ваздуха на том месту).

D-вредност – Вредност параметра стерилизације (трајање или апсорбована доза) која је потребна за смањење броја живих организама на 10 одсто од првобитног броја.

Деконтаминација – Целокупан процес уклањања или смањења свих контаминаната (хемикалија, отпада, резидуа/остатака или микроорганизама) из простора, са предмета или особе. Метода деконтаминације која се користи (нпр. чишћење, дезинфекција, стерилизација) треба да буде изабрана и валидирана тако да се постигне ниво чистоће који одговара намеравању употреби деконтаминираних предмета. Видети дефиницију за биолошку деконтаминацију.

Депирогенизација – Процес осмишљен да уклони или инактивира пирогени материјал (нпр. ендотоксин) до одређене минималне количине.

Дезинфекција – Процес којим се постиже смањење броја микроорганизама иреверзибилним деловањем производа на њихову структуру или метаболизам, до нивоа који се сматра одговарајућим за дефинисану сврху.

Ендотоксин – Пирогени производ (тј. липополисахарид) присутан у зиду ћелије Грам негативних бактерија. Ендотоксин може, код пацијената који примају ињекције, довести до реакција које се рангирају од грознице до смрти.

Extractables – Хемијске компоненте које, када су изложене одговарајућем растварачу у екстремним условима, мигрирају са површине процесне опреме у производ или материјал који се обрађује.

Затворени систем – Систем у коме производ није изложен амбијенталним условима окружења. Ово се може постићи, на пример, употребом контејнера за производе у балку (као што су резервоари или вреће) који су међусобно повезани цевима или цевоводом као систем, а када се користе за стерилне производе, цео систем се стерилише након повезивања. Примери за ово могу да укључују (али нису ограничени на) системе за вишекратну употребу великих размера као што су они који се користе у производњи активних супстанци или системе врећа за једнократну употребу и разводника као што су они који се користе у производњи биолошких производа. Затворени системи се не отварају до завршетка операције. Употреба термина „затворени системи” у овом Анексу не односи се на системе као што су RABS или системи изолатора.

Z-вредност – Температурна разлика која доводи до 10-струке измене D-вредности биолошких индикатора.

Издувавање-пуњење-затапање (Blow-Fill-Seal – BFS) – Технологија којом се контејнери формирају од термопластичног гранулата, пуне производом, а затим затапају у континуираном, интегрисаном, аутоматизованом процесу. Два најчешћа типа BFS машине су тип „шатла” (Shuttle) (са сечењем паризона) и ротациони тип (затворени паризон).

Инхерентна (предвиђена) интервенција – Интервенција која је саставни део асептичног процеса и потребна је за подешавање, рутинску операцију и/или мониторинг (нпр. асептична монтажа, допуна контејнера, амбијентално узорковање). Инхерентне интервенције су неопходне за спровођење асептичног процеса у складу са процедуром или радним упутством.

Интерни (унутрашњи) стерилни конектор – Уређај који смањује ризик од контаминације током процеса конектовања; ово може бити механичко или фузионо затапање.

Изолатор – Затворен простор који може да буде подвргнут поновљивој унутрашњој биолошкој деконтаминацији, са интерним/унутрашњим радним простором који испуњава услове А класе чистоће ваздуха, који пружа бескомпромисну, континуирану изолацију своје унутрашњости од спољашњег окружења (нпр. околни ваздух чисте себе и особље). Постоје две главне врсте изолатора:

- i. Затворени изолаторски системи искључују спољашњу контаминацију унутрашњости изолатора трансфером материјала преко асептичне конекције са помоћном опремом, а не коришћењем отвора у окружењу. Затворени системи остају заптивени током операција.
- ii. Отворени изолаторски системи су дизајнирани тако да омогуће континуирано или полу-континуирано уношење и/или изношење материјала током операција кроз један или више отвора. Отвори су пројектовани (нпр. коришћењем континуираног надпритиска) тако да искључују унос спољашњих контаминаната у изолатор.

Испитивање интегритета филтра – Тест којим се потврђује да је филтер (за производ, за гас или HVAC филтер) задржао своја својства задржавања и није оштећен током руковања, инсталације или обраде.

Једносмерни ток ваздуха – Ток ваздуха који се креће у једном смеру на робустан и уједначен начин, и довољном брзином за репродуцибилно уклањање честица из критичног простора у коме се врши процес или тестирање.

Јединица са једносмерним током ваздуха (UDAF) – Ламинар који се снабдева филтрираним ваздухом једносмерног тока (раније називан ламинар или LAF).

Јединица која формира колонију (CFU) – Микробиолошки термин који описује једну детектабилну колонију која потиче од једног или више микроорганизама. Јединице које формирају колоније обично се исказују као CFU/ml за узорке течности, CFU/m³ за узорак ваздуха, и CFU по узорку за узорке који се узимају помоћу чврсте хранљиве подлоге као што су таложне или контактне плоче.

Кампањска производња – Производња низа серија истог производа у континуитету у датом временском периоду уз стриктно поштовање утврђених и валидираних контролних мера.

Класификован простор – Простор који садржи одређени број чистих соба (видети дефиницију за чисте собе).

Класификација чисте собе – Метода процене нивоа чистоће ваздуха у односу на спецификацију за чисту собу или опрему за рад у чистом простору мерењем укупне концентрације честица.

Квалификација облачења – Програм који утврђује, иницијално и повремено, способност појединца да обуче комплетну одећу.

Квалификација чисте собе – Метода процене нивоа усклађености класификоване чисте собе или опреме за рад у чистом простору са њеном наменом.

Контаминација – Нежељено уношење нечистоћа микробиолошке природе (количина и врста микроорганизама, пироген) или страних честица у или на: полазни материјал, међупроизвод, активну супстанцу или лек, током процеса

производње, узорковања, паковања или поновног паковања, складиштења или транспорта, које могу негативно утицати на квалитет производа.

Корективна интервенција – Интервенција која се спроводи ради кориговања или прилагођавања асептичног процеса током његовог извршења. Она не мора да се спроводи одређеном учесталости у рутинском асептичном поступку. Примери укључују рашчишћавање заглављених компоненти, заустављање цурења, подешавање сензора и замену делова опреме.

Критичне површине – Површине које могу доћи у директан контакт или директно утицати на стерилни производ или његове контејнере или затвараче. Критичне површине се стерилишу пре почетка производне операције, а стерилност се одржава током поступка.

Критична зона – Место у простору у коме се врши асептичан процес где су производ и критичне површине изложене амбијенталним условима окружења.

Критична интервенција – Интервенција (корективна или очекивана/уобичајена) у критичној зони.

Leachables – Хемијске компоненте које мигрирају у производе са површине процесне опреме које долазе у контакт са производом или контејнера, под уобичајеним условима употребе и/или чувања.

Лиофилизација – Физичко-хемијски поступак сушења којим се, из водених и неводених система, уклањају растварачи сублимацијом првенствено да би се постигла стабилност производа или материјала. Лиофилизација је синоним за термин сушење замрзавањем.

Локални изолати – Релевантни репрезентативни микроорганизми на локацији који се често идентификују амбијенталним мониторингом у класификованим зонама/просторима, посебно у просторима А и В класе чистоће ваздуха, мониторингом особља или позитивним резултатима теста стерилности.

Мануелни асептични процес – Асептични поступак у коме оператер врши мануелно мешање, пуњење, стављање и/или затварање отвореног контејнера са стерилним производом.

Мртав угао – Дужина нециркуларне цеви (у којој течност може остати статична) која је већа од 3 унутрашња пречника цеви.

„Најгори случај” – Скуп услова који обухвата процесне лимите и околности, укључујући оне у оквиру стандардних оперативних процедура, који представљају највећу шансу за неуспех процеса или производа (у поређењу са идеалним условима). Овакви услови имају највећи потенцијал, али не морају увек да доведу до неуспеха производа или процеса.

Ниво упозорења – Установљена релевантна мера (нпр. нивои микроорганизама или честица у ваздуху) која даје рано упозорење на потенцијално одступање од

уобичајених оперативних услова и валидираног стања, што не мора нужно да представља основу за корективне мере, али покреће одговарајућу контролу и праћење ради решавања потенцијалног проблема. Нивои упозорења утврђују се на основу рутинских и квалификационих трендова резултата и периодично се преиспитују. Ниво упозорења може да се заснива на неколико параметара укључујући нежељене трендове, појединачна одступања у односу на постављени лимит и понављајуће догађаје.

Оператер – Свака особа која учествује у процесним операцијама, укључујући подешавање линије, пуњење, одржавање, или друго особље повезано са производним активностима.

Паризон – Полимерна „цев“ коју BFS машина истискује, из које се формирају контејнери.

Пацијент – Човек или животиња укључујући учеснике у клиничком испитивању.

Пироген – Супстанца која изазива фебрилну реакцију код пацијената који примају ињекције;

Полазни материјал (сировина) – Било која супстанца намењена за употребу у производњи стерилног производа, укључујући оне који не морају да улазе у састав финалног производа.

„Претерани“ параметри стерилизације (overkill) – Поступак који је довољан да обезбеди смањење микроорганизама не мање од $12 \log_{10}$ са минималном D- вредношћу од 1 минуте.

Претходно биолошко оптерећење (Bioburden) – Укупан број микроорганизама повезаних са: особљем, амбијенталним условима (ваздух и површине), опремом, паковањем производа, полазним материјалима (укључујући воду), инпроцесним материјалима или готовим производима.

Престанак рада – Када се процес, опрема или чиста соба стављају ван употребе и више се неће користити.

„Прва класа чистоће ваздуха“ – Израз се односи се на филтрирани ваздух чији ток није прекинут пре контакта са изложеним производом и површинама које су у контакту са производом, са могућношћу додавања контаминације у ваздух пре него што доспе до критичне зоне.

Пропусник – Затворени простор са вратима која се међусобно закључавају, пројектован да одржава контролу ваздушног притиска између суседних просторија (обично различите класе чистоће ваздуха). Намена пропусника је да спречи унос честица и контаминацију микроорганизмима из простора ниже класе чистоће ваздуха.

Симулација асептичног процеса (APS) – Симулација целокупног асептичног производног процеса у циљу потврђивања способности процеса да обезбеђује

стерилност производа. Укључује све асептичне операције повезане са рутинском производњом, нпр.: монтажу опреме, припрему/израду формулације, процесе пуњења, лиофилизацију и затпање, по потреби.

Систем/прикључак (порт) за брзи трансфер (RTP) – Систем који се користи за трансфер предмета у RABS или изолаторе који минимизира ризик за критичну зону. Пример би могао да буде контејнер за брзи трансфер са алфа/бета портом.

Систем баријера за ограничавање приступа (RABS) – Систем који обезбеђује затворено, али не потпуно заптивено окружење које испуњава дефинисане услове квалитета ваздуха (за асептичан процес у простору А класе чистоће ваздуха), и користи чврсти зид и интегрисане рукавице за одвајање унутрашњости система од окружења чисте собе. За дезинфекцију и деконтаминацију унутрашњих површина RABS користи се спороцидно средство. Оператери користе рукавице, комбинезоне, RTP и друге интегрисане трансферне портове за манипулацију или трансфер материјала у унутрашњост RABS. У зависности од дизајна, врата се ретко отварају и то само под строго унапред дефинисаним условима.

Систем за воду – Систем за производњу/пречишћавање, чување и дистрибуцију воде, обично усклађен са специфичном фармакопејском класом чистоће (нпр. пречишћена вода и вода за ињекције (WFI)).

Системи за једнократну употребу (SUS) – Системи у којима се компоненте које долазе у контакт са производом користе само једном за замену опреме за вишекратну употребу као што су трансферни водови од нерђајућег челика или контејнери за производ у балку. SUS системи у овом документу су они системи који се користе у поступцима производње стерилних производа и обично се састоје од компоненти за једнократну употребу као што су вреће, филтери, цеви, конектори, боце за чување и сензори.

Снабдевање ваздухом А класе чистоће – Ваздух који пролази кроз филтер који је квалификован као способан да произведе квалитет ваздуха А класе чистоће, али где не постоји захтев за континуирано праћење укупног броја честица или испуњавање одрживих лимита за мониторинг простора А класе чистоће ваздуха. Посебно се користи за заштиту бочица затворених затварачем код којих капица још није заптивена.

Спороцидно средство – Средство које уништава споре бактерија и гљивица када се користи у довољној концентрацији за одређено контактено време. Очекује се да ће уништити све вегетативне микроорганизме.

Стерилни производ – За потребе ових смерница, стерилни производ се односи на један или више стерилисаних елемената изложених асептичним условима и који на крају чине стерилну активну супстанцу или стерилни готов производ. Ови елементи укључују контејнере, затвараче и компоненте готовог лека, односно, производ који постаје стерилан поступком терминалне стерилизације.

Стратегија контроле контаминације (CCS) – Планирани сет контрола за микроорганизме, ендотоксине/пирогене и честице, које проистичу из тренутног разумевања производа и процеса, и обезбеђују перформансе процеса и квалитет производа. Ове контроле могу укључивати параметре и атрибуте који се односе на активну супстанцу, помоћну супстанцу и материјале и компоненте лека, услове рада погона и опреме, инпроцесне контроле, спецификације готовог производа и повезане методе и учесталост мониторинга и контрола.

Тест задржавања бактерија – Овај тест се спроводи ради потврђивања да филтер може да уклони бактерије из гаса или течности. Тест се обично врши коришћењем стандардног организма, као што је *Brevundimonas diminuta* у минималној концентрацији од 10⁷ CFU/cm².

Терминална термичка обрада након асептичног поступка – Терминални влажни термички поступак који се користи након асептичног процеса који доказано пружа ниво обезбеђења стерилности (SAL) ≤10⁻⁶, али у коме захтеви за стерилизацију паром (на примјер, F0≥8 мин) нису испуњени. Ово може бити корисно за уништавање вируса који не могу да се уклоне филтрацијом.

Терминална стерилизација – Примена леталног средства или услова стерилизације на производ у његовом финалном контејнеру како би се постигао унапред одређени ниво обезбеђења стерилности (SAL) од 10⁻⁶ или већи (нпр. теоретска вероватноћа постојања једног живог микроорганизма на или у стерилисаној јединици једнака је или мања од 1 x 10⁻⁶ (један у милион)).

Трансферна комора – Синоним за пропусник (видети дефиницију за пропусник), али обично мање величине.

Турбулентан ток ваздуха – Ваздух чији ток није једносмеран. Турбулентан ваздух у чистим собама користи се за испирање чисте собе ублажавањем мешовитог тока и за одржавање ваздуха прихватљивог квалитета.

Филтер за стерилизацију – Филтер који, након одговарајуће валидације, уклања дефинисани број микроорганизма из течности или гаса за производњу стерилног ефлуента. Величина отвора ових филтера обично је једнака или мања од 0,22 μm.

Формирање-пуњење-затапање (Form-Fill-Seal – FFS) – Аутоматизован процес пуњења који се обично користи за терминално стерилисане производе, у току којег се формира примарни контејнер од континуиране равне уролане фолије за паковање, док се формирани контејнер истовремено пуни производом а напуњени контејнери затапају у континуираном поступку. FFS процеси могу да користе систем једне мреже (једна равна ролна фолије омотана око себе за формирање шупљине) или систем двоструке мреже (две равне ролне фолије спојене за формирање шупљину), често уз помоћ вакуумских калупа или гасова под притиском. Формирана шупљина се пуни, затапа и сече на делове. Фолије се

обично састоје од полимерног материјала, фолије обложене полимером или другог одговарајућег материјала.

HEPA филтер – Филтер високе ефикасности за честице у ваздуху са спецификацијом у складу са релевантним међународним стандардом.

Чист простор – Простор са дефинисаним стандардима честичне и микробиолошке контаминације који обично садржи неколико повезаних чистих соба.

Чиста соба – Соба која је конструисана, која се одржава и контролише тако да се спречи честична и микробиолошка контаминација лекова. Таква соба је класификована и континуирано испуњава одговарајући ниво чистоће ваздуха.

Чишћење – Поступак уклањања контаминације, нпр. резидуа производа или резидуа дезинфицијенса.

АНЕКС 2 ПРОИЗВОДЊА БИОЛОШКИХ АКТИВНИХ СУПСТАНЦИ И ЛЕКОВА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ

Подручје примене

Методе које се користе у производњи биолошких активних супстанци и биолошких лекова који се користе у хуманој медицини представљају критичан фактор за припрему одговарајуће регулаторне контроле. Биолошке активне супстанце и лекови највећим делом могу да се дефинишу на основу принципа њихове производње. Овај анекс даје смернице за све активне супстанце и лекове који се дефинишу као биолошки, осим за лекове за напредну терапију (*Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs*), како је дефинисано у члану 1(1) Уредбе (ЕЗ) бр. 1394/2007¹. ATMPs нису обухваћени овим анексом. Произвођачи ATMPs треба да се позивају на Смернице Добре произвођачке праксе специфичне за лекове за напредну терапију из члана 5. горе цитиране Уредбе.

Овај анекс је подељен у два основна дела:

а) Део А садржи додатне смернице за производњу биолошких активних супстанци и лекова, од контроле извора семена (*seed lot*) и банке ћелија до завршних активности, односно финализације и тестирања.

б) Део Б садржи додатне смернице за одређене типове биолошких активних супстанци и лекова.

Заједно са још неколико анекса, овај анекс даје смернице које допуњавају Први и Други Део Смернице Добре произвођачке праксе. Два аспекта су важна за област примене овог анекса:

а) фаза производње – за биолошке активне супстанце до фазе непосредно пре њихове стерилизације – примарно се примењује Други Део Смерница, док су

упутства за даље кораке у производњи биолошких лекова покривена Првим Делом Смерница.

б) врста производа – овај анекс даје смернице за читав низ лекова који су дефинисани као биолошки, осим за АТМРс.

Ова два аспекта су приказана у табели 1. Треба напоменути да је ова табела само илустративна и да не приказује прецизан обим овог анекса. Такође, треба узети у обзир да се, у складу са одговарајућом табелом у Другом Делу Смернице, ниво захтева Добре произвођачке праксе повећава од раних ка каснијим фазама производње биолошких активних супстанци, али се увек треба придржавати принципа Добре произвођачке праксе. Укључивање неких раних фаза производње у оквиру овог анекса не значи да ће те фазе да буду предмет рутинске инспекције надлежних органа.

Антибиотици нису дефинисани као биолошки лекови, међутим, када се у њиховој производњи примењују фазе биолошке производње, у том случају могу да се користе смернице овог анекса. Смернице за лекове добијене из фракционисане крви или плазме хуманог порекла дате су у Анексу 14, а за нетрансгене биљне лекове у Анексу 7.

У неким случајевима се на полазне материјале примењују други прописи:

а) За ткива и ћелије које се користе за индустријску производњу лекова: примењује се Директива 2004/23/ЕК за успостављање стандарда за квалитет и безбедност за донирање, набавку, тестирање, производњу, чување, складиштење и дистрибуцију хуманог ткива и ћелија, док се Директива 2006/17/ЕК примењује само на донирање, набавку и тестирање хуманог ткива и ћелија. Таква ткива и ћелије могу да производе активне супстанце за неке врсте биолошких лекова који су у оквиру области примене овог анекса, када се примењује Добра произвођачка пракса и други прописи за лекове.

б) Када се крв или компоненте крви користе као полазни материјал за производњу лекова, Директива 2002/98/ЕК прописује стандарде квалитета и безбедности за прикупљање, тестирање, производњу, складиштење и дистрибуцију крви и компонената крви хуманог порекла, као и измене и допуне Директиве 2001/83/ЕК и остале директиве које прописују техничке захтеве² за селекцију давалаца и прикупљање и тестирање крви и компонената крви.

1 Уредба (ЕЗ) бр. 1394/2007 од 13. новембра 2007. о лековима за напредну терапију, као и измене и допуне Директиве (ЕК) 2001/83/ЕС и Уредбе (ЕК) бр. 726/2004

2 Директива 2004/33/ЕК од 22. марта 2004. за имплементацију Директиве 2002/98/ЕК Европског парламента и Савета у вези са одређеним техничким захтевима за крв и компоненте крви и Смернице добре праксе за установе које су

овлашћене за прикупљање крви, као што је наведено у Директиви 2016/1214, која мења Директиву 2005/62/ЕК

Такође, производња и контрола генетски модификованих организама мора да буде у складу са националним прописима. У складу са Директивом 2009/41/ЕК успостављају се и одржавају изолација и одговарајуће заштитне мере у објектима у којима се рукује генетски модификованим микроорганизмима. За успостављање и одржавање одговарајућег нивоа биолошке безбедности (*Biological Safety Level*) примењују се национални прописи који не треба да буду у супротности са захтевима Добре произвођачке праксе.

тип и порекло материјала	примери производа	примена анекса на производне кораке је осенчена			
1. животињског или биљног порекла: не-трансгени	хепарини, инсулин, ензими, протеини, екстракти алергена, имуносеруми	сакупљање биљака, органа, животињског материјала или флуида ³	сечење, мешање и/или иницијални процес	изоловање и пурификација	формулација, пуњење
2. вирус или бактерија/ ферментација/ ћелијска култура	вирусне или бактеријске вакцине, ензими, протеини	успостављање и одржавање <i>MCB</i> ⁴ , <i>WCB</i> , <i>MVS</i> , <i>WVS</i>	ћелијска култура и/или ферментација	инактивација где је применљиво, изоловање и пурификација	формулација, пуњење
3. биотехнологија – ферментација / ћелијска култура	рекомбинантни производи, <i>MAb</i> , алергени, вакцине,	успостављање и одржавање <i>MCB</i> , <i>WCB</i> , <i>MSL</i> , <i>WSL</i>	ћелијска култура и/или ферментација	изоловање, пурификација, модификација	формулација, пуњење
4. животињског порекла:	рекомбинантни протеини	главна (master) или радна трансгена	сакупљање, сечење, мешање и/или	изоловање, пурификација	формулација, пуњење

трансгени		банка	иницијалн и процес	модифика ција	
5. биљног порекла: трансгени	рекомбинан тни протеини, вакцине, алергени	главна или радна трансгена банка	гајење, берба ⁵	иницијалн а екстракциј а, изоловање, пурификац ија и модифика ција	формулац ија, пуњење
6. хуманог порекла	ензими добијени из урина, хормони	сакупљање флуида ⁶	мешање и/или иницијалн и процес	изоловање и пурификац ија	формулац ија, пуњење
7. хуманог порекла	производи ћелијских тквива	донирање, набавка и тестирање полазног тквива/ћел ија ⁷	Иницијалн и процес производ ње, изоловање и пурифика ција	изоловање ћелија, пурификац ија култура, комбинова ње са нећелијски м компонент ама	формулац ија, комбинова ње, пуњење

повећање захтева GMP



3 видети одељак Б1 за област на коју се примењују стандарди Добре
произвођачке праксе

4 видети део „Систем извора семена и систем банке ћелија” за област на коју се
примењују стандарди Добре произвођачке праксе

5 НМРС „Смернице добре пољопривредне и праксе у сакупљању” –
ЕМЕА/НМРС/246816/2005 може да се примењује на гајење, бербу и иницијалне
процесе на месту бербе

6 примењују се принципи Добре произвођачке праксе, видети текст објашњења у „Подручје примене”

7 хумана ткива и ћелије морају да буду у складу са директивом 2004/23/ЕК и имплементираним директивама у тим фазама

Принцип

Производња биолошких активних супстанци и лекова обухвата одређена специфична разматрања која су условљена природом ових производа и процесима производње. Начин на који се биолошки лекови производе, контролишу и примењују, захтева примену посебних мера предострожности.

За разлику од конвенционалних лекова који се производе употребом хемијских и физичких метода код којих је могућ висок ниво доследности, производња биолошких активних супстанци и лекова подразумева употребу биолошких процеса и материјала, као што су култивација ћелија или екстракција материјала из живих организама. Ове биолошке процесе може да карактерише својеврсна променљивост, тако да опсег и природа узгред насталих производа (нус производа) варирају. Из тог разлога су принципи Управљања ризиком квалитета (QRM) од посебног значаја за ову врсту производа и треба да се користе за успостављање контролне стратегије у свим фазама производње, како би се смањили варијабилност и могућност контаминације и унакрсне контаминације.

Пошто су материјали који се користе у процесима култивације и услови производње дизајнирани тако да обезбеђују услове за раст појединих ћелија и микроорганизама, они су погодни и за развој спољашњих микробиолошких контаминаната. Осим тога, многи производи имају ограничену способност да издрже широк спектар техника пречишћавања нарочито оних за инактивацију и уклањање случајних нежељених виралних контаминаната. Дизајн процеса, опреме, објеката, помоћних система, услови за припрему и додавање пуфера и реагенса, узорковање и обука особља су кључни фактори за минимизирање појаве такве контаминације.

Спецификације производа (из монографија фармакопеја, дозволе за стављање лека у промет, или одобрења за клиничко испитивање лека), одређују да ли и у којој фази супстанце и материјали могу да имају одређени ниво претходног биолошког оптерећења (bioburden), или морају да буду стерилни. Такође, производња мора да буде у складу са другим спецификацијама одређеним у упутствима за издавање дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање (нпр. број пасажа између извора семена или банке ћелија).

За биолошки материјал који не може да се стерилише (нпр. мембранском филтрацијом), мора да се обезбеди асептичан поступак производње како би се смањило уношење контаминаната. Када постоје контаминанти, треба користити Смернице Комитета за лекове за хуману употребу (CHMP) за валидацију специфичних метода производње, нпр. уклањање или инактивација вируса.

Одговарајућа контрола и мониторинг амбијенталних услова и, када је изводљиво чишћење и стерилизација „на месту” (in-situ), заједно са употребом затворених система производње, могу значајно да смање ризик од случајне контаминације и унакрсне контаминације.

Контрола по правилу обухвата биолошке аналитичке методе које карактерише већа варијабилност од физичко хемијских испитивања. Робустан процес производње је од кључног значаја, а контрола у току процеса има значајну улогу у производњи биолошких активних супстанци и лекова.

Биолошки лекови који садрже хумано ткиво или ћелије, морају да буду у складу са Директивом 2004/23/ЕК, Директивом 2006/17/ЕК. У складу са Директивом 2006/86/ЕК и 2004/23/ЕК захтеви о следљивости, пријављивању озбиљних нежељених реакција и догађаја и одређени технички захтеви за шифрирање, производњу, чување, складиштење и дистрибуцију хуманих ткива и ћелија, сакупљање и тестирање, морају да буду у складу са одговарајућим системом квалитета чији су стандарди и спецификације дефинисане овом смерницом.

Биолошке активне супстанце и лекови морају да буду у складу са последњом верзијом „Упутства за смањење ризика од преношења трансмисивне животињске спонгиформне енцефалопатије (ТСЕ) хуманим и ветеринарским лековима”.

ДЕО А. ОПШТА УПУТСТВА

Особље

1. Особље које ради у просторима у којима се производе и контролише квалитет биолошких лекова (укључујући и запослене задужене за чишћење, одржавање или контролу квалитета) треба да прође обуку, као и периодичну поновљену обуку специфичну за процес производње, односно испитивање квалитета у складу са њиховим задужењима и одговорностима, као и обуку о посебним мерама заштите производа, особља и животне средине.
2. Здравствено стање запослених је важно за безбедност производа. Сво особље ангажовано у производњи, одржавању, контроли квалитета и бризи о животињама (укључујући и инспекцију) треба да се вакцинише одговарајућим специфичним вакцинама када је то неопходно и треба да буду подвргнути редовној здравственој контроли.
3. Запослени промењеног здравственог статуса који би могао штетно да утиче на квалитет производа, треба да се искључе из рада у производним просторима, о чему се води одговарајући запис. Производња ВСГ вакцине и туберкулинских производа треба да се ограничи на особље које се пажљиво контролише редовном провером имунолошког статуса или рендгенским снимањем плућа. Праћење здравственог стања особља треба да буде сразмерно ризику, а за ангажовање особља у активностима са опасним микроорганизмима, треба да се тражи медицински савет.

4. Када је потребно да се минимизира ризик од унакрсне контаминације, ограничавање кретања свих запослених (укључујући и особље задужено за контролу квалитета, одржавање опреме и чешћење) треба да се контролише у складу са принципима Управљања ризиком квалитета. Особље не треба да прелази из простора где постоји изложеност живим микроорганизмима, генетски модификованим организмима, токсинима или животињама у просторе где се користе други производи, инактивисани производи или различити микроорганизми. Ако прелаз није могуће избећи, мере контроле контаминације треба да буду засноване на принципима Управљања ризиком квалитета.

Просторије и опрема

5. Као део контролне стратегије, степен контроле амбијенталних услова у погледу честичне и микробиолошке контаминације просторија за производњу треба да буде примерен активној супстанци, међупроизводима и готовом производу и одговарајућој фази производног процеса, при чему треба да се води рачуна о нивоу контаминације полазних материјала и ризику у односу на готов производ. Када је то одређено у оквиру Управљања ризиком квалитета, у програм мониторинга амбијенталних услова треба да се укључе и методе за детекцију присуства специфичних микроорганизама (организам домаћина (host), гљивице, плесни, анаероби и др.).

6. Производни и складишни простор, процеси и класификација простора треба да буду дизајнирани тако да се спречи спољња контаминација. Иако је вероватно да ће доћи до контаминације током процеса ферментације и култивације ћелија, прихватљивије је спречавање контаминације него њена детекција и уклањање. У случају када није обезбеђен затворени систем производње, због чега је производ непосредно изложен амбијенталним условима (нпр. приликом додавања компоненти, хранљиве подлоге, пуфера, гасова, треба да се примене контролне мере, укључујући техничку контролу и мониторинг амбијенталних услова у складу са принципима Управљања квалитетом ризика. Принципи Управљања квалитетом ризика треба да узму у обзир принципе и смернице одговарајућих делова Анекса 1⁸ Смернице Добре произвођачке праксе, приликом планирања одговарајућих класа чистоће у оквиру простора за производњу, као и одговарајућих контрола.

7. Када се у производњи користе живи микроорганизми који могу да опстану у производном простору, треба да се користе наменски производни простори. Такође, за производњу патогених микроорганизама треба да се обезбеди наменски производни простор са одговарајућом биолошком безбедношћу (нпр. ниво биолошке безбедности (*biosafety*): 3 или 4).

8. Производња више производа у истом објекту је прихватљива само ако су, као део ефикасне контролне стратегије за

8 иако се Анекс 1 односи на производњу стерилних лекова, у овом случају не постоји намера да се захтева производња стерилних производа у фази када је ниско претходно биолошко оптерећење прихватљиво и одобрено. На Анекс 1 се упућује из разлога што је то једина ЕУ смерница Добре произвођачке праксе у којој су дате смернице за класификацију производних простора укључујући оне ниже класе чистоће (класа D и C).

спречавање унакрсне контаминације, предузете следеће наведене или еквивалентне мере (у зависности од врсте производа):

- а) Познавање основних карактеристика свих ћелија, микроорганизама и било којих других споредних агенаса (нпр. патогеност, детектабилност, отпорност, подложност инактивацији) у истом објекту.
- б) У случају када се производи већи број мањих серија производа од различитог полазног материјала, приликом разматрања прихватљивости истовремене производње у планирању одговарајуће контролне стратегије треба да се узму у обзир фактори као што су здравствени статус даваоца и ризик од потпуног губитка производа.
- ц) Спречавање преноса живих микроорганизама или спора у друге просторе или опрему утврђивањем свих потенцијалних путева контаминације, употребом прибора за једнократну употребу, као и применом затворених система производње.
- д) Предузимање контролних мера за уклањање микроорганизама и спора пре узастопне производње више производа, а које обухватају и систем за грејање, вентилацију и хлађење ваздуха (*HVAC*). Чишћење и деконтаминација микроорганизама и спора треба да буду валидирани.
- е) У случају микроорганизама који имају способност да опстану у производном простору, током производње као и после чишћења и деконтаминације, у околним просторима се примењују методе за мониторинг амбијенталних услова специфичне за микроорганизме који се производе. У просторима у којима се рукује живим и/или спонгиформним микроорганизмима треба да се обрати пажња на ризике у вези са употребом опреме за мониторинг амбијенталних услова (нпр. бројач честица у ваздуху).
- ф) Производи, производна и помоћна опрема (нпр. опрема за калибрацију и валидацију) и делови који се расклапају, треба да се уносе и износе из производног простора на такав начин да се спречи контаминација других простора, производа и различитих фаза производа (нпр. да се спречи контаминација инактивисаних или токсодних производа неинактивисаним производима).
- г) кампањска производња.

9. Приликом разматрања потребе да се у оквиру истог објекта обезбеде наменске просторије за завршне операције производње⁹, осим наведеног у тачки 8. овог одељка, треба да се узму у обзир и специфичне потребе биолошког лека и карактеристике других производа, укључујући и лекова који нису биолошки. Друге контролне мере у завршним операцијама укључују потребу додавања специфичних активности, контролу брзине мешања, контролу времена трајања и температуре, контролу излагања светлости и контаминантима и поступак чишћења у случају проливања.

10. Мере и процедуре неопходне за изолацију (нпр. за околину и безбедност оператера) не треба да буду у супротности са мерама за заштиту квалитета производа.

11. Уређаји за филтрацију ваздуха треба да буду специфични за одређену зону и да буду дизајнирани, конструисани и одржавани тако да се минимизира ризик од унакрне контаминације између различитих производних зона. Треба да се, у складу са принципима Управљања ризиком квалитета, размотри употреба система за филтрацију ваздуха без рецикулације.

12. За производњу стерилних производа треба да се користе просторије/простори у надпритиску, док је у циљу изолације неопходно обезбедити негативан притисак у посебним зонама у којима постоји изложеност патогенима. Кад се простори под негативним притиском или сигурносни кабинети користе за асептичан поступак производње производа који су ризични (нпр. патогени), они треба да буду окружени зонама одговарајуће класе чистоће које су у надпритиску. Ове каскаде притисака треба да буду јасно дефинисане и да се континуирано прате одговарајућим алармним системом упозоравања.

13. Опрема која се користи у току руковања живим микроорганизмима и ћелијама, укључујући и опрему за узорковање, треба да буде дизајнирана тако да се спречи контаминација током употребе.

14. Примарна изолација треба да буде дизајнирана и периодично тестирана тако да се спречи излазак биолошких агенаса у непосредно окружење.

9 формулација, пуњење и паковање

15. Кад год је могуће морају да се користе системи за „чишћење и стерилизацију на месту“ („*clean in place*” и „*sterilisation in place*”). Вентили на судовима за ферментацију треба да буду такви да могу да се потпуно стерилишу воденом паром.

16. Филтери за ваздух треба да буду хидрофобни и валидирани за прописани рок употребе, и да се испитивање интегритета ових филтера врши у одговарајућим временским интервалима одређеним у складу са принципима Управљања ризиком квалитета.

17. Системи за одвод морају да буду тако дизајнирани да отпадни материјали могу ефективно да се неутралишу или деконтаминирају у циљу минимизације ризика. Да би се минимизирао ризик од контаминације спољашње средине отпадним материјалом биохазардне природе, системи за одвод морају да одговарају захтевима националних прописа.

18. Због варијабилности биолошких производа или процеса производње, релевантни/критични материјали (као што су хранљиве подлоге и пуфери) треба да се мере или одмеравају током производног процеса. У тим случајевима, мале залихе ових материјала могу да се чувају у производном простору током временског периода одређеног на основу дефинисаних критеријума као што су трајање производње једне серије или кампање.

Животиње

19. За производњу многих биолошких производа употребљава се широк спектар животињских врста. У односу на порекло оне могу да се поделе у две велике групе:

а) живе животиње, стада, јата: на пример за полио вакцину (мајмуни), за имуносеруме против змијског отрова и тетануса (коњи, овце и козе), за алергене (мачке), за вакцину против беснила (кунићи, мишеви и хрчци), за трансгене производе (козе, говеда).

б) ткива и ћелије добијени од мртвих животиња и из кланица: на пример кланице као извор ензима, антикоагуланаса и хормона (овце и свиње).

Животиње могу да се користе и при испитивању квалитета, како за генеричка испитивања као што је нпр. испитивање пирогености, тако и за специфична испитивања активности, нпр. вакцина против великог кашља (мишеви), испитивање присуства пирогена (кунићи), VCG вакцина (заморци).

20. Осим усаглашености са прописима за TSE и други случајни нежељени агенси који изазивају забринутост (зоонозе, болести изворних животиња) треба да се прате и евидентирају у складу са утврђеним здравственим програмом. Ови програми се успостављају на основу савета специјалиста. Случајеви појаве болести код изворних/донорских животиња треба да се истраже у смислу подобности и погодности наставка коришћења тих животиња (за производњу, као извор полазног материјала, за контролу квалитета и испитивање безбедности) и те одлуке морају да буду документоване. Треба да се успостави процедура следљивости (look-back) за информације потребне за процес доношења одлуке о континуираној прикладности биолошке активне супстанце или лека који су произведени од полазних материјала животињског порекла. Овај процес доношења одлуке може да обухвата и ретестирање референтних узорака из претходно сакупљеног материјала од исте донаторске животиње како би се утврдила последња негативна донација. Податак о времену прекида употребе терапијских агенаса за лечење донорских животиња мора да се документује и

користи за доношење одлуке о искључењу ових животиња из програма на одређени временски период.

21. Посебно треба да се води рачуна да се спречи, као и да се прати појава инфекција донорских животиња. Мере треба да обухвате набавку, објекте, газдинства, процедуре биолошке сигурности, режиме тестирања, контролу простирке за животиње и хране. Ово је од посебног значаја за животиње без специфичних патогена (SPF) када морају да буду испуњени захтеви монографија фармакопеја. За остале категорије животиња треба да се дефинише праћење здравственог стања и простора за смештај животиња (нпр. здрава стада или крда).

22. За производе који се производе од трансгених животиња, треба да се одржава следљивост у стварању трансгених животиња од изворних животиња.

23. Треба узети у обзир Директиву 2010/63/ЕУ о заштити животиња које се користе у експерименталне и научне сврхе. Простор за смештај животиња које се користе за производњу и контролу биолошких активних супстанци и лекова треба да буде одвојен од простора за производњу и контролу.

24. За различите животињске врсте кључни критеријуми треба да се дефинишу, прате и бележе. У кључне критеријуме спадају старосна доб, тежина и здравствени статус животиња.

25. Систем обележавања треба да се успостави за животиње, биолошке агенсе и тестове у циљу спречавања ризика од забуне, као и у циљу контроле свих утврђених опасности.

Документација

26. За полазне материјале може да буде потребна и додатна документација о извору, пореклу, ланцима снабдевања, односно дистрибуције, поступцима производње, методама испитивања које се примењују, како би се обезбедио одговарајући ниво контроле квалитета укључујући и микробиолошку контролу.

27. За неке врсте производа потребно је дефинисати материјале који чине серију, нарочито ћелија. У случајевима аутологно добијених производа и производа добијених од одговарајућег даваоца, произведени производ се сматра серијом.

28. Када се користе ћелије или ткива људских даваоца, неопходна је потпуна следљивост од полазних материјала, укључујући све супстанце које долазе у контакт са ћелијама или ткивима, до потврде пријема производа на месту употребе, уз поштовање приватности појединаца и заштите њихових медицинских података. Записи о следљивости морају да се чувају 30 година након истека рока употребе лека. Посебна пажња треба да се посвети одржавању следљивости лекова за посебне намене као што су ћелије одговарајућег даваоца. Директива 2002/98/ЕК и Директива 2005/61/ЕК која допуњава Директиву 2002/98/ЕК у погледу захтева следљивости и пријављивања озбиљних

нежељених реакција и догађаја, примењују се на компоненте крви када се оне користе као полазни материјал за производњу лекова.

Производња

29. С обзиром на велику варијабилност биолошких активних супстанци и лекова, кораци који се предузимају за повећање робусности процеса у циљу смањења варијабилности и повећање поновљивости у различитим фазама животног циклуса лека, као што је дизајн процеса, треба да се преиспитају у прегледу квалитета производа.

30. Пошто су услови култивације, хранљиве подлоге и реагенси дизајнирани тако да повећавају раст ћелија или микроорганизама, обично у аксеничном стању, нарочита пажња треба да се посвети контролној стратегији како би се обезбедили снажни кораци за спречавање или смањење појаве нежељеног биолошког оптерећења (bioburden), као и насталих метаболита и ендотоксина. У случају лекова за напредну терапију на бази ћелија, који се обично производе у малим серијама, ризик од унакрсне контаминације између ћелијских препарата различитих даваоца чији се здравствени статус разликује, треба да се контролише у складу са дефинисаном процедуром и захтевима.

Полазни материјали

31. Извор, порекло и погодност биолошких и других полазних материјала (нпр. криопротектанти, хранитељске ћелије, реагенси, микробиолошке подлоге, пуфери, серуми, ензими, цитокини, фактори раста), треба да буду јасно дефинисани. У случају када неопходна тестирања трају дуго, може да се одобри употреба полазних материјала пре него што се добију резултати тих тестирања, под условом да је ризик од коришћења материјала потенцијално неодговарајућег квалитета и потенцијални утицај на друге серије процењен у складу са Управљањем ризиком квалитета. У таквим случајевима, услов за пуштање у промет готовог производа јесу задовољавајући резултати тих тестирања. Идентификација свих полазних материјала треба да буде у складу са захтевима који одговарају одређеној фази производње. Детаљније смернице за биолошке лекове дате су у Првом Делу и Анексу 8, а за биолошке активне супстанце у Другом Делу Смернице.

32. Мора да се процени ризик од контаминације полазних материјала у ланцу снабдевања, а посебно у односу на TSE. Мора да се обрати пажња на материјале који долазе у директан контакт са производном опремом и производом (као што су хранљиве подлоге које се користе у media fill тесту и лубриканси).

33. С обзиром да су ризици од контаминације и последице на производ исти без обзира на фазу производње, успостављање контролне стратегије у циљу заштите производа и припреме раствора, пуфера и других додатака, треба да се заснива на принципима и смерницама садржаним у одговарајућим деловима Анекса 1. У случајевима када завршна, односно терминална стерилизација није могућа и када

је ограничена могућност уклањања микробиолошких нус производа, нарочито за производе на бази ћелија, од изузетног значаја је контрола квалитета полазних материјала и асептичног поступка производње. Када је носилац дозволе за стављање лека у промет или носилац одобрења за клиничко испитивање одредио дозвољену врсту и степен претходног биолошког оптерећења (bioburden) код активне супстанце, контролна стратегија треба да буде усмерена на начин одржавања постигнутог степена претходног биолошког оптерећења (bioburden) у оквиру дефинисаних лимита.

34. Када се захтева стерилизација полазних материјала, она треба да се изврши топлотом кад год је то могуће. Када је неопходно, и друге одговарајуће методе стерилизације могу да се користе за инактивацију биолошких материјала (нпр. метода зрачењем и филтрацијом).

35. За смањење претходног биолошког оптерећења (bioburden), код набавке живих ткива и ћелија могу да буду неопходне друге мере, као што је употреба антибиотика у раним фазама производње. Употреба антибиотка треба да се избегне, али када је доказано да је њихова употреба неопходна, они треба да се уклоне у фази процеса производње коју је одредио носилац дозволе за стављање лека у промет или носилац одобрења за клиничко испитивање.

36. За хумана ткива и ћелије који се користе као полазни материјал за производњу биолошких лекова, неопходно је да се обезбеди следеће:

а) Њихова набавка, донирање и тестирање у ЕУ је уређено Директивом 2004/23/ЕК¹⁰. Места њихове набавке у ЕУ морају да имају одговарајуће дозволе националних надлежних органа, што мора да се потврди у складу са процедуром одобравања/квалификације добављача полазних материјала.

б) Када се та хумана ткива и ћелије увозе из трећих земаља они морају да задовољавају стандарде квалитета и безбедности који су еквивалентни стандардима ЕУ датим у Директиви 2004/23/ЕК. Захтеви у погледу следљивости и пријављивања озбиљних нежељених реакција и догађаја дати су Директиви 2006/86/ЕК.

ц) Када је потребно, обрада ћелија и ткива који се користе као полазни материјали за производњу биолошких лекова, врши се у банци ткива. За ове производне кораке, који су дефинисани директивом 2004/23/ЕК, одговорно је именовано Одговорно лице у банци ћелија, односно ткива.

д) Пре испоруке произвођачу лекова, Одговорно лице у банци одобрава ткива и ћелије, након чега се примењују уобичајене контроле квалитета полазног материјала за производњу лекова. Резултати тестирања свих ћелија и ткива извршених у банци ћелија/ткива, морају да буду доступни произвођачу лекова. Ови подаци су неопходни за доношење одлука о изолацији и складиштењу. У случају када производња лека мора да започне пре него што су у банци ћелија/ткива доступни резултати тестирања, ћелије и ткива могу да се испоруче

произвођачу под условом да су обезбеђене мере за спречавање унакрсне контаминације.

е) Начин транспорта/превоза ћелија и ткива до места производње лекова мора да буде дефинисан уговором између уговорних страна. Произвођач лекова треба да располаже доказима да су прописани услови одржавани током складиштења и транспорта.

ф) Треба да се обезбеди наставак испуњавања захтева у погледу следљивости који су успостављени у банци ћелија/ткива, укључујући и податке о материјалима који долазе у контакт са ћелијама и ткивима.

г) Треба да постоји уговор закључен између уговорних страна (нпр. произвођача, банке ткива, спонзора, носиоца дозволе за стављање лека у промет) којим су дефинисане одговорности сваке стране, укључујући и Одговорног лица у банци ћелија/ткива и Квалификованог лица одговорног за пуштање серије лека у промет.

10за донирање, набавку и тестирање ћелија добијених из крви, такође је прихватљива усаглашеност са Директивом 2002/98.

38. Када се за производњу користе хумане или животињске ћелије, треба да се успоставе одговарајуће мере контроле порекла, тестирања, складиштења и транспорта, укључујући и контролу усаглашености са Директивом 2004/23.

Систем извора семена (seed lot) и систем банке ћелија

39. Да би се спречила нежељена одступања особина која могу да произађу из поновљених субкултура или вишеструких генерација, производња биолошких супстанци и лекова добијених из микробиолошких култура, ћелијских култура или размножавањем у ембрионима и животињама, треба да се заснива на систему главних (*master*) и радних извора семена, односно банке ћелија.

40. Број генерација (дуплирања, пасажа) између извора семена или банке ћелија, биолошке активне супстанце и готовог производа треба да буде у складу са спецификацијама, односно документацијом достављеном за добијање дозволе за стављање лека у промет, односно за добјање одобрења за клиничко испитивање.

41. У оквиру управљања животним циклусом лека, успостављање извора семена и банке ћелија, укључујући и њихове главне (*master*) и радне генерације, треба да се врши под условима који су доказано одговарајући. Припремање извора семена и банке ћелија треба да се врши у одговарајуће контролисаној средини, како би се они заштитили, као и особље које рукује са њима. У поступку припремања извора семена и банке ћелија, не треба истовремено да се рукује неким другим живим или инфективним материјалом (нпр. вирусима, ћелијским линијама или ћелијским врстама) у истом простору, нити од стране истог особља. У фазама које

претходе успостављању извора семена и банке ћелија, када су применљиви само принципи Добре произвођачке праксе, треба да буде доступна документација којом се обезбеђује следљивост, између осталог и компоненти које су коришћене током развоја, а које имају потенцијални утицај на безбедност производа (нпр. реагенси биолошког порекла), и то података о пореклу и генетском развоју ако је применљиво. За вакцине се примењују захтеви монографије Европске фармакопеје 2005; 153 „Вакцине за хуману употребу”.

42. У фазама после успостављања главних (*master*) и радних банки ћелија и главних (*master*) и радних извора семена, треба да се прате процедуре карантина и одобравања за употребу. Ово подразумева адекватну карактеризацију и испитивање на присуство контаминаната. Њихова континуирана погодност за употребу треба да буде доказана на основу конзистентности карактеристика и квалитета узастопних серија лека. Подаци о стабилности и обнављању извора семена и банки ћелија треба да буду документовани, а записи да се воде на начин који омогућава прећење тренда.

43. Извори семена и банке ћелија треба да се чувају и користе на такав начин да се минимизира ризик од контаминације (нпр. чување у затвореним контејнерима у гасној фази течног азота) или замене. Код чувања различитих извора семена и/или ћелија у истом простору или опреми, примењују се контролне мере у циљу спречавања замене, као и спречавања контаминације која потиче од инфективности материјала.

45. Контејнери за чување треба да буду херметички затворени, јасно обележени и на одговарајућој температури. Мора да се води запис о попису ћелијског *stock*-а. Температура складиштења треба континуирано да се евидентира и стално да се проверава течни азот, када се он користи. Свако одступање од постављених лимита, као и предузете корективне и превентивне мере треба да се забележе.

46. Пожељно је да се ћелијски *stock*-ови раздвајају и да се чувају на различитим местима, како би се смањио ризик од потпуног губитка. Контроле на тим местима треба да обезбеде испуњење захтева наведених у претходним тачкама овог дела анекса.

47. Руковање ћелијским *stock*-овима треба да се врши у складу са истим процедурама, и да се обезбеде исти параметри услова чувања. Кад се једном изнесу из складишта, односно ван система управљања ћелијским *stock*-ом, контејнери више не треба да се враћају у складиште.

Принципи производње

48. Периодично треба да се размотре ефекти управљања изменама (контрола измена), укључујући кумулативне ефекте измена (нпр. процеса) на квалитет, безбедност и ефикасност лека.

49. Критични операциони (процесни) параметри, или други улазни параметри који утичу на квалитет производа, треба да се идентификују, валидирају и документују, као и да се докаже да могу да се одржавају у оквиру дефинисаних захтева.

50. Контролна стратегија приликом уношења компоненти и полазних материјала у производни простор треба да се заснива на принципима управљања ризиком квалитета. За асептичне процесе, уношење компоненти и полазних материјала који су термо-стабилни у чист или чист/изоливан простор, треба да се врши кроз пролазне аутоклаве или стерилизаторе са двоје врата. Компоненте и материјали који нису отпорни на топлоту се уносе кроз ваздушни пропусник са *inter-lock* системом блокирања врата, у коме се врши санитизација њихових површина у складу са дефинисаном процедуром доказане ефикасности. Прихватљиво је да се стерилизација компоненти и полазних материјала изврши на другом месту, под условом да су након стерилизације заштићени са онолико слојева омотача колико је прелазака у чист простор, као и да се уносе кроз ваздушни пропусник уз примену одговарајућих мера санитизације површина.

51. Треба да се докаже да су карактеристике промоције раста у хранљивим подлогама одговарајуће за њихову намену. Кад год је могуће хранљиве подлоге треба да се стерилишу „на месту” (*in situ*). За рутинско увођење гасова, односно додавање подлога, киселина, база или антипенећих средстава у ферменторе, кад год је то могуће треба да се користе тзв. „in-line” стерилизациони филтери који су повезани са ферментором.

52. Додавање материјала или култура у ферменторе и друге судове, као и узимање узорака, треба да се врши под пажљиво контролираним условима, како би се спречила контаминација. Када се додају материјали у ферменторе или када се врши узорковање треба да се води рачуна да су судови исправно повезани.

53. Континуирани мониторинг неких производних процеса (нпр. ферментација) може да буде потребан, у ком случају Документација о производњи серије треба да садржи те податке. Када се користи континуирана култивација посебна пажња треба да се обрати на оне захтеве испитивања квалитета који проистичу из ове врсте производње.

54. Центрифугирање и мешање производа може да доведе до стварања аеросола, због чега је неопходно изоловати ове производне операције, ради спречавања унакрсне контаминације.

55. Случајно просипање, нарочито живих организама мора брзо и безбедно да се санира. За сваки микроорганизам, или групу сродних микроорганизма треба да се обезбеде квалификоване мере деконтаминације. У случају различитих сојева једне бактеријске врсте или код врло сличних вируса, процес деконтаминације може да се валидира на репрезентативном соју, осим ако постоји разлог због кога

се верује да се они значајно разликују у погледу отпорности на средство које се користи за деконтаминацију.

56. Материјал из производње или контроле као и документа у папирној форми, који су очигледно контаминирани путем проливања или аеросола који садрже потенцијално опасан микроорганизам, морају да се дезинфикују на одговарајући начин, или да се подаци сачувају на други начин.

57. У случајевима кад се процеси инактивације или уклањања вируса изводе у току производње, треба да се предузму посебне мере предострожности којима се спречава ризик поновне контаминације третираних производа производима који нису претходно третирани.

58. Када се инактивација производа врши додавањем реагенса (нпр. микроорганизми у току производње вакцина), поступак треба да обезбеди потпуну инактивацију живог организма. Осим интензивног мешања културе и средства за инактивацију, треба да се обрати пажња на контактне површине производа које су изложене живој култури, и када је потребно да се производ пренесе у други суд.

59. За хроматографију може да се користи веома разноврсна опрема. Планирање контролне стратегије за матрице, кућишта и пратећу опрему треба да се врши у складу са принципима управљања ризиком квалитета, у случају када се они користе у кампањској производњи и када се налазе у окружењу више производа. Треба да се избегава поновно коришћење исте матрице у различитим фазама производње. Треба да се дефинишу критеријуми прихватљивости, процесни услови, методе регенерације, рок употребе, методе дезинфекције или стерилизације колоне.

60. Када се користи озрачен материјал или опрема, детаљна упутства су дата у Анексу 12 Смернице.

61. У случају када готови производи или међупроизводи представљају посебан ризик, треба да постоји систем који обезбеђује интегритет и затварање контејнера након пуњења, као и процедуре за поступање у случају цурења или изливања. У току пуњења и паковања производа треба да се одржавају услови у оквиру постављених лимита, нпр. време и/или температура.

62. Бочицама које садрже живе биолошке агенсе мора да се рукује на такав начин да се спречи контаминација других производа или контаминација радне или животне средине овим агенсима. У оквиру управљања овим ризицима треба да се узме у обзир способност ових агенаса да опстану као и њихова биолошка класификација.

63. Треба да се води рачуна приликом припреме, штампања, чувања и лепљења етикета, као и о свим специфичним информацијама о производу за одређене пацијенте, или напомени на унутрашњем или спољњем паковању

У случају када се лекови користе за аутологну примену, на спољњем паковању, или на унутрашњем паковању када не постоји спољње паковање, треба да се наведе јединствена идентификација пацијента и напомена „само за аутологну примену”.

64. Треба да се провери компатибилност етикета са ултра ниским температурама складиштења, ако се оне користе.

65. Када су након набавке доступне информације о здравственом стању давалаца (хуманог или животињског) које могу да утичу на квалитет производа, такве информације треба да се узму у обзир ради процедуре повлачења производа.

Контрола квалитета

66. Процесна контрола има већи значај за обезбеђење конзистентности квалитета биолошких активних супстанци и биолошких лекова, него што је то случај код конвенционалних лекова. Процесна контрола треба да се врши у одговарајућим фазама производње ради контроле оних услова који су важни за квалитет готовог производа.

67. Када међупроизводи могу да се складиште током дужег временског периода (више дана, недеља или дуже), приликом разматрања њихове употребе за производњу серија готовог производа треба да се узме у обзир максимално време стајања пре наставка производње, које је одређено у програму испитивања стабилности.

68. Одређене врсте ћелија (нпр. аутологне ћелије) могу да буду доступне у ограниченим количинама, и када је то одобрено у поступку издавања дозволе за стављање лека у промет, успоставља се и документује модификовано тестирање и стратегија узимања и чувања референтних узорака.

69. У случају лекова на бази ћелија, тестови стерилности треба да се спроведе на култури ћелија или банци ћелија које не садрже антибиотике, како би се обезбедио доказ одсуства бактеријске и гљивичне контаминације, као и да би се омогућила детекција организама које је тешко култивисати, када је то потребно.

70. За биолошке лекове са кратким роком употребе, а што према сврси овог анекса износи 14 дана или краће, као и када је потребно да се серија лека одобри за употребу пре завршетка свих тестова контроле квалитета готовог производа (нпр. тест стерилности), мора да се успостави одговарајућа контролна стратегија. Ова стратегија мора да се заснива на добром познавању перформанси производа и процеса и мора да се узме у обзир контрола и карактеристике полазних материјала и сировина. Посебно је значајно да писана процедура за пуштање серије лека у промет буде прецизна и детаљна, као и да дефинише одговорности запослених који врше процену података о производњи и контроли квалитета. Мора да се обезбеди стална процена ефикасности система обезбеђења

квалитета, укључујући и вођење записа на такав начин који омогућава процену тренда.

У случају када резултати тестова за готов производ не могу да буду доступни због кратког рока употребе лека, треба да се размотре алтернативне методе за добијање еквивалентних података ради иницијалног одобравања серије лека (нпр. методе брзе микробиолошке контроле). Процедура пуштања серије лека у промет може да се одвија у две или више фазе:

а) процена документације о производњи серије, резултата мониторинга амбијенталних услова (када је применљиво) која укључује услове производње, сва одступања од нормалних процедура, као и преглед доступних аналитичких података, коју врши лице одређено за обављање тих послова у поступку припреме за доношење иницијалне одлуке од стране Квалификованог лица за пуштање серије лека у промет.

б) процена коначних аналитичких резултата и других података доступних за доношење коначне одлуке од стране Квалификованог лица за пуштање серије лека у промет. Треба да се успостави процедура којом су дефинисане мере које треба да се предузму (укључујући везу са клиничким особљем), у случају добијања резултата ван спецификације. Такви догађаји треба да се у потпуности истраже, као и да се предузму и документују одговарајуће корективне и превентивне мере у циљу спречавања њиховог понављања.

ДЕО Б. СПЕЦИФИЧНА УПУТСТВА ЗА ОДРЕЂЕНЕ ТИПОВЕ ПРОИЗВОДА

Б1: ПРОИЗВОДИ ЖИВОТИЊСКОГ ПОРЕКЛА¹¹

Ова упутства се односе на животињске материјале у које спадају и материјали из кланица. Како ланци снабдевања могу да буду обимни и сложени, контрола треба да се базира на принципима управљања ризиком квалитета, као и захтевима монографија Европске фармакопеје укључујући и потребу за специфичним тестовима у одређеним фазама. Треба да се обезбеди документација која пружа податке о следљивости у ланцу снабдевања¹² и јасним одговорностима свих учесника у том ланцу и која треба да садржи довољно детаљан и ажуран дијаграм процеса.

1. За болести животиња које могу да утичу на здравље људи треба да се успостави програм мониторинга. Приликом процене фактора ризика и планирања мера за њихово смањење треба да се узму у обзир извештаји из проверених извора о националној распрострањености болести (нпр. Светска организација за здравље животиња, ОИЕ, итд.). Поред наведеног треба да се узму у обзир и информације о здрављу животиња и програмима мониторинга и контроле на националном и локалном нивоу одакле потичу животиње (нпр. фарме или кланице), као и предузете контролне мере током транспорта до кланице.

2. У случају када су животињска ткива пореклом из кланица, треба да се потврди да оне раде по стандардима који су једнаки европским. Треба да се узму у обзир и извештаји организација као што је Европска управа за ветерину (FVO) која утврђује усаглашеност регулативе трећих земаља које извозе у земље ЕУ са европском регулативом у погледу захтева за квалитет и безбедност хране, као и заштиту здравља животиња и биља.

3. Мере контроле полазног материјала и сировина на месту њиховог порекла (нпр. у кланицама) треба да садрже одговарајуће елементе Система управљања квалитетом како би се обезбедио задовољавајући ниво обучености оператера, следљивости материјала, контроле и конзистентности. Ове мере не морају да буду из европске смернице Добре произвођачке праксе, већ из других еквивалентних извора који обезбеђују еквивалентан ниво контроле.

4. Треба да се имплементирају такве мере контроле полазног материјала и сировина да се спрече интервенције које могу да утичу на квалитет материјала, или које бар обезбеђују записе о таквим активностима током производње и у ланцу снабдевања. Ови записи треба да обухвате кретање материјала од места почетног прикупљања, преко места делимичног и финалног пречишћавања, места складиштења, консолидатора и посредника. Детаљи о овим кретањима треба да се евидентирају у оквиру система следљивости, а било какво одступање треба да се документује, истражи и да се предузму одговарајуће мере.

5. Треба да се врше редовне провере (audit) добављача полазног материјала или сировина како би се потврдила усаглашеност контроле материјала у различитим фазама производње. Све запажања морају да буду истражена у складу са њиховим значајем, о чему се води потпуна документација. Такође, треба да се успоставе системи који обезбеђују спровођење ефективних корективних и превентивних мера.

11видети захтеве из монографије 0333 Европске фармакопеје

12видети Поглавље 5, Први Део Смернице Добре произвођачке праксе

Б2: АЛЕРГЕНИ

Материјали могу да се производе екстракцијом из природних извора или технологијом рекомбинантне ДНК.

1. Изворни материјал треба да се опише са довољно детаља како би се обезбедила доследност њихове набавке, нпр. уобичајено и научно име, порекло, природа, лимити контаминаната, начин прикупљања. Изворни материјали животињског порекла треба да буду пореклом од здравих животиња. Одговарајућа контрола биолошке сигурности треба да се успостави на месту колонија (нпр. гриња, животиња) које се користе за екстракцију алергена. Алергени треба да се чувају под одређеним условима да би се смањило њихово пропадање.

2. Производни кораци који укључују пред-третман, екстракцију, филтрацију, дијализу, концентрацију или лиофилизацију, треба да се детаљно опишу и валидирају.
3. Процеси модификације у производњи модификованих екстраката алергена (нпр. алергоиди, коњугати) треба да се опишу. Међупроизводи у процесу производње треба да се идентификују и опишу.
4. Смеше екстраката алергена треба да се припремају од појединачних екстраката из истог изворног материјала. Сваки појединачан екстракт треба да се третира као једна активна супстанца.

Б3: ЖИВОТИЊСКИ ИМУНОСЕРУМИ

1. Посебна пажња треба да се обрати на контролу антигена биолошког порекла, како би се обезбедио квалитет, доследност и одсуство случајних нежељених агенаса. Припрема материјала који се користи за имунизацију изворне животиње (нпр. антигена, носача хаптена, адјуванаса, стабилизатора), као и чување тог материјала до имунизације, треба да се врши у складу са писаном процедуром.
2. Имунизација, тест крварења и шема крварења ради бербе треба да буду у складу са подацима из дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање.
3. Производни услови за припрему субфрагмената антитета (нпр. Fab или F(ab)₂) или било коју даљу модификацију морају да буду у складу са валидираним и одобреним параметрима. У случају када се ензими састоје од неколико компоненти треба да се обезбеди њихова конзистентност.

Б4: ВАКЦИНЕ

1. У случају када се користе јаја, треба да се потврди здравствено стање јата од којих се добијају јаја (да ли је потврђено одсуство патогена или здрава јата).
2. Мора да се валидира интегритет контејнера у којима се чувају међупроизводи и време чувања међупроизвода до следеће фазе производње.
3. Контејнери са инактивисаним производима не треба да се отварају или узоркују у просторима који садрже живе биолошке агенсе.
4. Редослед и начин додавања активних састојака, адјуванаса и ексципијенаса приликом производње међупроизвода или готових производа мора да буде у складу са спецификацијама.
5. У случају када се за производњу или тестирање користе микроорганизми који захтевају виши ниво биолошке безбедности (нпр. сојеви пандемијске вакцине), морају да се обезбеде одговарајуће мере изолације. За овакве мере треба да се обезбеди сагласност/одобрење националних институција и одобрења треба да буду доступна као доказ.

Б5: РЕКОМБИНАНТНИ ПРОИЗВОДИ

1. Услови процеса током раста ћелија, експресије протеина и пречишћавања морају да се одржавају у оквиру валидираних параметара како би се обезбедио конзистентан производ са опсегом нечистоћа дефинисаним у оквиру способности процеса да их смањи на прихватљив ниво. У зависности од типа ћелија које се користе за производњу може да буде неопходно повећање мера које треба да се предузму како би се обезбедило одсуство вируса. За производњу која подразумева вишеструку бербу период континуиране култивације треба да буде у оквиру дефинисаних лимита.
2. Процес пречишћавања ради уклањања протеина ћелије домаћина, нуклеинских киселина, угљених хидрата, вируса и других нечистоћа треба да се врши у оквиру дефинисаних валидираних граница.

Б6: МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА

1. Моноклонска антителиа могу да се производе од хибридома мишева, хибридома људи или технологијом рекомбинантне ДНК. Треба да се успоставе контролне мере које су одговарајуће за различите изворе ћелија (укључујући хранитељске ћелије, ако се користе) и материјале који се користе за успостављање хибридома/ћелијских линија, како би се обезбедио квалитет и безбедност производа. Треба да се потврди да су безбедност и квалитет производа у оквиру одобрених лимита. Посебна пажња треба да се обрати на ослобађање од вируса. Треба напоменути да су подаци који потичу од производа добијених истом производном технологијом прихватљиви за доказивање подобности.
2. Треба да се потврди да су критеријуми које треба пратити на крају производног циклуса и за рани престанак производног циклуса, у оквиру одобрених граница.
3. Услови за производњу субфрагмената антителиа (нпр. Fab, F(ab)₂, scFv) и свако даље модификовање (нпр. радио обележавање, коњугација, хемијско повезивање) мора да буде у складу са валидираним параметрима.

Б7: ПРОИЗВОДИ ТРАНСГЕНИХ ЖИВОТИЊА

Доследност полазних материјала трансгеног порекла обично представља већи проблем него у случају не-трансгених материјала биотехнолошког порекла. Сходно томе, повећани су захтеви да се покаже потпуна конзистентност производа од серије до серије.

1. Читав низ врста може да се користи за производњу биолошких лекова, и они се могу наћи у телесним течностима (нпр. млеку) које се прикупљају и пречишћавају. Животиње треба да буду обележене на јасан и јединствен начин и треба да се обезбеди систем за чување (*backup*) података у случају губитка примарног маркера.

2. Простор за смештај и негу животиња треба да буде тако уређен да се минимизира изложеност животиња патогенима или зоогеним агенсима. Треба да се успоставе мере за заштиту спољашње средине. Треба да се успостави програм здравствене контроле и да се документују сви резултати, као и да се испита сваки инцидент и његов утицај како на даљу употребу животиње тако и на претходне серије производа. Неопходно је да се обезбеди да лекови који се користе за лечење животиња не контаминирају производ.

3. Родослов од родитељске до животиње која се употребљава у производњи мора да се документује. Пошто се трансгене ћелије изводе из једне родитељске животиње, материјали из различитих трансгених линија не треба да се мешају.

4. Услови под којима се производи прикупљају треба да буду у складу са условима дефинисаним у документацији дозволе за стављање лека у промет или одобрења за клиничко испитивање. Распоред сакупљања производа и услови под којима се животиње уклањају из производње треба да се одреде према одобреној процедури и да се одреде лимити прихватљивости.

Б8: ПРОИЗВОДИ ТРАНСГЕНИХ БИЉАКА

Доследност полазних материјала трансгеног порекла обично представља већи проблем него у случају не-трансгених материјала биотехнолошког порекла. Сходно томе, повећани су захтеви да се покаже потпуна конзистентност производа од серије до серије.

1. Осим мера наведених у у Делу А, могу да буду неопходне и додатне мере за спречавање контаминације главних (master) или радних трансгених банака страним биљним материјалом или релевантним помоћним агенсима. Треба да се прати стабилност гена у оквиру одређеног броја генерација.

2. Биљке треба да буду обележене на јасан и јединствен начин и да се у оквиру културе у дефинисаним интервалима потврде кључне карактеристике биљке, укључујући и здравствено стање, како би се обезбедила доследност приноса у оквиру једне културе.

3. Кад год је могуће, треба да се дефинишу мере безбедности за заштиту културе, као што је смањење изложености микробиолошкој контаминацији или унакрсној контаминацији несродним биљкама. Треба да се успоставе мере за спречавање контаминације материјала пестицидима или ђубривом. Треба да се успостави програм контроле и да се документују сви резултати, као и да се испита сваки инцидент и његов утицај на даљу употребу културе за производњу.

4. Треба да се одреде услови под којима се уклањају биљке из производње. Треба да се успоставе критеријуми прихватљивости за материјале (нпр. протеини домаћина) који могу да утичу на процес пречишћавања. Треба да се потврди да су резултати у оквиру лимита прихватљивости.

5. Треба да се воде записи о спољашњим условима (температура, киша) који могу да утичу на карактеристике квалитета и принос рекомбинантног протеина од сађења, преко гајења до бербе и привременог складиштења материјала.

Приликом успостављања ових критеријума треба да се узму у обзир принципи одређени у документима Комитета за биљне лекове као што су Смернице добре пољопривредне и праксе у сакупљању полазног материјала биљног порекла.

РЕЧНИК ЗА АНЕКС 2

У тексту Анекса 2 употребљени су изрази који захтевају даља објашњења. За дефиниције које већ постоје у прописима или другим изворима извршена су упућивања на њих. У том смислу, примењују се значења речи Смернице Добре произвођачке праксе, осим уколико није другачије назначено.

Адјуванс: Хемијска или биолошка супстанца која појачава имуни одговор на антиген.

Активна супстанца: Видети члан 1.(3а) Директиве 2001/83/ЕК.

Алергоид: Алергени који су хемијски модификовани тако да се умањује реактивност IgE.

Антигени: Супстанце (нпр. токсини, страни протеини, бактерије, ћелије ткива) способне да изазову специфичан имуни одговор

Антитело: Протеини које производе В лимфоцити и који се везују за специфичне антигене. Антитела могу да се поделе на 2 главна типа на основу кључних разлика у начину производње:

Банка ћелија: скуп одговарајућих контејнера, чији је садржај једнаког састава, који се чувају под дефинисаним условима. Сваки контејнер је аликвот једног ћелијског пула.

Без специфичних патогена (SPF): Животињски материјали (нпр. пилићи, ембриони или ћелијске културе) који се користе за производњу или контролу квалитета биолошких лекова који се добијају из група (нпр. јата, стада) животиња без специфичних патогена. Таква јата или стада су дефинисани као животиње које деле заједничко окружење и имају своје неговатеље који немају контакте са групама које нису SPF.

Биолошки лек: Видети 3. став тачке 3.2.1.1.б. Дела I Анекса 1. Директиве 2001/83/ЕК.

Вишенаменски погон: Погон за производњу, било у истовременом или кампањском режиму, различитих биолошких медицинских супстанци или лекова у којој опрема може или не мора бити намењена специфичној супстанци или производу.

Ген: секвенца ДНК која кодира један или више протеина.

Генетски модификовани организам (GMO). Видети члан 2(2) Директиве 2001/18/ЕК.

Главна (master) банка ћелија (МСВ): аликвот једног ћелијског пула који се обично припрема од одабраног клона ћелија под дефинисаним условима, подељен на више контејнера и који се чува под дефинисаним условима. **МСВ** се користи за добијање свих радних банки ћелија. **Главни (master) извор семена вируса – MVS** – као напред наведено, али у вези са вирусима; **Главна (master) трансгена банка** – као напред наведено, али за трансгене биљке или животиње.

Експципијенс: Видети члан 1(36) Директиве 2001/83/ЕК.

Ех-vivo: Када се процедуре спроводе на ткивима или ћелијама изван живог организма и враћају се у живи организам.

Затворени систем. Када супстанца или производ није изложен утицају непосредне околине за време производње

Зоонозе: Болести животиња које се могу пренети на људе.

In-vivo. Поступци који се спроводе у живим организмима.

Кампањска производња: Производња низа серија истог производа узастопно у оквиру одређеног временског периода уз строго придржавање прописаних мера контроле пре преласка на други производ. Производи се не производе у исто време, али могу да се производе на истој опреми.

Међупроизвод: Видети значење у речнику Смернице Добре произвођачке праксе, Други Део.

Моноклонска антитела (MAb) – популација хомогених антитела која се добија из једног клона лимфоцита или рекомбинантном технологијом и која се везује за појединачни епитоп.

Моносепса (axenic): појединачни организам из културе који није контаминиран другим организмима.

Намерно ослобађање: Видети члан 2(3) Директиве 2001/18/ЕК којом се укида Директиве Савета 90/220/ЕЕК од 12. марта 2001. године, о намерном ослобађању у околину генетски модификованих организама.

Ниво биолошке безбедности (biosafety level – BSL): испуњење одређених услова који се захтевају за безбедно руковање микроорганизмима различитих хазардних нивоа од BSL1 (најнижи степен ризика за изазивање обољења код људи) до BSL4 (највиши степен ризика за изазивање озбиљних обољења код људи, са могућим и вероватним ширењем и без доступне ефикасне профилаксе и лечења).

Носач (scaffold): носач, систем за испоруку или матрикс, који може да обезбеди структуру или омогући миграцију, везивање или транспорт ћелија и/или биоактивних молекула.

Ограничена употреба: Видети члан 2(ц) Директиве 2009/41/ЕК за све генетски модификоване организме.

Одговорна особа (RP) Особа именована у складу са чланом 17. Директиве 2004/23/ЕК.

Плазмид: Део ДНК, обично присутан у бактеријској ћелији као циркуларни део, одвојен од ћелијског хромозома; он може да буде измењен молекуларно-биолошким методама, пречишћен од бактеријске ћелије и употребљен за пренос ДНК у другу ћелију.

Полазни материјал: Видети став 4. тачке 3.2.1.1.б. Дела I Анекса 1 Директиве 2001/83/ЕК.

Поликлонска антитела – добијају се из једног броја лимфоцитних клонова који су људског или животињског порекла као одговор на епитопе већине „страних” молекула.

Полазни материјал: Видети одељак 1. и 2. тачке 3.2.1.1. Дела 1 Анекса 1 Директиве 2001/83/ЕК.

Процедура следљивости (look-back): документована процедура којом се истражује негативан утицај употребе материјала хуманог или животињског порекла у производњи биолошког лека, који није испунио захтеве за одобрење због присуства контаминирајућих агенаса или када узроци забринутости постају очигледни на изворној животињи или човеку.

Зона/Простор: Посебне просторије у оквиру објекта у коме се обавља производња једног или више производа, а које имају заједнички уређај за филтрацију ваздуха.

Претходно биолошко оптерећење (bioburden): Степен и врста нежељених микроорганизама присутних у полазним материјалима, подлози, биолошким супстанцама, међупроизводима или производима. Bioburden се сматра контаминацијом када степен и/или врста прекорачују спецификације.

Радна банка ћелија (WCB) – хомогени скуп микроорганизама или ћелија, који је уједначено подељен у више контејнера добијен из главне банке ћелија и који се чува тако да се обезбеди стабилност и за употребу у производњи. **Радни извор вируса (working virus seed – WVS)** – као напред наведено, али у вези са вирусима, **радна трансгенска банка** – као напред наведено, али за трансгене биљке или животиње.

Соматске ћелије: ћелије, изузев репродуктивних ћелија, од којих се састоји тело човека или животиње. Ове ћелије могу бити аутологне (од пацијента), алогене (од

другог људског организма) или ксеногене (од животиња) соматске живе ћелије које су обрађене или измењене *ex vivo*, да би се примениле на људима у циљу терапијског, дијагностичког или превентивног деловања

Трансгени: организам који садржи страни ген у свом нормалном генетском саставу за експресију биолошког фармацеутског материјала.

Ћелијски stock (cell stock): примарне ћелије проширене на одређен број ћелија како би биле аликвот и употребљене као полазни материјал за производњу ограниченог броја серија лека на бази ћелија.

Хранитељске ћелије: Ћелије које се користе у ко-културама за одржавање плурипотентних матичних ћелија. За људске ембрионалне матичне ћелијске културе, типични хранитељски слојеви укључују мишије ембрионске фибробласте (*MEFs*) или хумане ембрионске фибробласте који се претходно третирају да би се спречила њихова деоба.

Хаптен: Молекул ниске молекулске масе који сам по себи није антигенски, све док се не коњугује са молекулом „носачем”.

Хибридом: бесконачно живећа ћелијска линија која ствара жељена (моноклонска) антитела и која се типично добијају фузијом В лимфоцита са туморским ћелијама.

АНЕКС 17 ИСПИТИВАЊЕ У РЕАЛНОМ ВРЕМЕНУ У ЦИЉУ ПУШТАЊА СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ И ПАРАМЕТАРСКО ПУШТАЊЕ СЕРИЈЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

1. Принцип

1.1. Лекови који се пуштају у промет морају да буду усаглашени са својим одобреним спецификацијама, као и са захтевима Смерница Добре произвођачке праксе (GMP), што се постиже спровођењем целог низа испитивања активних супстанци, односно готових производа, како је дефинисано у дозволи за стављање лека у промет или одобрењу за клиничко испитивање. У посебним околностима, када је тако одобрено, на основу знања о производу и разумевања процеса, уместо рутинске завршне контроле квалитета готовог производа за пуштање серије лека у промет могу да се користе подаци прикупљени током производног процеса. Свака појединачна активност неопходна за овакав начин пуштања серије лека у промет мора да буде интегрални део Фармацеутског система квалитета (PQS).

2. Подручје примене

2.1. Циљ овог анекса је да дефинише захтеве за примену испитивања у реалном времену (RTRT) и параметарско пуштање серије лека у промет којим се одобрава контрола критичних параметара и релевантних особина материјала уместо рутинске завршне контроле квалитета активне супстанце, односно готовог производа. Посебан циљ ове смернице је да се у свим фазама производног процеса и код свих типова готових производа и активних супстанци, укључујући и

међупроизводе, примени испитивање у реалном времену и параметарско пуштање серије лека у промет.

3. Испитивање у реалном времену (RTRT)

3.1. Када је то одобрено, одлука о пуштању серије лека у промет може да се донесе на основу спроведених испитивања у реалном времену које обухвата комбинацију мониторинга, односно праћења процесних параметара и контрола, уместо рутинске завршне контроле квалитета готовог производа.

. Потребна је сарадња, односно комуникација са надлежним регулаторним органима, односно телима пре и током процеса процене која претходи регулаторном одобрењу. Ниво сарадње зависи од степена сложености процедуре испитивања у реалном времену која се примењује на месту производње.

3.2. Приликом планирања стратегије за испитивање у реалном времену, потребно је да се утврде и испуне најмање следећи критеријуми:

(i) да мерењем и контролом у реалном времену релевантних инпроцесних параметара за материјале и процесе, могу тачно да се предвиде одговарајуће карактеристике квалитета готовог производа.

(ii) валидна комбинација карактеристика материјала и контрола процеса који се процењују уместо рутинске завршне контроле квалитета готовог производа, треба да се успостави на основу научних доказа у складу са знањем о материјалу, производу и процесу.

(iii) комбинација мерења у току процеса (параметри процеса и карактеристике материјала), као и осталих тестова који се спроводе током производног процеса, треба да обезбеди поуздану основу за испитивање у реалном времену и доношење одлуке о пуштању серије лека у промет.

3.3. Стратегија за испитивање у реалном времену треба да се интегрише и контролише у оквиру Фармацеутског система квалитета (PQS). То укључује или се позива на најмање следеће:

- управљање ризиком квалитета, укључујући потпуну процену повезаних ризика у складу са принципима описаним у Делу 1, Поглавље 1, као и Делу 2, Поглавље 2 Смерница Добре произвођачке праксе (GMP),
- програм контроле измена,
- контролну стратегију,
- специфичан програм обуке особља,
- квалификације и валидације,
- одступање/SARA систем,

– процедуру за поступање у случају непредвиђеног квара процесног сензора, односно опреме,

– програм периодичног прегледа, односно процене којим се мери ефективност плана испитивања у реалном времену за континуирано обезбеђење квалитета производа.

3.4. У складу са принципима датим у Делу 1. Поглавље 1, Делу 2, Поглавље 13 и Анексу 15, програм контроле измена је важан део приступа испитивања у реалном времену. За сваку измену која може потенцијално да утиче на производњу и испитивање или на валидациони статус погона, система, опреме, аналитичких метода или процеса, процењује се ризик њеног утицаја на поновљивост производног процеса. Свака измена треба да се образложи одговарајућом применом принципа управљања ризиком квалитета и да се у потпуности документује. Након имплементације измене треба да се спроведе евалуација како би се доказало да нема ненамерног или штетног утицаја измене на квалитет производа.

3.5. Контролна стратегија треба да буде успостављена не само за контролу процеса већ и за одржавање статуса контроле и обезбеђење континуиране производње лека прописаног квалитета. У оквиру контролне стратегије која се базира на знању о производу, формулацији и процесу, треба да буду описане и потврђене изабране инпроцесне контроле, карактеристике материјала и параметри процеса за које је потребна рутинска контрола. Контролна стратегија је динамична и може да се мења током животног циклуса лека користећи приступ управљања ризиком квалитета и управљања знањем. Контролном стратегијом су обухваћени и опис плана узорковања и критеријуми прихватљивости.

3.6. Особљу је потребно обезбедити посебну обуку за технологије, принципе и процедуре за испитивање у реалном времену. Кључно особље треба да има одговарајуће искуство, знање о производу и процесу и њихово разумевање. За успешну имплементацију испитивања у реалном времену потребно је активно учешће функционално повезаног мултидисциплинарног тима са одговарајућим искуством о специфичним темама, као што је инжењеринг, аналитика, хеометријско моделирање или статистика.

3.7. Важни делови стратегије за испитивање у реалном времену су политика валидације и квалификације, са посебним позивањем на напредне аналитичке методе. У случају када је сонда за узорковање интегрални део производне опреме посебну пажњу треба посветити квалификацији, валидацији и управљању *in-line* и *on-line* аналитичким методама.

3.8. Свако одступање или неуспех процеса треба да се детаљно истражи, а сваки нежељени тренд који указује на промену стања контроле треба да се прати на одговарајући начин.

3.9. Важно је стално учење кроз анализу података прикупљених током животног циклуса лека и оно треба да буде део Фармацеутског система квалитета. Напретком технологије могу да се прате одређени трендови података који се односе на тренутно прихватљив процес. Како би утврдили како или да ли такви трендови указују на могућности за унапређење квалитета и/или конзистентност података, произвођачи треба научно да процењују податке и да консултују регулаторне органе, односно тела, ако је то применљиво.

3.10. Када је испитивање у реалном времену одобрено, овај приступ треба да се рутински спроводи у поступку пуштања серије лека у промет. У случају када су резултати испитивања у реалном времену ван спецификацијских граница или када показују негативан тренд, приступ испитивања у реалном времену не може да замени рутинску контролу квалитета готовог производа. Свако одступање треба да се детаљно истражи и у зависности од резултата истраге треба да се размотри приликом доношења одлуке о пуштању серије лека у промет, и мора да буде у сагласности са подацима из дозволе за стављање лека у промет и захтевима Смерница Добре произвођачке праксе (GMP). Трендове треба пратити на одговарајући начин.

3.11. Карактеристике квалитета (нпр. уједначеност садржаја) које се индиректно контролишу одобреним испитивањем у реалном времену треба да буду наведене у Сертификату анализе за серију. Треба да буде наведена одобрена метода за завршну контролу квалитета готовог производа и резултати са напоменом „одговара ако је испитан”, као и са назнаком „Контролисано одобреним испитивањем у реалном времену”.

4. Параметарско пуштање стерилних производа

4.1. Ово поглавље анекса даје смернице за параметарско пуштање које је дефинисано као пуштање у промет серије лека који је терминално стерилисан и то на основу прегледа критичних параметара процеса, а не на основу завршне контроле квалитета готовог производа испитивањем стерилности.

4.2. Могућност детекције микробиолошке контаминације у поступку завршног испитивања стерилности готовог производа је ограничена због тога што се испитивање обавља на малом броју узорака у односу на величину серије, као и због тога што хранљива подлога може стимулирати раст само неких али не свих микроорганизама. Из тог разлога испитивањем стерилности готовог производа само се обезбеђује могућност за откривање већих неусаглашености/пропушта у систему за обезбеђење стерилности (нпр. неусаглашеност због које долази до контаминације већег броја јединица производа и/или контаминације специфичним микроорганизмима чији раст стимулише прописана хранљива подлога). Насупрот томе, подаци добијени током мониторинга, односно праћења процесних параметара и контрола (нпр. Bioburden – претходно биолошко оптерећење пре стерилизације производа или мониторинг амбијенталних

услова) и праћења релевантних параметара стерилизације могу да обезбеде тачније и релевантније информације за обезбеђење стерилности производа.

4.3. Параметарско пуштање серије може да се примени само за производе који се подвргавају завршној, односно терминалној стерилизацији у финалном паковању, и то стерилизацијом воденом паром, сувом топлотом или јонизујућим зрачењем (дозиметријско пуштање), у складу са захтевима Европске фармакопеје.

4.4. Да би могао да користи овај приступ, произвођач треба да има историјат прихватљиве усаглашености са захтевима Смерница Добре произвођачке праксе (GMP) и успостављен робустан програм обезбеђења стерилности којим доказује конзистентност контроле и разумевања процеса.

4.5. Програм обезбеђења стерилности треба да се документује и да садржи најмање идентификацију и мониторинг, односно праћење критичних параметара процеса, развој и валидацију стерилизационих циклуса, валидацију интегритета контактеног паковања, контролу претходног биолошког оптерећења, програм мониторинга амбијенталних услова, шему терета производа, односно распоред пуњења стерилизатора, опрему, услуге, дизајн простора и програм квалификације простора, програм одржавања и квалификације опреме, програм контроле измена, обуку запослених, и укључује приступ управљања ризиком квалитета.

4.6. Управљање ризиком је основни услов за параметарско пуштање и треба да буде усмерено на ублажавање фактора који повећавају ризик од неуспеха у постизању и одржавању стерилности у свакој појединачној јединици производа сваке серије. Када се разматра успостављање параметарског пуштања новог производа или процеса, током развоја процеса мора да се спроведе процена ризика укључујући и процену података о производњи постојећих производа ако је то применљиво. Када се разматра успостављање параметарског пуштања постојећег производа или процеса, процена ризика треба да обухвати и процену свих прикупљених историјских података.

4.7. Особље укључено у поступак параметарског пуштања треба да има искуство у следећим областима: микробиологија, обезбеђење стерилности, инжењеринг, производња и стерилизација. Треба да постоје документа, односно записи о квалификацији, искуству, компетенцији и обуци особља које је укључено у поступак параметарског пуштања.

4.8. Свака предложена измена која може да утиче на обезбеђење стерилности треба да се евидентира у ситему контроле измена и прегледа од стране особља које поседује квалификације и искуство у пословима обезбеђења стерилности.

4.9. Као подршка за параметарско пуштање потребно је успоставити програм мониторинга претходног биолошког оптерећења производа и компоненти. Претходно биолошко оптерећење се испитује за сваку серију. Места узорковања напуњених јединица производа пре стерилизације треба да се одреде на основу сценарија најгорег случаја и да буду репрезентативна за целу серију. Сви

микроорганизми откривени током испитивања претходног биолошког оптерећења треба да се идентификују да би се потврдило да не стварају споре које су отпорније на процес стерилизације.

4.10. Претходно биолошко оптерећење производа треба да се смањи на минимум одговарајућим дизајном производног простора и процеса, и то:

- добрим дизајном опреме и погона који омогућавају ефективно чишћење, дезинфекцију и санитизацију;
- обезбеђеним детаљним и ефективним процедурама чишћења, дезинфекције и санитизације;
- употребом микробиолошких филтера кад је то могуће;
- доступним оперативним процедурама и праксом која поспешује хигијену особља и спроводи одговарајућу контролу заштитне одеће;
- одговарајућим микробиолошким спецификацијама за полазне материјале, међупроизоде и материјале неопходне за процес производње (нпр. гасови).

4.11. У циљу минимизације развоја претходног биолошког оптерећења и ендотоксина (ако је применљиво) за водене или на други начин микробиолошки нестабилне производе потребно је дефинисати временски размак између растварања полазних супстанци, филтрације раствора и стерилизације.

Процес стерилизације

4.12. Квалификација и валидација су критичне активности које обезбеђују да опрема за стерилизацију може доследно да испуњава радне параметре стерилизационог циклуса и да уређаји за мониторинг омогућавају верификацију процеса стерилизације.

4.13. Периодичну реквалификацију опреме и ревалидацију процеса треба планирати и образложити у складу са захтевима Анекса 1 и 15.

4.14. Критични захтев у програму параметарског пуштања је одговарајуће мерење критичних параметара током процеса стерилизације. Потребно је одредити који стандарди се користе за уређаје за мерења у току процеса, а калибрација треба да буде у складу са националним или међународним стандардима.

4.15. Критични параметри процеса треба да се утврде, дефинишу и да се периодично врши њихова поновна процена. Радни опсег треба да се установи на основу процеса стерилизације, способности процеса, граница толеранције за калибрацију и критичности параметра.

4.16. Рутинским мониторингом стерилизатора треба да се докаже да се током сваког стерилизационог циклуса постижу валидирани услови који су неопходни за реализацију процеса стерилизације. Критични процеси треба посебно да се прате током фазе стерилизације.

4.17. Записи о стерилизацији треба да обухвате све критичне параметре процеса. Записи о стерилизацији треба да се проверавају у погледу усаглашености са спецификацијом помоћу најмање два независна система. Ове системе могу да чине два лица/оператера или валидирани компјутеризован систем и једно лице/оператер.

4.18. Након што је параметарско пуштање одобрено од стране регулаторних органа, односно тела, одлука о пуштању или одбијању серије треба да се заснива на усаглашености са одобреним спецификацијама и прегледу података, односно резултата контроле критичних параметара процеса. Потребно је да се воде записи о рутинским проверама стрелизатора, изменама, одступањима, активностима непланираног/корективног и рутинског планског одржавања опреме, као и да се пре пуштања серије лека у промет ови записи процењују и одобравају. У случају параметарског пуштања неусаглашеност са спецификацијом не сме да се занемари, без обзира на задовољавајући резултат испитивања стерилности производа.

5. Речник

Испитивање у реалном времену у циљу пуштања серије лека у промет (у тексту Анекса: Испитивање у реалном времену)

Способност процене и обезбеђења квалитета током процеса и/или финалног производа на основу података добијених током процеса, који обично обухватају валидну комбинацију резултата мерења карактеристика квалитета и контрола процеса.

Контролна стратегија

Низ контрола, планиран на основу тренутног знања о производу и процесу, који обезбеђује перформансе процеса и квалитет производа. Контроле обухватају параметре и карактеристике активних супстанци, материјала и компоненти за производњу лекова, оперативних услова у вези са погоном и опремом, процесне контроле, спецификације готовог производа и одговарајућих метода и учесталост мониторинга и контроле.

Критични параметри процеса

Параметри процеса чија променљивост има утицај на критичне карактеристике квалитета због чега треба да се прате и контролишу како би се обезбедило да процес производи жељени квалитет (*ICH Q8 (R2)*).

Критичне карактеристике квалитета

Физичка, хемијска, биолошка или микробиолошка својства или карактеристике које треба да буду у оквиру одобрених лимита, опсега или расподела како би се обезбедио жељени квалитет производа (*ICH (R2)*).

Параметарско пуштање серије лека у промет (у тексту Анекса: параметарско пуштање)

Једна од форми испитивања у реалном времену. Параметарско пуштање за терминално стерилисане производе се базира на прегледу документације о мониторингу параметара процеса (нпр. температура, притисак, време стерилизације), више него на основу резултата испитивања специфичних карактеристика квалитета узорака (*ICH (Q&A)*), укључујући и усаглашеност са специфичним захтевима Смернице Добре произвођачке праксе који се односе на параметарско пуштање, на овај начин се омогућава добијање производа захтеваног квалитета. (*ЕМА смернице за испитивање у реалном времену у циљу пуштања серије лека у промет*).

Статус/стање контроле

Стање у којем скуп контрола доследно омогућава обезбеђење континуираних перформанси процеса и квалитета производа. (*ICH Q10*)

АНЕКС 21 УВОЗ НА ТЕРИТОРИЈУ ЕУ/ЕЕЗ ЛЕКОВА ИЗ ЗЕМАЉА КОЈЕ НИСУ ЧЛАНИЦЕ ЕУ/ЕЕЗ

1. Подручје примене

Овај анекс садржи све захтеве Добре произвођачке праксе (*GMP*) који су применљиви на носиоца дозволе за производњу, односно увоз лекова на територију ЕУ/ЕЕЗ (*Manufacturing and Importation Authorisation – MIA*) приликом увоза лекова (лекови за хуману употребу, лекови намењени за клиничко испитивање и ветеринарски лекови), из земаља ван Европске уније/Европске економске зоне (ЕУ/ЕЕЗ). Када је применљиво, током извођења осталих *GMP* активности, као додатне смернице се примењују одредбе главних поглавља и осталих анекса ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. Лекови који улазе на територију ЕУ/ЕЕЗ искључиво са намером даљег извоза, а који се на територији ЕУ/ЕЕЗ не подвргавају било ком додатном процесу производње, нити се пуштају у промет на територији ЕУ/ЕЕЗ, нису обухваћени овим анексом.

2. Принципи

2.1. За потребе овог анекса, термин увоз се односи на радњу физичког уношења лека на територију ЕЕЗ/ЕУ; финансијске трансакције нису предмет овог анекса. Сертификовање или пуштање серије лека у промет од стране квалификованог лица (QR), се врши тек након извршеног физичког увоза и царинења на царинској територији државе ЕУ/ЕЕЗ. Увезени међупроизводи и полупроизводи (*bulk*) могу, у складу са дозволом за стављање лека у промет или одобрењем за клиничко испитивање лека, да буду подвргнути даљим производним операцијама када је то потребно, пре сертификовања или пуштања у промет од стране QR. Места на која се односе специфичне одговорности за увоз лека, међупроизвода или полупроизвода (*bulk*), у смислу овог анекса, су:

а) место физичког увоза.

б) место QP сертификавања увезених серија лекова или место издавања QP потврде за полупроизоде или међупроизоде (bulk) који се даље подрвргавају неком од делова процеса производње, када је то применљиво.

Напред наведене одговорности за увоз морају бити спроведене од стране субјеката наведених у дозволи за производњу, односно увоз лекова на територију ЕУ/ЕЕЗ (MIA).

2.2. Све фазе производње увезених лекова које се спроводе у трећим земљама треба да се одвијају у складу са ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе или еквивалентним стандардима, као и у складу са дозволом за стављање лека у промет (МА), одобрењем за клиничко испитивање лека (СТА) и релевантним уговором о квалитету, када је то применљиво.

2.3. За лекове који имају дозволу за стављање у промет у ЕУ/ЕЕЗ, целокупна одговорност за стављање лекова у промет јесте на носиоцу дозволе за стављање лека у промет (МАН).

2.4. Квалификовано лице за пуштање лека у промет које сертифициује серију готовог лека мора, за све лекове за хуману или ветеринарску употребу или лекове намењене за клиничка испитивања, који се на територију ЕУ/ЕЕЗ увозе из треће земље, да обезбеди да су они произведени у складу са ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе или признатим еквивалентним стандардима, а за лекове који имају дозволу за стављање у промет, да су тестирани, односно испитани након увоза на територију ЕУ/ЕЕЗ, осим у случају када постоје одговарајући аранжмани између ЕУ и треће земље (нпр. Споразум о међусобном признавању (MRA) или Споразум о оцењивању усаглашености и прихватању индустријских производа, АСАА). За даље смернице видети Анекс 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе и Анекс 13, који даје детаљне смернице Добре произвођачке праксе за лекове намењене за клиничка испитивања (IMP).

2.5. Испитивање у држави ЕУ/ЕЕЗ треба да обухвати све тестове са циљем потврђивања да лек одговара захтевима спецификација које су наведене у дозволи за лек.

2.6. Треба да постоје писани уговори између места(а) која обављају производне или увозне активности и носиоца дозволе за стављање лека у промет (МАН) или спонзора клиничког испитивања у ситуацији када је то применљиво, у складу са Поглављем 7 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе.

3. Фармацеутски систем квалитета

а. Свако место на коме се обављају активности увоза треба да има успостављен одговарајуће детаљан Фармацеутски систем квалитета у складу са Поглављем 1 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе, а којим су обухваћене активности које се спроводе,

б. Преглед квалитета производа треба да се обавља на месту које је одговорно за QR сертификавање за увезене лекове, укључујући и оне који се увозе ради подвргавања неком од делова процеса производње пре извоза, са изузетком лекова намењених за клиничко испитивање.

– Потребно је да постоје писани уговори са дефинисаним појединачним одговорностима носиоца дозволе за стављање лека у промет (*МАН*), увозника, места одговорног за QR сертификавање, и произвођача из трећих земаља, како је применљиво, у вези са обједињавањем прегледа квалитета производа као што је наведено у Поглављу 1 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе.

– У случају када се узорковање лека који се увози на територију ЕУ/ЕЕЗ врши у трећој земљи у складу са Анексом 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе, осим захтева за преглед квалитета производа (*PQR*) наведених у Поглављу 1 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе, преглед квалитета производа (*PQR*) треба да садржи и процену основа за континуирано ослањање на поступке узорковања у трећој земљи. Преглед квалитета производа треба да садржи и преглед одступања током транспорта све до места сертификавања серије лека. Специфични захтеви за узорковање и транспорт лекова који се увозе на територију ЕУ/ЕЕЗ су детаљније наведени у Анексу 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе.

– Као део овог прегледа, потребно је упоредити аналитичке резултате тестирања, односно испитивања добијених након увоза на територију ЕУ/ЕЕЗ са резултатима из Сертификата анализе издатих од стране произвођача лека из треће земље. Сва одступања или резултате ван тренда (*OOT*) треба документовати и истражити.

4. Просторије и опрема

а. Сва места која су укључена у активности увоза треба да имају адекватне просторије и опрему како би се обезбедила усклађеност обављања тих активности са ЕУ Смерницама Добре произвођачке праксе.

б. Након пријема увезени лекови треба да се чувају у карантину до њиховог одобравања за даље подвргавање процесима производње или до QR сертификавања или пуштања серије лека у промет од стране QR, како је применљиво, у складу са Анексом 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. За лекове у статусу карантина треба да постоје наменски одвојени простори. Сваки систем који замењује физички карантин треба да обезбеди еквивалентан ниво сигурности.

5. Документација

а. У време сертификавања или пуштања у промет серије лека, комплетна документација о производњи серије лека треба да буде доступна носиоцу дозволе за производњу, односно увоз лекова на територију ЕУ/ЕЕЗ (*MIA*) који је одговоран за QR сертификавање или пуштање серије лека у промет, како је применљиво.

Остали носиоци дозволе за производњу, односно увоз лека на територију ЕУ/ЕЕЗ (MIA), који су укључени у процес увоза треба да имају омогућен приступ документацији о производњи серије лека, када је потребно, у складу са активностима за које је то место одговорно, као и у складу са писаним уговорима између уговорних страна укључених у процес увоза.

5.1.1. Места одговорна за QP сертификавање или пуштање серије лека у промет, према потреби, треба да имају омогућен приступ оним документима на основу којих се врши сертификавање серије лека као што је дефинисано у Анексу 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. Учесталост којом се комплетна документација о производњи серије лека прегледа на месту одговорном за QP сертификавање или пуштање серије лека у промет, по потреби, треба да буде потврђена одговарајућом проценом ризика и како је дефинисано у Фармацеутском систему квалитета. Треба да буду доступни документовани докази који потврђују да је квалификовано лице за пуштање лека у промет (QP) сертифицивало или пустило у промет серију лека у складу са Дозволом за стављање лека у промет (МА) или одобрењем за клиничко испитивање, као и свим другим регулаторним ограничењима која могу да се примене (нпр. када ЕУ GMP сертификат ограничава активности на одређене производне погоне/зграде у оквиру места производње у трећој земљи).

5.1.2. Документација на месту физичког увоза, најмање треба да садржи информације о детаљима транспорта и пријему производа (видети такође Анекс 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе).

5.1.3. На месту одговорном за QP сертификавање или пуштање серије лека у промет, по потреби, треба да буде доступна за проверу релевантна документација о набавци и испоруци, са јасно назначеним следећим подацима:

- Место са ког је производ послат (порекло производа).
- Место физичког увоза.
- Детаљи отпреме (укључујући транспортну руту и евиденцију температурног мониторинга) и царинску документацију, као што је паковна листа, товарни листа или царинска увозна декларација, према потреби.

б. Документација мора да се чува у складу са захтевима Поглавља 4 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. Место одговорно за QP сертификавање треба да обезбеди да место производње у трећој земљи има политику чувања записа која је еквивалентна захтевима ЕУ.

ц. Документација о производњи серије лека, укључујући сертификате серије, која се доставља из места производње у трећој земљи, треба да буде у формату који је увознику разумљив. У циљу бољег разумевања може да постоји потреба да се обезбеде документа на више од једног језика.

д. Како би се обезбедило да су увезени лекови произведени у складу са захтевима ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе или еквивалентним захтевима, као и у складу са дозволом за стављање лека у промет или одобрењем за клиничко испитивање, треба да постоје документовани докази да је место које врши QP сертификовање квалификовало произвођача лека из треће земље и да редовно надзире његов рад периодичним проверама на месту производње, било лично или преко трећег лица које у име QP врши те активности у складу са Анексом 16 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе.

е. У случају када су серије подељене, а појединачни делови серије се увозе одвојено, документација која потврђује усаглашеност са добијеним приносом серије, треба да буде доступна на месту одговорном за QP сертификовање. Свако неслагање треба да се испита у оквиру одговорности QP који врши сертификовање.

6. Операције

а. Место одговорно за QP сертификовање треба да обезбеди спровођење програма континуираног праћења стабилности, према захтевима Поглавља 6 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. Програм континуираног праћења стабилности може да се спроводи на месту производње у трећој земљи као поверена активност, под условом да QP има све потребне информације на основу којих може да потврди континуирани квалитет производа. Документи програма континуираног праћења стабилности, као што су протоколи, резултати и извештаји, треба да буду доступни за проверу на месту одговорном за QP сертификовање.

б. QP који врши сертификовање серије одговоран је да обезбеди да је паковање лека обележено сигурносним ознакама, када постоји такав захтев.

ц. QP врши сертификовање серије одговоран је и да обезбеди да су референтни и контролни узорци узети у складу са захтевима из Анекса 19 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе и одговарајућим детаљним смерницама Добре произвођачке праксе за лекове намењене за клиничка испитивања (IMP).

7. Рекламације, дефекти квалитета и повлачења лека из промета

а. Треба да постоје одговарајуће дефинисане појединачне одговорности за свако место које обавља активности увоза, произвођача лека из треће земље и носиоца дозволе за стављање лека у промет (МАН) или спонзора клиничког испитивања лека, у вези решавања рекламација, дефекта квалитета и повлачења лека из промета у складу са Поглављем 8 ЕУ Смерница Добре произвођачке праксе. Ове појединачне одговорности треба да буду дефинисане одговарајућим уговорима.

ЧЕТВРТИ ДЕО ЗАХТЕВИ ДОБРЕ ПРОИЗВОЂАЧКЕ ПРАКСЕ ЗА ЛЕКОВЕ ЗА НАПРЕДНУ ТЕРАПИЈУ

1. Увод

1.1 Подручје примене

1.10. Усклађеност са добром произвођачком праксом („GMP”) је обавезна за све лекове за које је издата дозвола за стављање у промет (у даљем тексту: дозвола за лек). Такође, производња лекова намењених за клиничка испитивања мора бити у складу са добром произвођачком праксом (у даљем тексту: GMP). Лекови за напредну терапију који се дају пацијентима у складу са чланом 3(7) Директиве 2001/83/ЕС¹ (лекови који се припремају наменски за потребе одређеног пацијента и користе се у болници под медицинским надзором (*hospital exemption*)) морају бити произведени у складу са стандардима квалитета који су еквивалентни захтевима за производњу лекова за напредну терапију за које се издаје дозвола за лек.

1.11. Члан 5 Уредбе (ЕК) бр. 1394/2007² налаже Комисији да састави Смернице Добре произвођачке праксе намењене за производњу лекова за напредну терапију („ATMPs”). Члан 63(1) Уредбе

1 Директива 2001/83 / ЕС Европског парламента и Савета од 6. новембра 2001. о Кодексу заједнице у вези са лековима за хуману употребу, 2001. ОЈ L311 / 67

(ЕУ) бр. 536/2014³ такође овлашћује Комисију да усвоји и објави детаљне Смернице Добре произвођачке праксе примењиве на лекове намењене за клиничка испитивања.

1.12. Ове Смернице дефинишу захтеве добре произвођачке праксе (у даљем тексту: GMP) који треба да се примењују у производњи лекова за напредну терапију (у даљем тексту: ATMPs) који су добили дозволу за лек и ATMPs намењених за клиничка испитивања. Ове смернице се не примењују на друге лекове осим за ATMPs. С друге стране, детаљне смернице из другог става Члана 47 Директиве 2001/83/ЕС⁴ и Члана 63(1) Уредбе (ЕУ) бр. 536/2014 не примењују се на ATMPs, осим ако то није посебно наведено у овим Смерницама.

1.13. Кроз ове Смернице, термин ATMPs треба схватити тако да се односи како на лекове за напредну терапију који имају дозволу за лек, тако и на лекове за напредну терапију који се клинички испитују или се користе као референца у клиничком испитивању (тј. лекови за напредну терапију намењени за клиничка испитивања). Када се конкретне одредбе односе само на лекове за напредну терапију који су добили дозволу за лек, користи се израз „ATMPs за које је издата дозвола за лек”. Када се посебне одредбе односе само на лекове за напредну терапију који су намењени за клиничка испитивања, користи се термин „испитивани ATMPs”.

1.14. Ниједна одредба у овим Смерницама (укључујући приступ заснован на ризику) не може бити у супротности са условима из дозволе за лек или одобрења/дозволе за клиничко испитивање.

Међутим, примећује се да се незнатне измене могу извршити у процедурама и информацијама наведеним у досијеу лека за клиничко испитивање (у даљем тексту: Досије са спецификацијама производа) без претходне сагласности надлежних органа.⁵

У овом документу термин „одобрење/дозвола за клиничко испитивање” треба разумети тако да подразумева и незнатне измене које су наведене у Досијеу са спецификацијама лека намењеног за клиничко испитивање.

1.15. Ове Смернице немају намеру да постављају било какво ограничење на развој нових концепата нових технологија. Иако овај документ описује стандардна очекивања, произвођачи могу да примене алтернативне приступе ако докажу да алтернативни приступ има способност да испуни исти циљ. Сваки примењени алтернативни приступ мора бити компатибилан са потребом да се обезбеди квалитет, безбедност, ефикасност и следљивост производа. Поред тога, наглашено је да се треба придржавати услова из дозволе за лек/дозволе за клиничко испитивање.

Улога носиоца дозволе за лек/спонзора клиничког испитивања

1.16. Да би произвођач могао да се придржава GMP, неопходна је сарадња произвођача и носиоца дозволе за лек (или, у случају испитиваних ATMPs, произвођача и спонзора).

1.17. Произвођач треба да се придржава спецификација и упутстава која даје спонзор /носилац дозволе за лек. Одговорност је спонзора/носиоца дозволе за лек да обезбеди да су спецификације/упутства достављени произвођачу у складу са условима дозволе за клиничко испитивање/ дозволе за лек. О свакој промени потребно је одмах извести надлежне.

1.18. Важно је да носиоци дозволе за лек/спонзори пренесу произвођачу све информације које су релевантне за процес производње, као и сваку информацију која може да утиче на квалитет, безбедност и ефикасност лека (нпр. историју ћелијских линија). Пренос релевантних информација треба да је исцрпан.

1.19. Такође и произвођачи треба да обавештавају носиоца дозволе за лек/спонзора о свакој информацији до које се дошло у току производних активности а која је релевантна за квалитет, безбедност или ефикасност лека.

1.20. Обавезе носиоца дозволе за лек/спонзора и произвођача треба дефинисати у писаном облику. У случају производа за клиничка испитивања, споразум између спонзора и произвођача треба посебно да предвиђа размену извештаја клиничких испитивања и размену информација о питањима квалитета.

2 Уредба (ЕЗ) бр. 1394/2007 Европског парламента и Савета од 13. новембра 2007. о лековима за напредну терапију и измене Директиве 2001/83 / ЕС и Уредбе (ЕЗ) бр. 726/2004 (SL L324, 10.12.2007. стр.121).

3 Уредба (ЕУ) бр. 536/2014 Европског парламента и Савета од 16. априла 2014. о клиничким испитивањима лекова за хуману употребу и директиви о укидању 2001/20/ЕС (OJ L158, 27.5.2014, стр.1).

4 Смернице објављене у Тому 4 EudraLex-a
(https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

5 Уредба (ЕУ) бр. 536/2014

1.1. Општи принципи

1.21. Квалитет игра главну улогу у контексту безбедности и ефикасности АТМРs. Одговорност је произвођача АТМРs да обезбеди да се успоставе одговарајуће мере за заштиту квалитета производа (такозвани „Фармацеутски систем квалитета“).

Фармацеутски систем квалитета

1.22. Фармацеутски систем квалитета обухвата све организоване активности предузете у циљу обезбеђења таквог квалитета лекова који је неопходан за њихову намеравану употребу.

1.23. Величина компаније и сложеност активности треба узети у обзир приликом разматрања развоја новог Фармацеутског система квалитета Више руководство треба да буде активно укључено како би се обезбедила ефикасност Фармацеутског система квалитета. Иако се неки аспекти могу односити на целу компанију, делотворност Фармацеутског система квалитета се обично демонстрира на самом месту производње.

1.24. Усклађеност са добром произвођачком праксом („GMP“) је суштински део Фармацеутског система квалитета. Конкретно, кроз Фармацеутски систем квалитета треба обезбедити да:

(i) је особље адекватно обучено и да постоји јасна подела одговорности;

(ii) су просторије и опрема погодни за предвиђену намену и да постоји одговарајуће одржавање истих;

(iii) постоји адекватан систем документације који обезбеђује да су постављене одговарајуће спецификације за материјале, међупроизводе, производе у балку (bulk) и готов производ, да је производни процес јасно схваћен и да се води одговарајућа евиденција/записи;

(iv) производни процес је адекватан да обезбеди конзистентну производњу (прикладну релевантној фази развоја), квалитет производа и његову усклађеност са релевантним спецификацијама;

(v) постоји систем контроле квалитета који је оперативно независан од производње;

(vi) да се проспективно процењују планиране измене и одобравају пре спровођења, узимајући у обзир регулаторне захтеве (тј. варијација дозволе за лек у случају АТМРс за које је издата дозвола за лек, или одобрења за суштинске промене клиничких испитивања у случају испитиваних АТМРс), као и да се процењују спроведене измене;

(vii) да се дефекти квалитета и одступања у процесу идентификују што је пре могуће, да се истраже узроци и предузимају одговарајуће корективне и/или превентивне мере; и

(viii) да су примењени адекватни системи како би се обезбедила следљивост АТМРс и њихових полазних материјала и критичних сировина.

1.25. Важна је континуирана процена ефикасности система обезбеђења квалитета. Резултате параметара који су идентификовани или као карактеристика квалитета или као критични, треба проверити и пратити њихов тренд да би се уверили да су конзистентни једни са другима. Произвођач треба да спроводи интерне провере (самоконтроле) као део Фармацеутског система квалитета како би пратио примену и поштовање добре произвођачке праксе и предложио све неопходне корективне мере и/или превентивне радње. Треба водити евиденције/записе о таквим интерним проверама и евентуалним корективним мерама које су накнадно предузете.

1.26. У случају АТМРс за које је издата дозвола за лек, преглед квалитета производа треба да се спроводи на годишњем нивоу да би се верификовала адекватност и доследност постојећих процеса, и да би се истакли сви трендови и идентификовале могућности за побољшања производа и/или процеса. Обим прегледа квалитета треба да буде одређен обимом произведених производа и тиме да ли је дошло до промена у производном процесу (тј. преглед квалитета треба да буде опсежнији када је произведен велики број серија (лот)/велика количина производа, него у случају малог броја серија (лот)/мале количине производа; преглед квалитета такође треба да буде опсежнији када су измене у производном процесу уведене током године на коју се преглед квалитета односи, него када нису направљене никакве промене). Прегледи квалитета могу бити груписани према врсти производа када је то научно оправдано.

1.27. Произвођач и – када је у питању друго правно лице – носилац дозволе за лек треба да процени резултате прегледа и процени да ли су потребне корективне и/или превентивне мере.

2. Приступ заснован на ризику

2.1. Увод

2.10. ATMPs су сложени производи и ризици се могу разликовати у зависности од врсте производа, природе/карактеристика полазних материјала и нивоа сложености производног процеса. Такође познато је да готов производ може укључивати одређени степен варијабилности због употребе биолошких материјала и/или сложених корака манипулације (нпр. култивација ћелија, манипулације које мењају функцију ћелија, итд.). Поред тога, производња и тестирање аутологних ATMPs (и алогених производа у случају када су донори подударни) представља специфичне изазове, а стратегије које се примењују да би се обезбедио висок ниво квалитета морају бити прилагођене ограничењима производног процеса, величинама серија и својственим варијабилностима полазног материјала.

2.11. ATMPs су на челу научних иновација и ова област доживљава брзе технолошке промене које такође утичу на производне процесе. На пример, појављују се нови производни модели који ће одговорити на специфичне изазове ATMPs (нпр. „децентрализована производња” аутологних производа). Додатно, ATMPs се такође често развијају у академском или болничком окружењу где се ради по системима квалитета који се разликују од оних који су типично захтевани за производњу конвенционалних лекова.

2.12. Из наведеног произилази да је, у постављању GMP захтева који се примењују на ATMPs, неопходно препознати одређени ниво флексибилности како би произвођач ATMPs могао да примени мере које су најприкладније имајући у виду специфичне карактеристике производног процеса и производа. Ово је посебно важно у случају ATMPs намењених за клиничка испитивања, посебно у раним фазама клиничких испитивања (фаза I и фаза I/II), због често непотпуног знања о производу (нпр. потенцијала), као и због природе рутине која се развија (како би се процес производње прилагодио новим сазнањима о производу).

2.2. Примена приступа заснованог на ризику од стране произвођача ATMPs

2.13. Приступ заснован на ризику („RBA”) применљив је на све врсте ATMPs. На једнак начин примењује се на све врсте околности. Карактеристике квалитета, безбедности и ефикасности ATMPs и усклађеност са GMP треба да буду обезбеђени за све ATMPs, без обзира да ли су развијени на болничком, академском или индустријском нивоу.

2.14. Произвођачи су одговорни за квалитет ATMPs производа. Приступ заснован на ризику дозвољава произвођачу да осмисли организационе, техничке и структурне мере које су успостављене ради усклађивања са GMP – и обезбеђења квалитета – у складу са специфичним ризицима производа и производног процеса. Осим што приступ заснован на ризику доноси флексибилност, он такође подразумева и одговорност произвођача да уведе неопходне мере контроле/ублажавања за решавање специфичних ризика за производе и производне процесе.

2.15. Ризици за квалитет АТМРс у великој мери зависе од биолошких карактеристика и порекла ћелија/тквива, биолошких карактеристика вектора (нпр. способност репликације или реверзне транскрипције) и трансгена, нивоа и карактеристика експримираног протеина (за производе за генску терапију), својстава других нећелијских компоненти (сировина, матрица) и производног процеса.

2.16. Када идентификује мере контроле/ублажавања које су најприкладније за сваки случај, произвођач АТМРс треба да размотри све потенцијалне ризике за производ или производни процес на основу свих доступних информација, укључујући и процену потенцијалних утицаја на квалитет, безбедност и ефикасности производа, као и друге повезане ризике по људско здравље или животну средину. Када се појаве нове информације које могу утицати на ризике, треба проценити да ли је контролна стратегија (тј. целокупност примењених мера контроле и ублажавања) и даље адекватна.

2.17. Процена ризика и ефикасности мера контроле/ублажавања треба да се заснива на актуелним научним сазнањима и стеченом искуству. У крајњем случају, ова евалуација је повезана са заштитом пацијената.

2.18. Ниво активности и документације треба да буде сразмеран нивоу ризика. Није увек прикладно, нити увек неопходно користити формални процес управљања ризиком (користећи признате алате и/или интерне процедуре, нпр. стандардне оперативне процедуре). Употреба неформалних процеса управљања ризиком (користећи емпиријске алате и/или интерне процедуре) такође се може сматрати прихватљивом.

2.19. Примена приступа заснованог на ризику може олакшати усаглашавање, али не ослобађа произвођача од обавезе да се придржава релевантних регулаторних захтева и да докаже да је у стању да на адекватан начин управља ризицима за производ/производни процес. Овај приступ такође не замењује одговарајућу комуникацију са надлежним органима/институцијама.

Испитивани АТМРс

2.20. Примена GMP на испитиване АТМРс има за циљ да заштити испитаника – учесника у клиничком испитивању, а такође је важна и за поузданост резултата клиничког испитивања, посебно обезбеђивањем доследности производа, као и да докаже да на резултате клиничког испитивања не утиче коришћење незадовољавајуће производње и да су промене производа током његовог развоја адекватно документоване.

2.21. Важно је обезбедити да подаци добијени током раних фаза клиничког испитивања могу да се користе у наредним фазама развоја. Стога би требало успоставити функционалан систем квалитета за производњу испитиваних АТМРс.

2.22. Квалитет и безбедност производа треба обезбедити од првих фаза развоја. Ипак, познато је да долази до постепеног повећања знања о производу, тако да ће се и ниво напора у осмишљавању и примени стратегије ради обезбеђивања квалитета постепено повећавати. Последично се очекује и да производни поступци и методе контроле постану детаљнији током напреднијих фаза клиничког испитивања.

2.23. Иако је за примену приступа заснованог на ризику одговоран произвођач, пожељно је дати могућност произвођачу да потражи савет од надлежних органа/институција у вези са применом приступа заснованог на ризику за испитивање АТМРс, а посебно у вези са раним фазама клиничких испитивања. Примена приступа заснованог на ризику треба да буде у складу са условима из одобрења/дозволе за клиничко испитивање. Опис производног процеса и контроле процеса наведеног у захтеву за издавање одобрења/дозволе за клиничко испитивање треба да, према потреби, објасни стратегију квалитета од стране произвођача када се примењује приступ заснован на ризику.

2.24. За аспекте који нису посебно обухваћени одобрењем/дозволом за клиничко испитивање, произвођач је дужан да документује разлоге за примењени приступ и да оправда да су све примењене мере адекватне за обезбеђење квалитета производа. У том циљу, треба напоменути да су приступи алтернативни захтевима објашњеним у овим Смерницама прихватљиви само ако су у стању да испуне исти циљ.

АТМРс за које је издата дозвола за лек

2.25. За АТМРс за које је издата дозвола за лек, примена приступа заснованог на ризику треба да буде у складу са условима дозволе за лек. Приликом достављања описа производног процеса и контроле процеса уз захтев за издавање дозволе за лек (или, када је примењиво, уз захтев за одобрење варијације), могу се узети у обзир специфичне карактеристике производа/производног процеса како би се образложило прилагођавање/одступање од стандардних очекивања. Из тог разлога, стратегија за решавање специфичних ограничења која могу постојати у вези са производним процесом, укључујући контроле сировина и полазних супстанци, постројења и опрему за производњу, тестове и критеријуме прихватљивости, валидацију процеса, спецификације за пуштање серије лека у промет или податаке о стабилности, треба да буде усаглашена у саставу дозволе за лек.

2.26. За аспекте који нису посебно обухваћени дозволом за лек, произвођач је одговоран да документује разлоге за приступ који је коришћен када се примењује приступ заснован на ризику, и да образложи да је свеукупост примењених мера довољна да се обезбеди квалитет производа. приступа заснованог на ризику.

2.3. Примери примене приступа заснованог на ризику

2.27. Овај Одељак садржи листу примера који илуструју неке од могућности и ограничења приступа заснованог на ризику.

2.3.1. RBA у вези са сировинама

2.28. Примена приступа заснованог на ризику при одређивању стратегије за обезбеђивање квалитета сировина/полазних материјала објашњена је у тачки 7.2.

2.29. Примена приступа заснованог на ризику захтева да произвођач добро разуме улогу сировине/полазног материјала у процесу производње, а посебно оних својства сировина која су кључна за процес производње и коначни квалитет производа.

2.30. Осим тога, важно је узети у обзир ниво ризика сировина због њихових природних својстава (нпр. факторе раста у односу на основне подлоге, подлоге за културу које садрже цитокине у односу на основне подлоге без цитокина, сировине животињског порекла у односу на аутологну плазму и др.), или њихове употребе у процесу производње (ризик је већи ако сировина дође у контакт с полазним супстанцама).

2.31. Коначно, потребно је проценити да ли је контролна стратегија (нпр. квалификација добављача, извођење одговарајућег функционалног тестирања, итд.) довољна да елиминира ризике или их сведе на прихватљив ниво.

2.3.2. RBA у вези са стратегијом тестирања/испитивања

2.32. Познато је да у неким случајевима можда неће бити могуће извршити тестирање за пуштање у промет активне супстанце или готовог производа због, на пример, техничких разлога (нпр. можда неће бити могуће тестирање комбинованих компонената одређених комбинованих производа), временских ограничења (тј. производ треба употребити одмах по завршетку производње) или када је количина доступног производа ограничена на клиничку дозу.

2.33. У овим случајевима треба осмислити адекватну контролну стратегију. На пример, могу се размотрити следеће опције:

2.34. Тестирање кључних међупроизвода (уместо готовог производа) или процесне контроле (уместо тестирања за пуштање серије у промет) ако се може доказати релевантност резултата ових испитивања за критичне карактеристике квалитета готовог производа.

2.35. Тестирање у реалном времену у случају материјала/производа са кратким роком трајања.

2.36. Повећано ослањање на валидацију процеса. Када недостатак материјала или веома кратак рок трајања ограничавају могућности за контролу квалитета у поступку пуштања у промет, ограничења треба компензовати појачаном валидацијом процеса (нпр. додатним тестовима, као што су испитивање

потенце/јачине или пролиферације који се могу извршити након пуштања серије у промет, као подаци за подршку валидацији процеса). То такође може бити релевантно за испитиване АТМРс: с обзиром да валидација процеса није очекивана за лекове намењене за клиничка испитивања (видети тачку 10.3), то може бити важно када је рутинска процесна контрола или тестирање за пуштање у промет ограничено или немогуће.

2.37. Треба нагласити да стратегију тестирања за пуштање у промет треба спроводити у складу са дозволом за клиничко испитивање/дозволом за лек.

2.38. Следећи примери се такође могу узети у обзир:

2.39. Тест стерилности за готов производ у складу са Европском фармакопејом (Ph. Eur. 2.6.1) можда неће увек бити могуће урадити због недовољно доступног материјала или можда неће бити могуће чекати коначни резултат теста пре него што се производ стави у промет због кратког рока трајања или медицинске потребе. У овим случајевима, стратегија у вези са обезбеђењем стерилности мора бити прилагођена. На пример, може се размотрити употреба алтернативних метода за прелиминарне резултате, у комбинацији с тестирањем стерилности подлога или међупроизвода у временским терминима који следе (који су релевантни).

2.40. Такође, може се размотрити употреба валидираних алтернативних брзих микробиолошких метода. Искључиво ослањање на алтернативне микробиолошке методе према Ph. Eur. 2.6.27 може бити прихватљиво када је то оправдано с обзиром на специфичне карактеристике производа и повезане ризике, и под условом да је демонстрирана прикладност методе за одређени производ.

2.41. Ако резултати теста стерилности производа нису доступни при пуштању серије у промет, потребно је применити одговарајуће мере за ублажавања ризика, што укључује обавештавање ординирајућег лекара (видети тачку 11.3.2).

2.42. Пошто ћелије у суспензији нису прозирни раствори, прихватљиво је тест честица заменити тестом изгледа (нпр. боје), под условом да се имплементирају алтернативне мере, као што су контрола честичне контаминације из материјала (нпр. филтрацијом раствора сировина) и опреме која се користи током производње, или провера способности производног процеса да обезбеди производе с ниским садржајем честица са симулираним узорцима (без ћелија).

2.43. Неопходно је оправдати одустајања од програма континуираног праћења стабилности за производе с краћим роком трајања.

2.3.3. Додатна разматрања релевантна за АТМРс који нису предмет значајне манипулације

2.44. Процеси производње АТМРс који не укључују значајну манипулацију ћелијама/ткивима обично су повезани с мањим ризицима од производње АТМРс која укључује сложене значајне манипулације. Међутим, не може се закључити да

су процеси који нису квалификовани као „значајна манипулација” без ризика, посебно ако обрада ћелија подразумева дуго излагање ћелија/ткива амбијенталним условима. Сходно томе, треба извршити анализу ризика конкретног процеса производње како би се идентификовале мере које су неопходне да би се обезбедио квалитет производа.

2.45. У циљу смањења биолошког оптерећења, у примени захтева GMP на ATMPs, чији производни процес не подразумева значајну манипулацију, могу се узети у обзир еквивалентни стандарди које примењују произвођачи ATMPs у складу са другим законским оквирима. На пример, просторије и опрему који су прописно валидирани за обраду ћелија/ткива за потребе трансплантације у складу са стандардима који се могу сматрати упоредивим са онима наведеним у овим Смерницама⁶ није потребно поново валидирати (за исту врсту производних операција).

2.46. Међутим, постоје одређени елементи GMP који имају за циљ да обезбеде квалитет, безбедност и ефикасност ATMPs који нису посебно обрађени у другим прописима и који, према томе, треба да буду у складу са захтевима из ових Смерница, чак и када процес производње не укључује значајну манипулацију. Посебно треба испоштовати захтеве за карактеризацију производа (кроз постављање адекватних спецификација), валидацију процеса (очекивања за испитиване ATMPs описана су у тачки 10.3), контролу квалитета (у складу са условима дозвола за клиничко испитивање/дозволе за лек) и сертификавање од стране QP.

2.47. ATMPs произведени и примењени током исте хируршке процедуре нису изузети од регулативе за ATMPs (укључујући и усклађеност са GMP).

2.3.4. Додатна разматрања релевантна за испитиване ATMPs

2.48. Иако додатна прилагођавања у примени GMP могу бити оправдана у случају испитиваних ATMPs, треба нагласити да квалитет, безбедност и следљивост производа треба да се обезбеде и у условима клиничког испитивања.

6 На пример, валидација просторија/опреме која се користи за обраду ћелија/ткива у оквиру исте хируршке процедуре предвиђене чланом 2(2) Директиве 2004/23 или у сврхе истраживања не сматра се упоредивом са стандардима предвиђеним овим Смерницама. Стога, пре производње лекова за напредну терапију у таквим просторијама, потребно је да су просторије и опрема валидирани у складу са овим Смерницама.

2.49. Следе примери додатних могућих адаптација које се могу прихватити у случају испитиваних ATMPs:

2.50. С обзиром да испитивани ATMPs треба да се производе у просторијама за које су захтеви у погледу квалитета ваздуха у складу са захтевима наведеним у

тачки 4.3.2 и 9.5, у случају испитиваних ATMPs који се користе у врло раним фазама клиничког испитивања, односно фази доказивања концепта, у изузетним случајевима производ се може производити у отвореном систему у критичном чистом простору класе А са окружењем С класе чистоће ако су испуњени следећи (кумулятивни) услови:

(i) Извршена је процена ризика и доказано је да су спроведене мере контроле адекватне да обезбеде производњу производа одговарајућег квалитета. Осим тога, контролна стратегија треба да буде описана у Досијеу са спецификацијама лека намењеног за клиничко испитивање.

(ii) Производ је намењен за лечење стања опасног по живот за које не постоје терапијске алтернативе.

(iii) Релевантни надлежни органи су сагласни (сагласност и монитора клиничког испитивања и инспектора надлежних за место производње).

2.51. У раним фазама клиничког истраживања (фазе I и I/II клиничког испитивања), када је производна активност веома ниска, калибрацију, активности одржавања, инспекцију или проверу погона и опреме треба извршити у одговарајућим интервалима заснованим на анализи ризика. Погодност за употребу све опреме треба проверити пре употребе.

2.52. Ниво формалности и детаљности документације може се прилагодити фази развоја. Међутим, захтеве за следљивост треба применити у потпуности.

2.53. Током раних фаза клиничког развоја (фазе I и I/II клиничког испитивања) спецификације се могу заснивати на ширем опсегу критеријумима прихватљивости узимајући у обзир тренутна сазнања о ризицима, и по одобрењу од стране надлежног органа који издаје дозволу за клиничко испитивање.

2.54. Могућа прилагођавања у вези с квалификацијом просторија и опреме, валидацијом чишћења, валидацијом процеса и валидацијом аналитичких метода описана су у Одељку 10.

3. Особље

3.1. Општи принципи

3.10. Произвођач ЛНТ ATMPs да има одговарајући број запослених с одговарајућим квалификацијама и одговарајућим практичним искуством релевантним за планиране производне операције.

3.11. Целокупно особље укључено у производњу или тестирање/испитивање ATMPs треба јасно да разуме своје задатке и обавезе, и да поседује знање о производу које је одговарајуће за додељене задатке.

3.2. Обука

3.12. Целокупно особље треба да прође обуку о принципима GMP који се односе на њих, као и да прође почетну и периодичну обуку релевантну за послове које обављају.

3.13. Треба да постоји одговарајућа (и периодична) обука о захтевима специфичним за производњу, тестирање и следљивост производа.

3.14. Особље које ради у чистим просторима треба да прође посебну обуку о асептичној производњи, укључујући основне аспекте микробиологије.

3.15. Пре учествовања у рутинским асептичним производним операцијама, особље треба да учествује у успешном тесту симулације процеса (видети тачку 9.5.2). Потребна је и обука о захтевима за заштитну одећу наведеним у тачки 3.3. Најмање једном годишње треба проценити компетенције особља које ради у просторима класе чистоће А/В по питању испуњавања захтева у вези са заштитном одећом.

3.16. Микробиолошки мониторинг особља које ради у просторима класе чистоће А/В треба обављати након критичних производних операција и током напуштања простора класе чистоће А/В. Такође, треба успоставити систем дисквалификацију/искључивање из рада особља на основу резултата програма мониторинга као и других параметара који могу бити релевантни. Након дисквалификације/искључивања из рада, неопходно је да оператер прође поновну обуку и реквалификацију пре него што му буде дозвољено било какво даље учешће у асептичним поступцима. Саветује се да поновно обучавање/реквалификација подразумева учешће у успешном реализованом тесту симулације процеса.

3.17. Осим тога, треба да постоји одговарајућа обука за спречавање преноса заразних болести с биолошких сировина и полазних супстанци на оператере и обрнуто. Особљу које рукује генетски модификованим организмима („ГМО“) потребна је додатна обука како би се спречили ризици од унакрсне контаминације и потенцијални утицај на амбијенталне услове.

3.18. Особље задужено за чишћење и одржавање такође треба да прође обуку релевантну за послове које обавља, посебно о мерама за избегавање ризика по производ, амбијенталне услове и здравље.

3.19. Обука се може обезбедити интерно. Ефикасност обуке треба периодично процењивати. Треба водити и евиденције о обуци.

3.3. Хигијена

3.20. Неопходни су високи стандарди личне хигијене и чистоће. Потребно је успоставити хигијенске програме.

3.21. У простору за производњу и складиштење забрањено конзумирати храну, пиће, жвакати или пушити, као и чувати храну или личне лекове.

3.22. Треба избегавати директан контакт између руку оператера и изложеног производа, као и било ког дела опреме који долази у контакт са производима.

3.23. Свако лице које улази у производне просторе треба да носи чисту одећу одговарајућу за производну активност којом се бави, и ту одећу треба пресвући када је то прикладно. Додатну заштитну одећу која одговара производним операцијама које треба извести (нпр. штитници за главу, лице, шаке и/или руке) треба носити када је то потребно.

3.24. Радна одећа и њен квалитет треба да одговарају процесу и класи чистоће радног простора. Треба је носити на начин да заштити оператера и производ од ризика од контаминације.

3.25. Опис одеће потребне за чисте просторе је следећи:

– Класа D: Коса, и кад је то применљиво, брада и бркови треба да су покривени. Треба да се носи заштитна одећа и одговарајућа обућа или назувци. Треба предузети одговарајуће мере како би се избегла било каква контаминација чистог простора из спољашње средине.

– Класа C: Коса и, кад је то применљиво, брада и бркови треба да буду покривени. Треба да се носи заштитна одећа из једног или два дела, која је скупљена на зглобовима, и с високим оковратником, као и одговарајућа обућа или назувци. Са заштитне одеће и обуће не треба да отпадају било каква влакна или честице.

– Класа A/B: Стерилна капуљача треба у потпуности да покрива косу и кад је то применљиво браду и бркове; треба је увући у оковратник одела; треба да се носе стерилна маска за лице и штитници за очи⁷ како би се спречило распршивање капљица и честица. Треба да се носе одговарајуће стерилисане гумене или пластичне рукавице које нису посуте пудером, као и стерилисана или дезинфикована обућа. Ногавице панталона треба да су увучене у обућу, а рукави одеће у рукавице. Заштитна одећа треба да задржи честице које отпадају с тела, а са ње не треба да отпадају било каква влакна или честице.

3.26. У просторије за пресвлачење које воде у просторије класе чистоће B и C не треба уносити одећу која се носи напољу. За сваког радника који улази у простор класе A/B, треба да се обезбеди чисто (стерилисано) заштитно одело (укључујући маске за лице и штитнике за очи⁷) за сваки улазак; потреба за изласком и поновним уласком у чист простор због другачијег производног корака/различите серије треба да буде одређена у складу са ризиком активности. Рукавице треба редовно дезинфиковати током производних операција. По изласку из чистог простора треба визуелно проверити интегритет радне одеће.

3.27. Заштитна одећа за чисте просторе треба да се пере и њоме се поступа на такав начин да се не скупљају додатни

7 Штитници за очи нису потребни када њихова употреба онемогућава особље да изврши додељени задатак (нпр. гледање кроз микроскоп).

контаминанти који касније могу да се расипају у простор. Приликом рада у ограниченом простору, заштитну одећу треба одложити пре напуштања ограниченог простора.

3.28. Ручне сатове, шминку и накит не треба носити у чистим просторима.

3.29. Тамо где је потребно да се ризик од унакрсне контаминације сведе на минимум, треба применити ограничења кретања целокупног особља. Генерално, особље (или било које друго лице) не треба да прелази директно из простора у којима је изложено живим микроорганизмима, ГМО, токсинима или животињама, у просторе у којима се рукује другим производима, инактивираним производима или различитим организмима. Ако је такво кретање неизбежно, треба применити одговарајуће мере контроле (узимајући у обзир ризике). Када се лице креће из једне чисте собе у другу чисту собу (из више у нижу класу чистоће, или из ниже у вишу класу чистоће), треба применити одговарајуће мере дезинфекције. Треба поштовати захтеве за заштитну одећу који су прописани за одговарајућу класу чистоће.

3.30. Активности у чистим просторима, посебно када су у току асептичне производне операције, треба да буду сведене на минимум. Треба избегавати прекомерно расипање честица и организама услед превелике активности.

3.31. У чистим просторима треба да буде присутан само минималан број запослених. Инспекције и контроле треба спроводити што је могуће даље од чистих простора.

3.32. Треба предузети потребне кораке како би се обезбедило да се пријављује здравствено стање особља које може бити релевантно за квалитет АТМРs, и да у производњи АТМРs не учествује ниједно лице које болује од неке заразне болести која може негативно да утиче на квалитет производа, или које има отворене лезије на изложеној површини тела.

3.33. Праћење здравственог стања особља треба да буде сразмерно ризицима. Када је потребно, имајући у виду конкретне ризике по производ, особље ангажовано у производњи, одржавању, тестирању и интерним контролама и бризи о животињама треба да буде вакцинисано. Може се јавити потреба за увођењем других мера за заштиту особља у складу с познатим ризицима по производ и материјале који се користе у његовој производњи.

3.4. Кључно особље

3.34. Због њихове кључне улоге у систему квалитета, лице одговорно за производњу, лице одговорно за контролу квалитета и Квалификовано лице за пуштање серије лека у промет („QP”) треба да именује више руководство. У

случају да ATMPs садрже или се састоје од ГМО, више руководство такође треба да именује лице одговорно за биолошку безбедност.

3.35. Улоге и одговорности кључног особља треба да буду јасно дефинисане и саопштене унутар организације.

3.36. Као минимум, лице одговорно за производњу је одговорно да обезбеди да се производња обавља у складу с релевантним спецификацијама/упутствима, за оспособљеност и одржавање просторија и опреме која се користи у производним операцијама, и да обезбеди да се изврше одговарајуће валидације. Одговорности лица задуженог за контролу квалитета детаљно су описане у тачки 12.1, а одговорности QP су описане у тачки 11.2.

3.37. Осим тога, у зависности од величине и организационе структуре компаније, може се основати посебна јединица одговорна за обезбеђење квалитета. У овом случају, лице одговорно за производњу и лице одговорно за контролу квалитета деле одговорности с лицем одговорним за обезбеђење квалитета.

3.38. Лице одговорно за производњу, лице одговорно за контролу квалитета и – где је применљиво – лице одговорно за обезбеђење квалитета, деле неке одговорности у вези с дизајном и применом Фармацеутског система квалитета, а посебно у вези са обуком, документацијом, валидацијом процеса, валидацијом услова транспорта и процеса реконституције (где је применљиво), контролом амбијенталних услова у производњи, контролом поверених активности и испитивањем квалитета.

3.39. Иако се дужности кључног особља могу пренети на лица са одговарајућим квалификацијама, не треба да постоје недостаци или необјашњива преклапања у одговорностима кључног особља.

3.40. Исто лице може обављати улогу лица одговорног за контролу квалитета и QP. Такође је могуће да QP буде одговорно за производњу. Међутим, одговорност за производњу и контролу квалитета не може да преузме исто лице. У малим компанијама, у којима су тимови вишеструко квалификовани и обучени за контролу квалитета и производне активности, прихватљиво је да исто лице буде одговорно за обе улоге (производњу и контролу квалитета) у односу на различите серије лекова. Одговорност за производњу и контролу квалитета серије мора бити поверена различитим лицима за сваку засебну серију. Сходно томе, посебно је важно да се кроз одговарајуће писане процедуре јасно утврди независност активности контроле квалитета од производних активности за исту серију.

4. Просторије

4.1. Општи принципи

4.10. Просторије морају бити одговарајуће за послове који се у њима обављају. Треба да буду пројектоване тако да на се на минимум сведе могућност спољне

контаминације, унакрсне контаминације, ризик од грешака и, уопште, било какав негативан утицај на квалитет производа.

4.11. Важно је да се примењују следећи општи принципи:

(i) Просторије треба редовно чистити (дезинфекцију применити по потреби).

(ii) Просторије треба пажљиво одржавати, обезбеђујући да операције поправке и одржавања не представљају никакву опасност по квалитет производа.

(iii) Осветљење, температура, влажност и вентилација треба да буду одговарајући за активности које се обављају и не би требало да негативно утичу на АТМРс или функционисање опреме.

(iv) Треба применити одговарајуће мере за мониторинг кључних параметара амбијенталних услова.

(v) Просторије треба пројектовати и опремити тако да пружају максималну заштиту од уласка инсеката или других животиња.

(vi) Треба предузети мере да се спречи улазак неовлашћених лица. Кроз просторе за производњу, складиштење и контролу квалитета не треба да се креће особље које не ради у њима. Када је такво кретање неизбежно, треба применити одговарајуће мере контроле.

(vii) Производња отрова, као што су пестициди и хербициди, не треба да буде дозвољена у просторијама које се користе за производњу АТМРс.

4.12. Просторије треба да буду оспособљене за производњу АТМРс (видети тачку 10.1)

4.2. Вишенаменски погон

4.13. Производња АТМРс у вишенаменском погону прихватљива је када се спроводе одговарајуће мере за смањење ризика сразмерне самим ризицима како би се спречило мешање и унакрсна контаминација. Даља објашњења могу се наћи у тачки 9.4.

4.14. Ако се у производном објекту производе лекови који нису АТМРс, у складу са проценом ризика, производња АТМРс ће можда морати да се одвија у наменском делу објекта.

4.15. За производњу АТМРс који представљају ризик који се не може адекватно контролисати оперативним и/или техничким мерама, треба користити одвојене производне просторе. У случају када нема одвојених производних јединица, треба спровести поступак темељног чишћења, деконтаминације и валидације истих, пре него што дође до било какве следеће производње у истом простору (временско раздвајање).

4.16. Треба предузети посебне мере опреза у случају производних активности које укључују заразне вирусне векторе (нпр. онколитичке вирусе): ове активности треба да се одвијају у одвојеном простору.

Истовремена производња различитих серија/производа

4.17. Производне активности које се односе на различите полазне супстанце и/или готове производе треба раздвојити, просторно или временски.

4.2.1. Просторно раздвајање:

4.18. Истовремена производња два различита АТМPs/серије у истом простору није прихватљива. Међутим, изоловани и ограничени системи могу се користити за раздвајање активности на следећи начин:

4.19. (а) Употреба више од једног затвореног изолатора (или других затворених система) у истој соби у исто време је прихватљива, под условом да се предузму одговарајуће мере за ублажавање последица како би се избегла унакрсна контаминација или мешање материјала, укључујући одвојено избацавање издувног ваздуха из изолатора и редовне провере интегритета изолатора.

4.20. Када се за обраду различитих вирусних вектора у истој соби користе два изолатора, треба да постоји 100% извлачење ваздуха из собе и постројења (тј. да нема рецикулације). У другим случајевима, може бити прихватљива филтрација ваздуха. Додатно, у случају истовремене производње вирусних вектора, потребно је обезбедити затворен, одвојен и једносмеран ток кретања отпада.

4.21. (б) Могућност коришћења више од једног кабинета за биолошку безбедност у истој просторији је прихватљива само ако се примењују делотворне техничке и организационе мере за раздвајање активности (нпр. Дефинисани су строги токови кретање материјала и особља, без кршења правила у коришћењу опреме у истој соби, итд.). Треба нагласити да истовремена употреба више од једног кабинета за биолошку безбедност повлачи додатне ризике и стога треба доказати да су примењене мере делотворне за избегавање ризика по квалитет производа и могућност мешања.

4.22. (ц) Прихватљиво је обављати производну активност у чистој соби у којој се налази инкубатор који се користи за другу серију/производ, ако постоји одвојено избацавање издувног ваздуха из инкубатора. Посебну пажњу треба посветити спречавању могућности мешања.

4.23. (д) Истовремена инкубација/чување различитих серија у оквиру истог инкубатора је прихватљиво само ако су физички одвојене (нпр. различите ћелијске културе у затвореним судовима). Када се симултана инкубација/складиштење различитих серија одвија као што је описано, произвођач треба да процени могуће ризике и примени одговарајуће мере како би се избегла могућност мешања материјала.

4.24. Међутим, истовремена инкубација/складиштење вектора/производа способних за репликацију засновану на њима, или зараженог материјала/производа засновану на њима с другим материјалима/производима није прихватљива.

4.25. (е) С обзиром на њихов нижи профил ризика, истовремена производња невирусних вектора у одвојеним коморама са ламинарним протоком ваздуха смештених у истој соби може бити прихватљива ако се примене одговарајуће мере да се избегне могућност мешања.

4.2.2. Временско раздвајање:

4.26. Читав производни погон или ограничен производни простор може бити намењен за кампањску производњу одређеног производа, након чега следи процес чишћења валидиране ефикасности (видети тачку 10.2).

4.3. Производни простори

4.3.1. Пројектовање и конструкција

4.27. Препоручује се да просторије буду пројектоване тако да се производња одвија у просторима повезаним логичним редоследом који одговара редоследу производних операција и потребном нивоу чистоће. Исто тако, уређење радног окружења, опреме и материјала треба да буде одговарајуће како би се ризик од замене различитих производа или њихових компоненти свео на минимум, како би се избегла унакрсна контаминација и како би се на минимум свео ризик од изостављања или погрешне примене било којег од производних или контролних корака.

4.28. Распоред просторија треба да омогући одвајање токова нестерилних и коришћених материјала и опреме од стерилисаних. Где то није могуће, руковање нестерилним и коришћеним материјалима/опремом треба раздвојити временски и применити одговарајуће мере чишћења.

4.29. За производне просторе треба обезбедити ефикасну вентилацију, са системима за контролу ваздуха (укључујући температуру и, где је потребно, влажност и филтрацију ваздуха) који су одговарајући како за производе којима се рукује, и производне операције које се у њима обављају, тако и за амбијенталне услове окружења.

4.30. Клима коморе треба да буду пројектоване, изграђене и одржаване тако да спрече ризик од унакрсне контаминације између различитих простора у оквиру истог места производње и некад морају да буду специфичне за одређени простор. У зависности од специфичних ризика за производ, треба размотрити употребу система с једносмерним протоком ваздуха.

4.31. У чистим просторима, све изложене површине треба да буду глатке, непропусне и неоштећене како би се смањило расипање или акумулација честица

или микроорганизама и како би се омогућила редовна примена средстава за чишћење и дезинфекцију, тамо где се користе.

4.32. Да би се смањило накупљање прашине и олакшало чишћење, не треба да постоје удубљења која се не могу очистити, а присуство избочина, полица, ормана и опреме треба да буде минимално. Врата треба да буду дизајнирана тако да се избегну удубљења која се не могу очистити; из тог разлога клизна врата могу бити непожељна.

4.33. Спуштене таванице треба да буду потпуно затворене како не би дошло до контаминације из простора изнад њих.

4.34. Цеви, канали и други водови треба да буду инсталирани тако да се не стварају удубљења, да немају незаптивене отворе и површине које се тешко чисте.

4.35. Чистим/ограниченим просторима треба приступити кроз пропусник са вратима која се међусобно закључавају/блокирају или одговарајућим процедуралним контролама како би се обезбедило да се врата не отварају истовремено. Завршна фаза пропусника треба, у стању мировања, да буде исте класе чистоће као и простор у који води.

4.36. Свлачионице треба да буду пројектоване као пропусници и да се користе тако да обезбеде физичко раздвајање различитих фаза пресвлачења и да се минимизира контаминација заштитне одеће микроорганизмима и честицама. Треба их ефективно „испирати” филтрираним ваздухом. Понекад је пожељно користити одвојене свлачионице за улазак и излазак из чистих простора. Уопштено, просторије за прање руку треба обезбедити само у првом делу свлачионица.

4.3.2. Асептични амбијентални услови

4.37. Просторије треба да буду погодне за предвиђене производне операције и да буду адекватно контролисане како би се обезбедили асептични амбијентални услови. Мере које се примењују да би се обезбедили асептични амбијентални услови треба да буду адекватне имајући у виду све специфичне ризике производа и производног процеса. Потребно је обратити посебну пажњу у случају када се не ради терминална стерилизација готовог производа.

Чисти простори

4.38. Критичан чист простор је простор у ком је производ изложен амбијенталним условима и стога треба да буде пројектован тако да обезбеди асептичне услове. Ваздух у непосредној близини критичног чистог простора такође треба адекватно контролисати (окужење чистог простора). Чисте просторе треба снабдевати ваздухом који је прошао кроз филтере одговарајуће ефикасности. Треба одредити одговарајући ниво класификације ваздуха узимајући у обзир специфичне ризике, као и природу производа и производног процеса, с посебним

освртом на то да ли се производни процес одвија у отвореном или затвореном систему (видети тачку 9.5.1).

4.39. Класификацију чистих соба/уређаја за чист ваздух треба обављати према стандарду ISO 14644-1. Како би се испунили ови стандарди, треба измерити честице у ваздуху величине једнаке или веће од 0,5 μm . Ово мерење треба изводити и у стању мировања и током рада. Максимална дозвољена концентрација честица у ваздуху за сваку класу чистоће је следећа:

Максимални дозвољени број честица једнаких или већих од 0,5 μm			
Класа	У стању мировања (по m^3)	Током рада (по m^3)	ISO класификација (у стању мировања/током рада)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Није дефинисано	8

4.40. Као део квалификације чистих соба, треба мерити микробиолошко оптерећење чисте собе током рада. Лимити микробиолошке контаминације за сваку класу чистоће су следеће (препоручене вредности):

Класа	Узорак ваздуха CFU/ m^3	Таложне плоче (пречник 90 mm) CFU/4 сата*	Контактне плоче (пречник 55 mm) CFU/плоча
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Појединачне таложне плоче могу бити изложене мање од 4 сата. Лимите наведене у табели треба користити и када су таложне плоче изложене мање од 4 сата. Таложне плоче треба да буду изложене током критичних производних операција и замењене по потреби након 4 сата.

** Треба напоменути да очекивани резултат за класу А треба да буде 0 CFU; сваки опоравак од 1 CFU или више треба да резултира истрагом.

4.41. Присуство контејнера и/или материјала који могу да генеришу честице треба свести на минимум у чистим просторима.

4.42. Одговарајуће чишћење/санитација чистих зона је од суштинског значаја, укључујући уклањање резидуа средстава за чишћење/дезинфекцију. Фумигација може бити корисна за смањење микробиолошке контаминације на неприступачним местима. У случају када се користе дезинфекциона средства, треба проверити њихову ефикасност. Такође је препоручљиво да се користи више од једне врсте дезинфекционих средстава (периодична промена) како би се избегао развој отпорних сојева и како би се постигао шири спектар активности биолошке деконтаминације. Средства за дезинфекцију, детерџенти и средства за чишћење који се користе у чистим просторима класе А и В треба да буду стерилни.

4.3.3. Мониторинг амбијенталних услова

4.43. Програми мониторинга амбијенталних услова су важни „алати” за процену делотворности мера контроле контаминације и идентификовање специфичних претњи за чистоћу производа. Програм мониторинга амбијенталних услова треба да укључује следеће параметре: неживе/живе контаминанте, разлике ваздушног притиска и – ако је за процес потребна одговарајућа контрола – температуру и релативну влажност, а резултате треба пратити.

4.44. Локације за мониторинг треба одредити узимајући у обзир ризике (нпр. на локацијама које представљају највећи ризик од контаминације) и резултате добијене током квалификације просторија.

4.45. Број узорака, запремина, учесталост мониторинга, нивои упозорења и акциони лимити треба да буду одговарајући, узимајући у обзир ризике и укупну контролну стратегију одређеног места производње. Методе узимања узорка не треба да представљају ризик од контаминације производних операција.

Мониторинг неживих честица

4.46. Треба успоставити системе за мониторинг честица у ваздуху да би се добили подаци за процену потенцијалних ризика од контаминације и да би се обезбедили асептични амбијентални услови у чистој соби. Потребан је и мониторинг амбијенталних услова за изолаторе и кабинете за биолошку безбедност.

4.47. Степен контроле амбијенталних услова неживих честица и избор система за мониторинг треба да буду прилагођени специфичним ризицима производа и производног процеса (нпр. живи организми). Учесталост, запремина или трајање узимања узорка, лимити за активирање упозорења и корективне мере треба да се утврђују од случаја до случаја узимајући у обзир ризике. Није неопходно да запремина узорка буде иста као она који се користи за квалификацију чисте собе.

4.48. Треба дефинисати одговарајуће лимите за активирање упозорења и акционе лимите. У циљу идентификовања потенцијалних измена које могу бити штетне за процес, лимити за активирање упозорење за класе В до D треба да буду нижи од

оних које су наведени као акциони лимити, и треба да се заснивају на перформансама простора.

4.49. Систем за мониторинг треба да обезбеди да се прекорачење граница за активирање упозорења брзо идентификује (нпр. подешавање аларма). Ако су акциони лимити прекорачени, треба предузети одговарајуће корективне мере. Њих треба документовати.

4.50. Препоручени акциони лимити су:

Класа	Препоручени максимални лимити за честице $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Препоручени максимални лимити за честице $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	током рада	у мировању	током рада	у мировању
A	3520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Поставити лимит на основу процене ризика	3 520 000	Поставити лимит на основу процене ризика	29 000

* Због ограничења опреме за мониторинг задржана је вредност од 20. Такође треба покренути истрагу у случају честих континуираних опоравака испод те вредности.

4.51. За просторе А класе чистоће, мониторинг честица треба да се спроводи током целог трајања критичног процеса, укључујући састављање опреме, осим када је то образложено (нпр. контаминанти у процесу који могу да оштете бројач честица или када то представља опасност, нпр. живи патогени организми). У таквим случајевима, треба да се обави мониторинг током операција постављања опреме (тј. пре излагања производа опасности). Мониторинг такође треба обављати током симулираних производних операција.

4.52. За просторе В класе чистоће, мониторинг честица треба да се спроводи током критичних производних операција, иако праћење не мора да покрије целокупно трајање критичног процеса. Простор класе В треба пратити одговарајућом учесталашћу користећи одговарајућу запремину узорка како би се омогућило да се идентификују промене у нивоима контаминације.

4.53. Стратегија мониторинга за класе С и D треба да буде осмишљена узимајући у обзир ризике и посебно природу производних операција које се спроводе.

4.54. У случају када се не врше критичне операције (тј. у стању мировања), узимање узорка треба обављати у одговарајућим интервалима. У стању мировања, HVAC систем не треба прекидати, јер то може изазвати потребу за поновном квалификацијом. У случају прекида, треба извршити процену ризика како би се утврдиле све мере које би могле бити потребне узимајући у обзир активности које се обављају у тим просторима (нпр. додатни мониторинг).

4.55. Иако није потребно у сврху квалификације, мониторинг концентрације честица величине $\geq 5,0 \mu\text{m}$ у просторима А и В класе чистоће је потребан у сврху рутинског мониторинга јер је важан дијагностички алат за рано откривање кварова. Повремена индикација броја макро честица, посебно величине $\geq 5,0 \mu\text{m}$ може се сматрати лажним резултатом, док узастопан или редован број ниских нивоа може указивати на могућу појаву контаминације и треба да се истражи. Такви догађаји могу, на пример, указивати на рани квар HVAC (система грејања, вентилације и климатизације), квар опреме за пуњење или такође могу указати на проблем настао током подешавања и рутинског рада машине.

Мониторинг живих честица

4.56. Провере за откривање присуства специфичних микроорганизама у чистој соби (нпр. гљивице, плесни, итд.) треба спровести по потреби. Мониторинг живих честица треба спроводити и за изолаторе и кабинете за биолошку безбедност.

4.57. Тамо где се изводе асептичне операције, мониторинг треба да буде чест, коришћењем метода као што су таложне плоче, волуметријско узимање узорка ваздуха и узорковање са површина (нпр. брисеви и контактне плоче). Треба размотрити употребу метода брзог микробиолошког мониторинга и оне се могу

4.58. Током критичних производних операција у којима је производ изложен амбијенталним условима неопходан је континуирани мониторинг. Површине и особље треба пратити након критичних производних операција. Додатно микробиолошко праћење може такође бити потребно ван производних операција у зависности од ризика.

4.59. За микробиолошки мониторинг чистих простора примењују се следећи препоручени максимални лимити:

Класа	Узорак ваздуха CFU/m ³	Таложне плоче (пречник 90 mm) CFU/4 сата*	Контактне плоче (пречник 55 mm) CFU/плоча	Отисак рукавица 5 прстију CFU/рукавица
А**	< 1	< 1	< 1	< 1
В	10	5	5	5

C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* Појединачне таложне плоче могу бити изложене мање од 4 сата. Тамо где су таложне плоче изложене мање од 4 сата, и даље треба користити лимите наведене у табели. Таложне плоче треба да буду изложене током критичних операција и да се промене по потреби након 4 сата.

** Треба напоменути да за класу А очекивани резултат треба да буде 0 опорављених CFU; сваки опоравак од 1 CFU или више треба да резултира истрагом.

4.60. Потребно је дефинисати одговарајуће лимите упозорења и акционе лимите. У циљу идентификовања потенцијалних промена које могу бити штетне по процес, лимити за упозорење за класе В до D треба да буду нижи од оних које су наведени као акциони лимити и треба да се заснивају на перформансама простора. Ако су прекорачени акциони лимити, треба предузети одговарајуће корективне мере. Њих треба документовати.

4.61. Ако су микроорганизми детектовани у простору класе А, треба их идентификовати до нивоа врсте (одредити врсту) и проценити њихов утицај на квалитет производа и на прикладност просторија за вршење планираних производних операција.

Ваздушни притисак

4.62. Суштински део превенције контаминације је адекватно одвајање простора за рад. Да би се одржао квалитет ваздуха, важно је постићи правилан проток ваздуха из простора веће чистоће у суседне мање чисте просторе. За просторе веће чистоће ваздуха од суштинске је важности да имају значајну позитивну разлику притиска у односу на суседне просторије ниже чистоће ваздуха. Ове каскаде притиска треба да буду јасно дефинисане и континуирано праћене одговарајућим методама (нпр. подешавањем аларма). Суседне просторије различитих класа чистоће треба да имају разлику притиска од 10–15 Ра (препоручене вредности).

4.63. Међутим, негативан притисак у одређеним просторима може бити потребан због задржавања (нпр. када се користе вектори способни за репликацију или патогене бактерије). У таквим случајевима, простори под негативним притиском треба да буду окружени чистим простором са позитивним притиском одговарајуће класе.

4.3.4. Одводи

4.64. Одводи треба да буду одговарајуће величине и да имају сливнике са сифонским затварачем. Одводни системи морају бити пројектовани тако да се отпадна вода може ефикасно неутралисати или деконтаминирати како би се смањио ризик од унакрсне контаминације. Отворене канале треба избегавати где

је то могуће, али ако су неопходни, треба да буду плитки да би се олакшало чишћење и дезинфекција. Произвођачи треба да буду упућени да, за ризике који се односе на биохазардни отпад, треба поштовати локалне прописе.

4.65. Чисти простори класе А и Б не треба да имају уграђене судопере или одводе.

4.4. Складишни простори

4.66. Складишни простори треба да буду довољног капацитета да омогуће уредно складиштење различитих категорија материјала и производа: полазних супстанци и сировина, материјала за паковање, међупроизвода, производа у балку (bulk) и готових производа, производа у статусу карантина, одобрених, одбијених, враћених или производа повучених из промета.

4.67. Простори за складиштење треба да буду чисти и суви и да се одржавају у оквиру прихватљивих температурних граница. У случају када се захтевају посебни услови складиштења (нпр. температура, влажност) исте је потребно дефинисати и пратити.

4.68. У случају када је статус карантина обезбеђен складиштењем у одвојеним просторима, ти простори треба да буду јасно обележени, а приступ дозвољен само овлашћеном особљу. Било који други систем који замењује физички карантин треба да пружи еквивалентну безбедност.

4.69. Потребно је обезбедити одвојене просторе за складиштење повучених и враћених материјала/производа из промета, осим ако је контрола ових материјала/производа обезбеђена електронским путем. Одбијени материјали/производи треба да се чувају у просторима са ограниченим приступом (нпр. закључани простори).

4.70. Високо реактивне материјале/производе треба чувати у сигурним и безбедним просторима.

4.5. Просторије за контролу квалитета

4.71. Лабораторије за контролу квалитета треба да буду пројектоване тако да одговарају операцијама које се у њима обављају. Потребно је обезбедити довољно простора да се избегне замена и унакрсна контаминација током тестирања. Потребно је обезбедити адекватан одговарајући простор за складиштење узорака и евиденција/записа.

4.72. Лабораторије за контролу квалитета треба да буду одвојене од производних просторија. Међутим, процесне контроле се могу спроводити унутар производног простора под условом да не носе никакав ризик по производе. Више детаља је доступно у тачки 12.1.

4.6. Помоћне просторије

4.73. Просторије за одмор и освежење запослених треба да буду одвојене од простора за производњу, складиштење и контролу квалитета. Тоалети и просторије за прање не треба да буду директно повезани са просторима за производњу, складиштење и контролу квалитета.

4.74. Просторије за лабораторијске животиње треба да буду изоловане од просторија за производњу, складиштење и контролу квалитета, и да имају посебан улаз и уређаје за климатизацију ваздуха. Потребно је увести одговарајућа ограничења по питању кретања особља и материјала.

5. Опрема

5.1. Општи принципи

5.10. Опрема која се користи у производним или контролним операцијама треба да буде одговарајућа за њену намену и да не представља никакву опасност за производ. Делови производне опреме који долазе у контакт с производом не треба да имају нежељена реактивна, адитивна, адсорпциона или апсорпциона својства која могу утицати на квалитет производа. Осим тога, делови опреме који долазе у контакт с ћелијама/ткивима треба да буду стерилни.

5.11. Главну опрему (нпр. реактори, контејнери за складиштење) и фиксирани цевоводи треба на одговарајући начин идентификовати како би се спречила забуна.

5.12. Интегритет делова опреме треба да се провери на одговарајући начин узимајући у обзир специфичан ризик за производ и намеравани производни процес (нпр. обезбеђивање структуралног интегритета током замрзавања и одмрзавања).

5.13. Локација и инсталација опреме треба да су адекватне како би се смањио ризик од грешака или контаминације. Повезивање које се изводи у асептичним условима треба да буде изведено у критичном чистом простору класе А са окружењем В класе чистоће, осим у случају када се врши накнадна стерилизација „паром на месту” или ако се повезивање врши помоћу валидираног стерилног система (нпр. заваривач стерилних цевчица, асептичне везе са стерилним септумом).

5.14. Ваге и опрема за мерење треба да буду одговарајућег опсега и прецизности како би се обезбедила тачност операција мерења.

5.15. Квалификација релевантне опреме треба да се изврши у складу с принципима из тачке 10.1.

5.16. Неисправну опрему треба, ако је могуће, уклонити из простора за производњу и контролу квалитета, или је бар јасно означити као неисправну.

5.2. Одржавање, чишћење, поправка

5.17. Опрему треба адекватно одржавати:

(i) Опрему треба калибрисати, прегледати или проверавати (по потреби) у дефинисаним интервалима како би се обезбедиле њене адекватне перформансе. У случају компјутеризованих система, провере треба да обухватају процену способности система да обезбеди интегритет података. Треба водити одговарајуће евиденције о тим проверама.

(ii) Ваздушни филтери за вентилацију треба да буду адекватно квалификовани и одржавани и треба да се мењају у одговарајућим интервалима (подешени у складу са критичношћу филтера). Квалификацију може да изврши произвођач, или добављач/произвођач филтера. Након замене, филтер треба да буде подвргнут тесту интегритета.

5.18. Адекватно чишћење и чување опреме је од суштинског значаја како би се избегао ризик од контаминације производа. Кад год је могуће, треба користити материјале за чишћење за једнократну употребу. Процедуре чишћења/деконтаминације које се примењују за опрему за вишеструку употребу која долази у контакт с производом треба да буду валидиране као што је објашњено у тачки 10.2.

5.19. Поправка и одржавање не треба да представљају никакву опасност по квалитет производа. Колико је то могуће, операције одржавања и поправке треба да се обављају ван чистог простора. У случају када се операције поправке или чишћења одвијају у чистом простору, с производњом не треба настављати док се не потврди да је простор адекватно очишћен и да је поново успостављен потребан статус амбијенталних услова.

5.20. Тамо где је потребно да се смањи ризик од унакрсне контаминације, треба ограничити померање опреме. Генерално, опрему не треба премештати из простора високог ризика у друге просторе, или између простора високог ризика (нпр. опрему која се користи за руковање ћелијама инфицираних донора или руковање онколитичким вирусима). Када се то догоди, потребно је применити одговарајуће мере како би се избегао ризик од унакрсне контаминације. Такође, потребно је преиспитати квалификациони статус премештене опреме.

6. Документација

6.1. Општи принципи

6.10. Добра документација је суштински део система квалитета и кључни је елемент GMP. Основни циљ система документације који се користи је да успостави, контролише, прати и евидентира све активности које директно или индиректно могу утицати на квалитет лекова. Такође, треба чувати податке који су потребни да би се обезбедила следљивост.

6.11. Постоје две основне врсте документације релевантне за систем обезбеђења квалитета: спецификације/упутства (укључујући, по потреби, техничке захтеве, стандардне оперативне процедуре („СОП“) и уговоре) и записе/извештаји.

6.12. Постоје различити облици документације, укључујући папирне, електронске, фотографске медије или видео записе.

6.13. Без обзира на форму у којој се подаци чувају, треба применити одговарајуће контроле како би се обезбедио интегритет података, укључујући:

(i) Спровођење мера за заштиту података од случајног губитка или оштећења, нпр. методама као што су умножавање или прављење резервних копија и пренос у други систем чувања.

(ii) Спровођење мера за заштиту података од неовлашћене манипулације. Треба успоставити физичке и/или логичке контроле како би се приступ компјутеризованом систему омогућио само овлашћеним лицима. Одговарајуће методе за спречавање неовлашћеног уласка у систем могу укључивати нпр. употребу кључева, пропусница, личних кодова с лозинкама, биометријских података или ограничен приступ рачунарској опреми и просторима за чување података. Обим безбедносних мера зависи од критичности компјутеризованог система.

(iii) Спровођење мера за обезбеђивање тачности, целовитости, доступности и читљивости докумената током целог периода чувања.

6.14. Садржај докумената треба да буде недвосмислен.

6.15. Када се различити производни кораци изводе на различитим локацијама под надлежношћу различитих ОР, прихватљиво је одржавати одвојене датотеке само за информације од значаја за активности на локацијама на којима се оне спроводе.

6.2. Спецификације и упутства

6.16. Спецификације за материјале и готов производ и упутства за производњу имају за циљ да обезбеде усаглашеност са условима дозволе за лек/ клиничко испитивање, конзистентност производа (која одговара релевантној фази развоја) и захтевани ниво квалитета. Стога је важно да се спецификације и упутства документују на одговарајући начин и да су довољно јасне и детаљне.

6.17. Документа која садрже спецификације и упутства (укључујући и њихове измене) треба да буду одобрена, потписана и датирана од стране овлашћених лица и за њих треба дефинисати датум ступања на снагу. Треба предузети неопходне кораке како би се обезбедило да се користи само актуелна верзија документа.

6.18. Спецификације и упутства треба периодично поново процењивати током развоја и након издавања дозволе за пуштање у промет, и по потреби ажурирати.

Свака нова верзија треба да узме у обзир најновије податке, актуелну технологију која се користи, као и услове дозволе за лек/клиничко испитивање. Такође, потребно је да се обезбеди следљивост до претходно важећег документа.

6.19. Образложења за измене треба да буду евидентирана, а последице измена по квалитет производа, безбедност или ефикасност и, где је применљиво, на било коју неклиничку студију или клиничка испитивања која су у току треба истражити и документовати. Треба напоменути да се измене производних захтева одобрених као део дозволе за лек морају доставити надлежним органима (процедура варијације дозволе),⁸ и да значајне модификације у процесу производње испитиваног АТМРs такође захтевају одобрење надлежних органа.⁹

6.20. Као минимум, потребно је документовати следеће:

(i) Спецификације за сировине/полазне материјале, укључујући:

– Опис сировина, укључујући упућивање на назначени назив и све друге информације потребне да би се избегао ризик од грешке (нпр. употреба интерних кодова). Поред тога, за сировине биолошког порекла, такође треба навести врсту и анатомске средине из које материјали потичу.

– Захтеве у погледу квалитета за критичне сировине (нпр. серуме, факторе раста, ензиме (нпр. трипсин), цитокине), да би се обезбедила погодност за предвиђену употребу, као и критеријуме прихватљивости (видети тачку 7.2). Захтеве квалитета договорене с добављачима треба одржавати (очекивања у случају испитиваних АТМРs објашњена су у тачки 7.2).

– Упутства за узимање узорка и испитивање, према потреби (видети тач. 7.2, 12.2 и 12.3).

– Услове складиштења и максимални период складиштења.

– Услове транспорта и мере предострожности.

(ii) Спецификације за полазне супстанце, укључујући:

– Опис полазних супстанци, укључујући све релевантне информације потребне за избегавање ризика од грешке (нпр. коришћење интерних кодова). За полазне супстанце људског порекла, такође треба идентификовати добављача и навести анатомску средину из које потичу ћелије/ткива/вирус (или, према потреби, идентификацију ћелијске линије, главне банке ћелија, извора семена).

– Захтеве квалитета како би се обезбедила погодност за предвиђену употребу, као и критеријуме прихватљивости (видети тачку 7.3). Уговоре и захтеве квалитета договорене с добављачима треба чувати.

8 Уредба Комисије (ЕК) бр. 1234/2008 од 24. новембра 2008. о процени варијација дозволе за стављање у промет лекова за хуману употребу и ветеринарских лекова (ОЈ L334, 12.12.2008, стр.7).

9 Дефиниција значајне измене наведена је у члану 2.2(13) Уредбе (ЕУ) бр. 536/2014.

- Упутства за узимање узорка и тестирање (видети тач. 7.3, 12.2 и 12.3).
- Услове складиштења и максималан период складиштења.
- Услове транспорта и мере предострожности.

(iii) Спецификације за међупроизводе и производе у балку треба да буду доступне тамо где је то применљиво, укључујући критеријуме за одобравање за употребу и максимални период складиштења.

(iv) Спецификације за примарне материјале за паковање, укључујући критеријуме за одобравање за употребу.

(v) Где је примењиво, спецификације за друге материјале који се користе у процесу производње а који могу имати критичан утицај на квалитет (нпр. медицинска средства која се користе у комбинованим АТМРs, супстанце и потрошни материјали који имају својствену биолошку активност путем које могу да утичу на ћелије, као што су посуде или перле обложене моноклонским антителима— mAb).

(vi) Дефиницију серије. Производе добијене од различитих полазних супстанци треба сматрати као посебне серије.

(vii) Упутства за производњу (укључујући опис главне опреме која ће се користити) и контроле у процесу.

(viii) Спецификације за готове производе, посебно:

- Назив/идентификацију производа.
- Опис фармацеутског облика.
- Упутства за узимање узорка и испитивање (видети тач. 12.2 и 12.3).
- Квалитативне и квантитативне захтеве са границама прихватљивости.
- Услове складиштења/чувања и транспорта и мере предострожности. У случају где је примењиво, посебну пажњу треба обратити на захтеве у фази криоконзервације (нпр. стопа промене температуре током замрзавања или одмрзавања) како би се обезбедио квалитет производа.
- Рок употребе.

(ix) У случају где је примењиво, контролну стратегију за поступање када резултати испитивања полазних супстанци, међупроизвода и/или готовог производа нису доступни пре пуштања лека у промет (видети тачку 11.3.2).

(x) Упутства за паковање за сваки производ. Посебну пажњу треба посветити обезбеђивању следљивости производа. Напомиње се да, за АТМРс за које је издата дозвола за лек, идентификациони код за донацију добијен од установе за прикупљање крви/тквива треба да буде наведен на спољашњем паковању или, ако нема спољашње паковање, на контактном паковању. Остали захтеви за обележавање наведени су у чл. 11. и 12. Уредбе (ЕС) бр. 1394/2007.

Испитивани АТМРс: Досије са спецификацијама производа (*Product Specification File*)

6.21. У случају испитиваних АТМРс, ниво детаља у спецификацијама и упутствима треба прилагодити врсти производа и фази развоја. С обзиром на развој/побољшање процеса производње и контроле квалитета које је типично за испитиване производе, важно је да ниво документације буде довољан да омогући идентификацију специфичних карактеристика сваке серије. Такође, треба напоменути да недовољна карактеризација производа може ометати прихватљивост резултата клиничког испитивања за потребе добијања дозволе за лек.

6.22. Поред спецификација и упутстава, у случају када подаци о производу представљају тајну, Досије са спецификацијама производа треба да садржи одговарајућу документацију о систему који се користи да би се обезбедила тајност. Такав систем треба да обезбеди да се тајност постигне и одржава, истовремено омогућавајући идентификацију производа када је то потребно. Ефикасност поступака прикривања, односно маскирања података треба да је верификована.

6.23. Копија налога за производњу и копија одобрене етикете такође треба да се чувају као део Досијеа са спецификацијама производа. Пошто је Досије са спецификацијама производа обично подложен променама, посебну пажњу у налогу за производњу треба обратити на идентификацију верзије које произвођач треба да се придржава.

6.24. Подаци садржани у Досијеу са спецификацијама производа треба да представљају основу за процену подобности за сертификавање и пуштање одређене серије у промет од стране QR и стога треба да буду доступне квалификованом лицу (QR).

6.3. Записи/извештаји

6.25. Записи пружају доказ да се поштују релевантне спецификације/упутства. Записе треба направити или попунити током предузимања сваке радње. Свака

измена у запису треба да буде одобрена, потписана и датирана од стране овлашћених лица.

6.26. Ниво документације ће варирати у зависности од производа и фазе развоја. Записи треба да омогуће праћење целокупног историјата серије. Осим тога, записи/извештаји треба да чине основу за процену подобности за сертификавање и пуштање у промет одређене серије. Као минимум, потребно је документовати следеће:

(i) Записе о пријему за сваку испоруку сировина, полазних супстанци, производа у балку, међупроизвода као и примарних материјала за паковање. Записи о пријему треба да садрже:

- назив материјала на отпремници и контејнерима, као и било који „интерни назив” и/или интерни код ако је примењиво; назив добављача и назив произвођача;

- серију или референтни број добављача;

- укупну примљену количину;

- датум пријема;

- јединствени број признанице додељен након пријема; и

- било који релевантан коментар.

(i) За сваку произведену серију треба водити евиденцију о производњи серије; она треба да садржи следеће информације:

- назив производа и број серије;

- датуме и време почетка, критичних међуфаза и завршетка производње;

- количине и број серије сваке полазне супстанце;

- количине и број серије критичних сировина;

- где је применљиво, количине и број серије других материјала који се користе у процесу производње и који могу имати критичан утицај на квалитет, (нпр. медицинска средства која се користе у комбинованим АТМРс, супстанце и потрошни материјали који имају својствену биолошку активност кроз коју могу да утичу на ћелије, као што су посуде или перле обложене mAb);

- потврду да је извршено рашчишћавање линије пре почетка производних операција;

- идентификацију (нпр. помоћу иницијала или другог одговарајућег система) оператера који је извршио сваки значајан корак и, где је то прикладно, лица које је проверавало ове производне операције;

- евиденцију контрола у процесу;

- идентификацију чисте собе и главне опреме која се користи;
- принос производа добијен у релевантним фазама производње; и
- напомене о посебним проблемима укључујући детаље, са потписаним овлашћењем за свако одступање од упутства за производњу.

(ii) Резултате тестирања за пуштање серије лека у промет.

(iii) Записе о мониторингу амбијенталних услова.

(iv) Програм континуираног праћења стабилности у складу са тачком 12.4 (за ATMPs за које је издата дозвола за лек).

(v) Налазе самоинспекције (интерне провере) треба евидентирати. Записи треба да садрже сва запажања настала током интерне контроле и, где је применљиво, предлоге корективних мера. Изјаве о накнадно предузетим радњама такође треба евидентирати.

6.27. Сва одступања треба евидентирати и истражити и предузети одговарајуће корективне мере.

6.4. Остала документација

6.28. Потребно је да постоји одговарајућа документација о правилима и процедурама које произвођач треба да примењује у циљу очувања квалитета производа, укључујући:

(i) Квалификацију просторија и опреме.

(ii) Валидацију производног процеса (очекивања за испитиване ATMPs описана су у тачки 10.3).

(iii) Валидацију релевантних аналитичких метода.

(iv) Одржавање и калибрацију опреме.

(v) Процедуре чишћења.

(vi) Мониторинг амбијенталних услова.

(vii) Истраживања одступања и неусаглашености.

(viii) Процедуре за поступање у случају рекламација на квалитет и повлачење производа из промета.

6.29. Потребно је водити записе за опрему која се користи за критичне операције производње и испитивања.

6.30. Документацију о правилима и процедурама наведеним у тачки 6.28. треба прилагодити фази развоја. Документација за клиничка испитивања фазе I и I/II може имати и већа ограничења, али се очекује да постане свеобухватнија у каснијим фазама развоја.

6.31. За свако место производње укључено у производњу ATMPs за које је издата дозвола за лек треба припремити Главну документацију места производње (SMF – Site Master File). Главна документација места производње треба да пружи детаљан опис просторија, активности које се спроводе на месту производње и имплементираних система квалитета.¹⁰

6.5. Чување докумената

6.32. Не доводећи у питање наведено у тачки 6.6, Документацију о производњи серије (тј. документа у евиденцији о производњи серије, резултате тестирања за пуштање серије у промет, као и – тамо где је то применљиво – све податке о одступањима у вези са производом) треба чувати годину дана након истека рока употребе серије или најмање пет година након сертификавања серије од стране QP, који год да је рок дужи. За испитиване лекове, Документација о производњи серије мора се чувати најмање пет година након завршетка или званичног прекида последњег клиничког испитивања у којем је серија коришћена.

6.33. Прихватљиво је да се неки од података који се односе на Документацију о серији чувају у посебној датотеци, под условом да су лако доступни и да су недвосмислено повезани с релевантном серијом.

6.34. Критична документација, укључујући изворне податке (на пример, који се односе на валидацију или стабилност) који поткрепљују информације у дозволи за лек, треба да се чува до краја рока на који је дозвола издата. Међутим, прихватљиво је архивирати одређену документацију (нпр. изворне податке који поткрепују извештаје о валидацији или извештаје о стабилности) када су подаци замењени новим скупом података. Образложење за то треба да буде документовано и треба да се узму у обзир захтеви за чување документације о серији.

6.6. Подаци о следљивости

6.35. Потребно је осмислити систем који омогућава двосмерно праћење ћелија/ткива садржаних у ATMPs, од места донације, преко производње, до испоруке готовог производа примаоцу. Такав систем, који може бити ручни или електронски, треба успоставити од започињања производње серија за клиничку употребу.

6.36. У складу с Чланом 15. Уредбе 1394/2007, информације о следљивости треба да обухватају и сировине и све супстанце које долазе у контакт с ћелијама или ткивима. Овај Одељак описује врсту и количину података које морају да генеришу и чувају произвођачи ATMPs.

6.37. Произвођач треба да обезбеди да се следећи подаци чувају најмање 30 година након истека рока употребе производа, осим ако у дозволи за лек није предвиђен дужи период:

(i) Идентификациони код за донацију примљену од банке ткива/крви. За ћелије и ткива који нису обухваћени Директивом 2004/23/ЕС¹¹ или Директивом 2002/98/ЕС¹², као што су нпр. ћелијске линије или банке ћелија основане ван ЕУ, треба чувати информације које омогућавају идентификацију донора.

10 Произвођачи АТМРс могу следити принципе постављене у Напоменама са објашњењима за припрему Главну документацију места производње (SMF – Site Master File) објављене у тому 4 Eudralex-a (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf).

11 Директива 2004/23 Европског парламента и Савета од 31. марта 2004. о постављању стандарда квалитета и безбедности за донацију, набавку, тестирање, обраду, чување, складиштење и дистрибуцију људских ткива и ћелија (ОЈ L 102, 7.04.2004. стр. 48).

12 Директива 2002/98 Европског парламента и Савета од 27. јануара 2003. о постављању стандарда квалитета и безбедности за сакупљање, тестирање, прераду, складиштење и дистрибуцију људске крви и крвних компоненти и о изменама и допунама Директиве 2001/83/ЕС (ОЈ L 33, 8.2.2003, стр. 30).

(ii) Интерни код (или други идентификациони систем) који генерише произвођач за недвосмислено идентификовање ткива/ћелије које се користе као полазне супстанце, током целог процеса производње до момента пуштања серије у промет. Произвођач мора да обезбеди да се увек може успоставити веза између интерног кода и идентификационог кода донације. За полазне супстанце које нису обухваћене Директивом 2004/23/ЕС или Директивом 2002/98/ЕС, треба обезбедити да се увек може успоставити веза између интерног кода и идентификације донора.

(iii) Идентификација (укључујући број серије) критичних сировина и других супстанци које долазе у контакт с ћелијама или ткивима која се користе као полазне супстанце а које могу имати значајан утицај на безбедност готовог АТМРс (нпр. реагенси биолошког порекла, ћелијски носачи, матрице). За биолошке материјале, такође треба идентификовати добављача, навести врсте и анатомску средину из које материјали потичу.

(iv) Тамо где је применљиво, извршити идентификацију (укључујући број серије) свих других активних супстанци које се налазе у АТМРс.

6.38. Када се ксеногене ћелије користе као полазне супстанце за АТМРс, информације које омогућавају идентификацију животиње донора треба да се чувају 30 година.

6.39. Податке о следљивости треба чувати као документе који се могу проверити. Прихватљиво је да се чувају ван евиденције о производњи серије, под условом да су лако доступни и недвосмислено повезани с одговарајућим леком. Систем

чувања треба да обезбеди да се подацима о следљивости може брзо приступити у случају нежељене реакције на лек од стране пацијента.

6.40. Писаним уговором, одговорност за чување података о следљивости може се пренети на носиоца дозволе/спонзора.

7. Полазне супстанце и сировине

7.1. Општи принципи

7.10. Квалитет полазних супстанци и сировина је кључни фактор који треба узети у обзир у производњи АТМРс. Посебну пажњу треба посветити избегавању контаминације и, колико год је то могуће, свођењу варијабилности полазних супстанци и сировина на минимум. Спецификације које се односе на производ (као што су оне у монографијама Фармакопеје, дозволама за лек /клиничко испитивање) диктираће да ли и до које фазе супстанце и материјали могу имати дефинисан ниво биолошког оптерећења или морају бити стерилни. Пре увођења у процес производње, потребно је проверити усаглашеност с релевантним захтевима.

7.11. Употреба антимикробних средстава може бити неопходна да би се смањило претходно биолошко оптерећење повезано с набавком живих ткива и ћелија. Међутим, наглашава се да употреба антимикробних средстава не замењује захтев за асептичном производњом. Када се користе антимикробна средства, треба их уклонити што је пре могуће, осим ако њихово присуство у готовом производу није посебно предвиђено у дозволи за лек /клиничка испитивања (нпр. антибиотици који су део матрице готовог производа). Осим тога, важно је обезбедити да антибиотици или антимикробна средства не ометају тестирање стерилности и да нису присутни у готовом производу (осим ако то није изричито предвиђено у дозволи за лек/клиничко испитивање).¹³

7.2. Сировине

7.12. Сировине треба да буду одговарајућег квалитета имајући у виду њихову намену. Посебно треба доказати да су својства хранљиве подлоге која подстичу на раст прикладна за предвиђену употребу.

7.13. Колико год је то могуће, сировине које се користе у производњи АТМРс треба да узму у обзир опште поглавље Ph. Eur. 5.2.12 о сировинама биолошког порекла за производњу лекова заснованих на ћелијама и за генску терапију. Мада сировине треба да буду фармацеутског квалитета, у неким случајевима се прихвата да су доступни само материјали који су квалитета за потребе истраживања. Треба разумети ризике употребе материјала који су квалитета за потребе (укључујући ризике за континуитет

13 Ph. Eur. поглавље 2.6.1 о тестирању стерилности описује употребу неутрализујућих супстанци за производе који садрже антибиотике.

снабдевања када се производе веће количине производа). Осим тога, треба обезбедити прикладност таквих сировина за предвиђену употребу, укључујући, где је то примењиво, испитивањем/тестирањем (нпр. функционални тест, тест безбедности).

7.14. Спецификације за сировине треба поставити као што је објашњено у тачки 6.2. У случају критичних сировина, спецификације треба да садрже захтеве за квалитет како би се обезбедила прикладност за предвиђену употребу, као и критеријуме прихватљивости. За АТМРс за које је издата дозвола за лек, ови захтеви у погледу квалитета треба да буду договорени с добављачем (има) („договорене спецификације”). За АТМРс који се клинички испитују, техничке спецификације за критичне сировине треба да буду договорене с добављачима кад год је то могуће. Процену да ли је одређена сировина критична треба да уради произвођач лека (или, према потреби, спонзор или носилац дозволе за лек) имајући у виду специфичне ризике. Донете одлуке треба да буду документоване. Договорене спецификације треба да покрију аспекте производње, испитивања и контроле, и друге аспекте руковања и дистрибуције према потреби. Постављене спецификације треба да буду у складу с условима дозволе за лек у промет или за клиничко испитивање.

7.15. Произвођач АТМРс треба да потврди да су материјали испоручени од добављача усклађени с договореним спецификацијама. Ниво надзора и даљег тестирања од стране произвођача АТМРс треба да буде сразмеран ризицима које представљају појединачни материјали. Ослањање на сертификат анализе добављача је прихватљиво ако су сви ризици у потпуности схваћени и ако се предузму мере како би се отклонили ризици или ублажиле последице до прихватљивог нивоа (нпр. квалификација добављача). За сировине које су у ЕУ одобрене као лекови (нпр. цитокини, хумани серумски албумин, рекомбинантни протеини) сертификат анализе од добављача није потребан. Када су доступни, треба подстицати употребу лекова за које је издата дозвола за лек.

7.16. Мора се проценити ризик од контаминације сировина биолошког порекла током њиховог кретања дуж ланца снабдевања, с посебним нагласком на вирусну и микробну безбедност и трансмисивну спонгиформну енцефалопатију („ТСЕ”). Потребна је усаглашеност с најновијом верзијом Напомене о смерницама о минимизирању ризика од преношења агенса спонгиформне енцефалопатије животиња (ТСЕ) путем хуманих и ветеринарских лекова.¹⁴ Тамо где постоји ризик од контаминације микоплазмом повезане са сировином, произвођач АТМРс треба да филтрира материјал пре употребе (филтер од 0,1 μm), осим ако добављач сировине није потврдио да је сировина тестирана и да је без микоплазме.

7.17. Такође, треба узети у обзир ризик од контаминације од стране других материјала који долазе у непосредан контакт с производном опремом или производом (као што су подлоге који се користе за тестове симулације процеса, и мазива која могу доћи у контакт с производом).

7.18. Сировине у складишту треба да буду обележене на одговарајући начин. Минимум информација који треба да буде наведен на етикетама за критичне сировине је:

(i) назначени назив производа и интерна референца кода (ако је применљиво);

(ii) број серије дат при пријему;

(iii) услови складиштења;

(iv) статус садржаја (нпр. у карантину, на тестирању, одобрен, одбијен);

(v) датум истека рока употребе или датум након којег је потребно поновно тестирање.

7.19. Када се користе потпуно компјутеризовани системи за складиштење, све горенаведене информације не морају нужно бити у читљивом облику на етикети. Дозвољена је употреба аутоматизованих система (нпр. употреба бар кодова).

7.20. Треба користити само сировине које је одобрило лице одговорно за контролу

7.21. Произвођач АТМРс треба да уведе одговарајуће мере како би обезбедио да се критичне сировине могу пратити да би се, ако је потребно, олакшало повлачење производа из промета.

14 Напомена о смерницама о свођењу на минимум ризика од преношења узрочника спонгиформне енцефалопатије животиња путем хуманих и ветеринарских лекова (ЕМА/410/01 rev.3)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700 .pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf) (ажурирано по потреби).

7.3. Полазне супстанце

7.22. Донација, набавка и тестирање људских ткива и ћелија који се користе као полазне супстанце треба да буду у складу с Директивом 2004/23/ЕС. За ћелије добијене из крви, усклађеност с Директивом 2002/98/ЕС у вези с донацијом, набавком и тестирањем такође је прихватљива. Треба проверити акредитацију, именовање, овлашћење или лиценцирање добављача полазних супстанци, како је предвиђено наведеним директивама.

7.23. Када употребљене ћелије/ткива нису обухваћени Директивом 2004/23/ЕС или, по потреби, Директивом 2002/98/ЕС (нпр. ћелијске линије/банке ћелија

основане ван ЕУ, или ћелије набављене пре њеног ступања на снагу), произвођач АТМРс (или, према потреби, спонзор или носилац дозволе за лек) треба да предузме одговарајуће кораке како би се обезбедио њихов квалитет, безбедност и следљивост, у складу са условима дозволе за лек/клиничко испитивање.

7.24. Произвођач АТМРс (или, према потреби, спонзор или носилац дозволе за лек) треба да утврди захтеве квалитета за полазне супстанце (спецификације) које треба да буду договорене с добављачем (има). Ове договорене спецификације треба да обухвате аспекте производње, тестирања и контроле, складиштења и друге аспекте руковања и дистрибуције према потреби. У зависности од карактеристика производа, можда ће бити потребно додатно испитивање поред оног предвиђеног у Директиви 2004/23/ЕС (или, према потреби, Директиви 2002/98/ЕС). Договорене спецификације треба да буду у складу са условима дозволе за лек или клиничко испитивање.

7.25. Произвођач АТМРс треба да потврди да су супстанце добављача усклађене с договореним спецификацијама. Ниво надзора и даљег тестирања од стране произвођача АТМРс треба да буде сразмеран ризицима које представљају појединачне супстанце.

7.26. Банке крви и ткива које су овлашћене и које се надгледају у складу с Директивом 2002/98/ЕС или Директивом 2004/23/ЕС не захтевају додатне провере од стране произвођача АТМРс у погледу усклађености са захтевима о донирању, набавци и тестирању, сем оних које су предвиђене националним законом државе чланице у којој се налази банка крви/ткива. Међутим, препоручује се да уговор између произвођача АТМРс и банке крви/ткива предвиђа могућност да произвођач АТМРс изврши проверу банке крви/ткива. Штавише, ако договорене спецификације предвиђају захтеве који подразумевају да банка крви/ткива треба да спроводи додатне активности поред оних које је одобрио и надзире надлежни орган у складу с Директивом 2002/98/ЕС или Директивом 2004/23/ЕС (нпр. тестирање), потребно је обавити адекватан надзор у погледу додатних захтева.

7.27. Осим спецификација за полазне супстанце, уговор између произвођача АТМРс (или, према потреби, спонзора или носиоца дозволе за лек) и добављача (укључујући банке крви и ткива) треба да садржи јасне одредбе о преносу информација/података у вези с полазном супстанцом, а посебно у вези са резултатима тестова које је извршио добављач, подацима о следљивости и преносу информација о здравственом стању донора које могу постати доступне након испоруке полазне супстанце и које могу имати утицај на квалитет или безбедност АТМРс које су произвели.

7.28. Мора се проценити ризик од контаминације полазних супстанци током њиховог кретања дуж ланца снабдевања, с посебним нагласком на вирусну и микробну безбедност и трансмисивну спонгиформну енцефалопатију („ТСЕ”).

Потребна је усаглашеност с најновијом верзијом Напомене о смерницама о свођењу на минимум ризика од преношења агенса спонгиформне енцефалопатије животиња (ТСЕ) путем хуманих и ветеринарских лекова.

7.29. Треба користити само полазне супстанце које је одобрило лице одговорно за контролу квалитета.

7.30. У случају када је тестови потребни за одобравање употребе полазних супстанци трају дуго (нпр. тест стерилности), може бити дозвољено да се за производни процес користе полазне супстанце пре него што резултати тестова буду доступни. Ризик од употребе потенцијално неисправног материјала и његов потенцијални утицај на друге серије треба јасно проценити и разумети. У таквим случајевима, готов производ треба пустити у промет само ако су резултати ових тестова задовољавајући, осим ако се не примењују одговарајуће мере за смањење ризика (видети такође тачку 11.3.2).

7.31. Полазне супстанце у складишном простору треба да буду обележене на одговарајући начин. Минимум података који треба навести на етикетама је:

- (i) додељени назив производа и интерна референца кода (ако је применљиво);
- (ii) број серије дат при пријему;
- (iii) услови чувања;
- (iv) статус садржаја (нпр. у карантину, на тестирању, одобрен, одбијен);
- (v) датум истека рока или датум након којег је потребно поновно испитивање.

7.32. Када се користе потпуно компјутеризовани системи за складиштење, сви подаци наведени у тачки 7.31 не морају нужно бити у читљивом облику на етикети. Дозвољена је употреба аутоматизованих система (нпр. употреба бар кодова).

Употреба полазних супстанци у производном процесу

7.33. Квалитет АТМРs зависи од квалитета полазних супстанци. Ћелије и ткива људског порекла морају бити у складу са захтевима за донацију, набавку и тестирање које предвиђа Директива 2004/23/ЕС или, према потреби, Директива 2002/98/ЕС. Даља прерада/производња треба да се одвија у GMP условима.

7.34. Међутим, тамо где је потребно предузети кораке као што су прање или конзервација да би ћелије/ткива били доступни, то се такође може обавити у банци ткива/крви према захтевима Директиве 2004/23/ЕС или, према потреби, Директиве 2002/98/ЕС.

7.35. У изузетним случајевима, може бити прихватљиво да производња АТМРs почне од већ доступних ћелија или ткива при чему су неки почетни кораци прераде/производње обављени изван GMP услова, под условом да је такав материјал немогуће заменити материјалом који је усаглашен са GMP захтевима.

Употреба ћелија које су одвојене/изоловане и чуване изван GMP услова за производњу АТМРс треба да остане изузеће и то је могуће само ако се спроведе анализа ризика да би се идентификовали захтеви тестирања неопходни да би се обезбедио квалитет полазне супстанце. Укупна одговорност за квалитет – као и његов утицај на профил безбедности и ефикасности производа, је на произвођачу АТМРс, (и/или, према потреби, на спонзору или носиоцу дозволе за лек), чак и ако су за те активности ангажована спољна лица. Одобравање таквих ћелија/тквива за употребу у процесу производње треба да уради лице одговорно за контролу квалитета након провере квалитета и безбедности истих. Додатно, надлежни органи треба да се сагласе са контролном стратегијом у контексту процене захтева за добијање дозволе за лек/клиничко испитивање.

7.36. У случају вектора и „голих” плазида који се користе као полазне супстанце за производњу лекова за генску терапију, принципи GMP се примењују почев од система банака који се користи за производњу вектора или плазида који се користи за трансфер гена.

Додатна разматрања за ксеногене ћелије и ткива:

7.37. Употреба ксеногених ћелија/тквива у производњи АТМРс представља додатне ризике од преношења познатих и непознатих патогена на људе, укључујући потенцијални ризик од уношења нових заразних болести. Одабир животиња донора стога мора бити строго контролисан. Изворне/донорске животиње треба да буду здраве и да буду без специфичних патогена (SPF) и да се узгајају у условима SPF, укључујући праћење здравственог стања. Животиња донор/извор треба да се узгаја у изолованим условима (објект изолован баријером) посебно дизајнираним за ову сврху. У производњи АТМРс није прихватљиво користити ксеногене ћелије и ткива дивљих животиња или животиња из кланица. Исто се односи и на ћелије и ткива изворне животиње.

7.38. Потребно је применити одговарајуће мере за идентификацију и спречавање инцидената који негативно утичу на здравље животиња извора/донора или који би могли негативно утицати на објект изолован баријером или SPF статус животиња извора/донора. Поред усаглашености с прописима о ТСЕ, треба пратити и евидентирати друге случајне узрочнике који изазивају забринутост (зоонозе, болести изворних животиња). Приликом успостављања програма мониторинга треба прибавити савет стручњака.

7.39. Случајеви здравствених проблема који се јављају код стада треба да се истраже у погледу подобности животиња с којима се остварује контакт за континуирану употребу (у производњи, као извори полазних супстанци и сировина, у контроли квалитета и тестирању безбедности). Донете одлуке морају бити документоване. Треба да постоји процедура следљивости, односно ретроспективе која даје информације током процеса доношења одлуке о континуираној прикладности биолошке активне супстанце или лека у коме су коришћене или у њега унете ћелије/тквива животињског порекла. Овај процес

доношења одлуке може укључивати поновно тестирање контролних, односно задржаних узорака од претходно узетог материјала исте животиње донора (тамо где је то могуће) да би се утврдила последња негативна донација.

7.40. Рок за повлачење терапеутских агенаса који се користе за лечење животиња извора/донора мора бити документован и коришћен да се одреди уклањање тих животиња из програма у дефинисаном року.

8. Систем извора семена (партије семена) и банке ћелија

8.10. Препоручује се да се систем матичних и радних извора семена/банка ћелија користи за алогене производе који не захтевају поклапање између донора и пацијента. Међутим, формирање извора семена/банке ћелија није обавезно.

8.11. Када се користе извори/партије семена и банке ћелија, укључујући главне и радне генерације, треба их организовати под одговарајућим условима, укључујући усклађеност са GMP захтевима како је предвиђено овим Смерницама. То треба да укључује одговарајуће контролисано окружење за заштиту партија семена и банке ћелија и особља које њима рукује. Током успостављања извора/партија семена и банке ћелија, ниједним другим живим или инфективним материјалом (нпр. вирус, ћелијске линије или ћелијски сојеви) не треба да се рукује истовремено у истом простору.

8.12. Број генерација (удвостручавања, пролаза) треба да буде у складу са спецификацијама дозволе за лек/клиничко испитивање.

8.13. За фазе пре генерисања главног семена или банке ћелија, документација треба да буде доступна за подршку следљивости, укључујући проблеме у вези с компонентама које се користе током развоја с потенцијалним утицајем на безбедност производа (нпр. реагенси биолошког порекла) од почетног извора и генетског развоја ако је примењиво.

8.14. Међутим, прихвата се да свеобухватни подаци можда неће бити доступни за партије семена и банке ћелија основане у прошлости (тј. пре ступања на снагу Уредбе 1394/2007). Употреба полазних супстанци које потичу из таквих партија семена/банка ћелија може се прихватити само у изузетним случајевима и под условом да постоји опсежна карактеризација да би се надокнадили подаци који недостају. Осим тога, надлежни органи треба да се сложе са стратегијом у контексту процене захтева за издавање дозволе за лек/клиничко испитивање.

8.15. Безбедносно тестирање и карактеризација банке ћелија важни су за доследност од серије до серије и за спречавање контаминације случајним агенсима. Извори/партије семена и банке ћелија треба да се чувају и користе на такав начин да се ризици од контаминације или измене сведу на минимум (нпр. складиштење у затвореним посудама у гасној фази течног азота). Мере контроле за складиштење различитих семена/ћелија у истом простору или опреми треба да

спрече мешање и узму у обзир инфективну природу материјала како би се спречила унакрсна контаминација.

8.16. Контејнери за чување треба да буду заптивени, јасно обележени и чувани на одговарајућој температури. Мора се водити попис залиха. Температуру чувања треба континуирано пратити и о томе водити записе. У зависности од критичности, треба размотрити употребу алармних система. Када се користи, ниво течног азота такође треба пратити. Одступање од постављених лимита и предузете корективне и превентивне мере треба да се евидентирају.

8.17. Након успостављања банака ћелија и матичних извора и партија вирусног семена, треба поштовати процедуре карантина и одобравања за употребу. Доказ стабилности и опоравка семена и банака треба документовати и евиденцију водити на начин који дозвољава процену тренда. У случају испитиваних АТМРs, прихватљив је постепен приступ. Стога, прелиминарни подаци о стабилности (нпр. из ранијих фаза развоја или из одговарајућих модела ћелија) треба да буду доступни пре него што производ почне да се користи у клиничком испитивању, а подаци о стабилности треба да се допуне подацима из стварног живота како клиничко испитивање напредује.

8.18. Контејнери уклоњени из јединице за криоскладиштење, могу се вратити у складиште само ако се може документовати да су били под адекватним условима.

8.19. Приступ банкама ћелија треба да буде ограничен на овлашћено особље.

Ћелијски сток (stock)

8.20. Производи засновани на ћелији често се производе из примарне ћелијске масе добијене из ограниченог броја пролаза/пасажа. За разлику од двослојног система главне и радне банке ћелија, број производних циклуса из ћелијског стока ограничен је бројем аликвота добијених након проширења и не покрива цео животни циклус производа. Промене ћелијског стока (укључујући увођење ћелија од нових донора) треба да буду наведене у дозволи за лек/клиничко испитивање и да се поштују услови наведени у њој.

8.21. Пожељно је поделити стокове и складиштити их на различитим локацијама како би се ризици од укупног губитка свели на минимум. Контроле на таквим локацијама треба да пруже гаранције наведене у претходним ставовима.

8.22. Када се користе ћелијски стокони, руковање, складиштење и одобравање ћелија треба да се обавља у складу са принципима наведеним за банке ћелија.

Ћелијски стокони/банке ћелија и партије вирусног семена успостављени ван GMP услова пре ступања на снагу Уредбе 1394/2007

8.23. Оснивање нових ћелијских стокова/банка и партија вирусног семена треба да се уради у складу са GMP. У изузетним и оправданим случајевима, могуће је прихватити коришћење ћелијског стока/банке ћелија и партије вирусног семена

које су настале пре ступања на снагу Уредбе 1394/2007 без пуне усклађености са GMP. У овим случајевима треба спровести анализу ризика да би се идентификовали захтеви за испитивање неопходни да би се обезбедио квалитет полазне супстанце. У свим случајевима, укупна одговорност за квалитет, као и његов утицај на профил безбедности и ефикасности производа, је на произвођачу АТМРs и/или, према потреби, на спонзору или носиоцу дозволе за лек.

8.24. Употреба полазних супстанци из хелијског стока/банке хелија и партија вирусног семена генерисаних пре ступања на снагу Уредбе 1394/2007 ван GMP услова треба да буде одобрена од стране надлежних органа у контексту процене захтева за издавање дозволе за лек/клиничко испитивање.

9. Производња

9.1. Општи принципи

9.10. Производне операције, укључујући пуњење, паковање и, по потреби, криоконзервацију, треба да прате јасно дефинисане процедуре осмишљене тако да обезбеде квалитет производа, доследну производњу (прикладну одговарајућој фази развоја) и да буду у складу са захтевима постављеним у релевантној дозволи за производњу и дозволи за лек/клиничко испитивање.

9.11. У случају испитиваних АТМРs, познавање и разумевање производа може бити ограничено, посебно за ране фазе клиничких испитивања (фаза I и I/II). Стога се прихвата да ће процес производње (укључујући контролу квалитета) можда морати да се прилагоди како се знање о процесу повећава. У раним фазама развоја, кључно је пажљиво контролисати и документовати процес производње. Очекује се да ће производни процес и контрола квалитета бити побољшавани како развој напредује.

9.12. Производне процесе и њихове контролне стратегије треба редовно преиспитивати и по потреби унапређивати. Иако је ово посебно релевантно током раних фаза клиничких испитивања, такође је важно размотрити кораке неопходне за смањење варијабилности процеса и побољшање репродуктивности у различитим фазама животног циклуса.

9.13. Када се усвоји било која нова производна формула или производни процес, треба предузети кораке да се покаже његова подобност. Пре примене треба размотрити последице промена у производњи у односу на квалитет готовог производа и доследну производњу (примерену одговарајућој фази развоја). Сваком променом производне формуле или метода производње треба управљати у складу с принципима наведеним у тачки 6.2.

9.14. Свако одступање од упутстава или процедура треба избегавати колико год је то могуће. Уколико дође до одступања, треба да га писмено одобри одговорно лице (након процене његовог утицаја на квалитет, безбедност и ефикасност), уз учешће QP по потреби. Одступања треба истражити с циљем да се идентификује

основни/изворни узрок и да се по потреби спроведу корективне и превентивне мере.

9.2. Руковање полазним материјалима и производима

9.15. Свако руковање материјалима и производима (као што су пријем и карантин, узимање узорака, складиштење, обележавање и паковање) треба да се обавља у складу с писаним процедурама или упутствима и да се евидентира на одговарајући начин. Контролна стратегија треба да буде адекватна узимајући у обзир ризике.

9.16. Све полазне материјале треба проверити да би се уверило да пошиљка одговара поруџбини. Специфични захтеви за сировине и полазне супстанце описани су у Одељку 7. За остале материјале, прихватљиво је ослањање на документацију коју обезбеђују трећа лица (нпр. добављач) под условом да су сви ризици прописно схваћени и да су предузете одговарајуће мере за елиминисање или ублажавање ризика на прихватљив ниво (нпр. квалификација добављача). Када је потребно, треба размотрити верификацију идентитета и/или тестирање.

9.17. Полазни материјали и готови производи треба да буду физички или административно стављени у карантин одмах након пријема или производног процеса, све док се не одобре за употребу или дистрибуцију.

9.18. Међупроизоде и производе у балку (bulk) купљене као такве треба да одобри лице одговорно за контролу квалитета пре него што се могу користити у производњи, након провере усклађености с релевантним спецификацијама.

9.19. Сви материјали и производи треба да се чувају у одговарајућим условима како би се обезбедио квалитет и на уређен начин како би се омогућило раздвајање серија и ротација залиха. Посебну пажњу треба посветити спровођењу одговарајућих мера за спречавање мешања аутологних производа и других наменских производа (тј. производа намењених одређеним пацијентима).

9.20. У сваком тренутку током процеса производње, сви материјали, контејнери за балк, главни делови опреме и, где је то прикладно, просторије које се користе, треба да буду обележени или на други начин идентификовани с знаком производа или материјала који се обрађује, његове јачине (где је применљиво) и броја серије. Када је то примењиво, ова назнака треба да садржи и податак фази производње.

9.21. Етикете које се стављају на контејнере, опрему или просторије треба да буду јасне и недвосмислене. Често је корисно, осим текста на етикети, користити и боје за означавање различитих статуса (на пример, у карантину, прихваћено, одбијено, чисто). Потребно је проверити компатибилност етикета са условима складиштења или процеса производње (нпр. ултра ниске температуре складиштења, водено купатило).

9.22. Контејнере треба очистити када је то потребно. Оштећења на контејнерима и било који други проблем који може негативно утицати на квалитет материјала треба истражити, евидентирати и пријавити лицу одговорном за контролу квалитета.

9.3. Помоћни системи

9.3.1. Вода

9.23. Вода која се користи у производњи АТМРс треба да буде одговарајућег квалитета и да се редовно контролише у циљу потврђивања одсуства контаминације (хемијске и биолошке и, по потреби, од ендотоксина).

9.24. Треба водити рачуна о одржавању система за воду како би се избегао ризик од пролиферације микроорганизама. У случају воде за инјекције (WFI) која се производи на месту производње лека, посебну пажњу треба обратити на спречавање раста микроорганизама, на пример константном циркулацијом на температури изнад 70 °C.

9.25. Цевоводи за воду за инјекције, цевоводи за пречишћену воду и, где је потребно, друге цеви за воду треба да се дезинфикују у складу с писаним процедурама које детаљно наводе акционе лимите за микробиолошку контаминацију и мере које треба предузети. Након било какве хемијске дезинфекције система за воду, потребно је извршити валидирану процедуру испирања како би се обезбедило да је средство за дезинфекцију ефикасно уклоњено.

9.26. Употреба претходно упаковане воде за инјекције у складу с Европском фармакопејом¹⁵ отклања потребу за доказивањем прикладности квалитета воде за инјекције како је предвиђено у претходним ставовима.

9.3.2. Медицински гасови

9.27. Гасови који се користе у производњи АТМРс треба да буду одговарајућег квалитета.

9.28. Када је то могуће, гасови који долазе у непосредан контакт с производом током производног процеса треба да буду у складу с Европском фармакопејом. Употреба гасова техничког квалитета треба да буде подржана анализом ризика а њихов квалитет описан у досијеу дозволе за клиничко испитивање/дозволе за лек.

9.29. Гасови који се уносе на асептично радно место или који долазе у контакт са производом треба да прођу кроз филтере за стерилизацију. Интегритет критичних филтера за гасове треба потврђивати у одговарајућим интервалима који треба да буду научно оправдани. За серије лека намењене за више од једног пацијента, генерално се очекује да се интегритет критичних филтера за гасове

тестира пре пуштања серије у промет. Течни азот који се користи за чување ћелија у затвореним контејнерима не мора да се филтрира.

9.3.3. Чиста пара

9.30. Вода која се користи за производњу чисте паре треба да буде одговарајућег квалитета. Пара која се користи за стерилизацију треба да буде одговарајућег квалитета и без адитива на нивоу који би могао да изазове контаминацију производа или опреме.

9.4. Спречавање унакрсне контаминације у производњи

9.31. Пре него што започне било која производна операција, треба предузети кораке како би се обезбедило да су радни простор и опрема чисти и без заосталих било којих полазних супстанци, производа, остатака производа или докумената који нису потребни за текућу операцију. Треба спречити мешање/замену материјала; треба предузети посебне мере предострожности како би се избегло мешање аутологних материјала или других наменских материјала.

9.32. У свакој фази производње, производи и материјали треба да буду заштићени од микробиолошке и друге контаминације (нпр. пирогенима/ендотоксинима, као и честицама (стакла и другим видљивим и честицама испод прага видљивости)). Такође, треба успоставити одговарајуће мере за заштиту током припреме раствора, пуфера и других додатака од ризика од контаминације (или у оквиру прихваћеног нивоа претходног биолошког оптерећења предвиђеног у дозволи за лек/клиничко испитивање).

9.33. Ризике од унакрсне контаминације треба проценити узимајући у обзир карактеристике производа (нпр. биолошке карактеристике полазних супстанци, могућност да се издрже технике пречишћавања) и производног процеса (нпр. употреба процеса који пружају могућност раста спољних микробиолошких контаминаната). У случају када није могућа стерилизација готовог производа, посебну пажњу треба обратити на производне кораке у којима постоји изложеност амбијенталним условима (нпр. пуњење).

15 Монографија 0169.

9.34. Током свих производних корака који могу довести до нежељеног стварања аеросола (нпр. центрифугирање, рад под вакуумом, хомогенизација, соникација) треба применити одговарајуће мере за ублажавање како би се избегла унакрсна контаминација. Посебне мере опреза треба предузети при раду с инфективним материјалима.

9.35. Потребно је предузети мере за спречавање унакрсне контаминације које одговарају идентификованим ризицима. Мере које се могу узети у обзир за спречавање унакрсне контаминације укључују, између осталог:

(i) Одвојене просторије.

(ii) Наменски производни погон или производња у ограниченим (изолованим) производним просторима на бази кампањске производње (временско раздвајање) праћено процесом чишћења потврђене ефикасности.

(iii) Употреба „затворених система” за производњу и пренос материјала/ производа од једног до другог дела опреме.

(iv) Употреба пропусника и каскаде притиска у циљу спречавања потенцијалне честичне контаминације унутар одређеног простора.

(v) Коришћење технологија за једнократну употребу.

(vi) Адекватне процедуре чишћења. Процедура чишћења (техника, број корака санитизације, итд.) треба да буде прилагођена специфичним карактеристикама производа и производног процеса. Треба користити процену ризика да би се одредиле процедуре чишћења/деконтаминације које су неопходне, укључујући њихову учесталост. Потребно је, најмање, да се примењује одговарајуће чишћење/деконтаминација између сваке две серије. Процедуре чишћења/деконтаминације треба да буду валидиране као што је објашњено у тачки 10.2.

(vii) Друге одговарајуће техничке мере, као што је одређивање наменских делова опреме (нпр. филтери) за одређену врсту производа са специфичним профилем ризика.

(viii) Друге одговарајуће организационе мере, као што су: држање посебне заштитне одеће у просторима у којима се производе производи с високим ризиком од контаминације, спровођење адекватних мера за руковање отпадом, контаминираном водом за испирање и запрљаном одећом, или увођење ограничења у кретању особља.

9.36. Контролна стратегија је вишеструка и треба да обухвати све потенцијалне ризике, што значи да укључује мере на нивоу погона, опреме и особља, контроле полазних материјала и сировина, спровођење ефикасних процедура стерилизације и санитизације, као и адекватне системе мониторинга. Све примењене мере треба да обезбеде одсуство контаминације производа произведених на том месту производње. Не треба се искључиво ослањати на било који терминални процес или тестирање готовог производа.

9.37. Ефикасност спроведених мера треба периодично проверавати у складу с утврђеним процедурама. Ова процена треба да доведе до предузимања корективних и превентивних мера према потреби.

9.38. Случајно просипање, посебно живих организама, мора се решавати брзо и безбедно. Квалификоване мере деконтаминације треба да буду доступне

узимајући у обзир организам који се користи у производњи, као и ризике везане за релевантне биолошке материјале.

9.5. Асептична производња

9.5.1. Општи принципи

9.39. Већина АТМРс се не може терминално стерилисати. У таквим случајевима, процес производње треба обавити под асептичним условима (тј. у условима који спречавају микробиолошку контаминацију). То нарочито захтева да се за било коју производну активност која производ може изложити ризику од контаминације примене следеће мере:

9.40. (а) Производња треба да се одвија у чистим просторима одговарајућег нивоа чистоће амбијенталне средине. Конкретно:

9.41. За производњу у затвореном систему, у изолатору или изолаторима позитивног притиска: окружење чистог простора класе D је прихватљиво.

9.42. Изолаторе треба увести тек након одговарајуће валидације. Валидација треба да узме у обзир све критичне факторе технологије изолатора, на пример, квалитет ваздуха унутар и изван (у окружењу) изолатора, режим дезинфекције изолатора, процес преноса и интегритет изолатора.

9.43. Праћење треба да се спроводи рутински и требало би да укључи честа испитивања цурења изолатора и система рукавица/рукав. Пренос материјала у и из изолатора један је од највећих потенцијалних извора контаминације и потребно је предузети одговарајуће мере контроле.

9.44. Када се материјали додају/уклањају из затвореног система без асептичне везе (нпр. употреба стерилних конектора, употреба филтера), систем се више не може сматрати затвореним.

9.45. У изузетним околностима и под условом да је то прописно оправдано (нпр. производња АТМРс се одвија у операционој сали и није могуће преместити производњу у спољашњу чисту собу јер је време између донације и администрације производа веома кратко, а пацијент се такође налази у операционој сали и чека давање АТМРс), затворени системи могу бити смештени у контролисаним, али не класификованим амбијенталним условима. Услови у операционој сали у којој се одвија производна активност треба да буду адекватни и довољни да обезбеде квалитет и безбедност производа. Треба нагласити да је ово прихватљиво само у изузетним случајевима и да производ ни у једном тренутку не треба да буде изложен амбијенталним условима (нпр. приликом извођења теста цурења/пропуштања и провере притиска опреме). Осим тога, треба доказати да очекивана клиничка корист за пацијента већа од ризика повезаног са одсуством класификованог окружења.

9.46. *Производња у отвореном систему*: Генерално, када је производ изложен амбијенталним условима (нпр. рад под ламинарним протоком ваздуха), за асептичну припрему и пуњење потребно је да критичан чист простор буде класе А са окружењем В класе чистоће.

9.47. Такође, примењују се следећи принципи:

– Припрема раствора који се током процеса стерилно филтрирају може да се врши у чистом простору класе С.

– За процес производње вирусних вектора важе следећа разматрања:

о Фаза експанзије пре стерилне филтрације може да се обавља у критичном чистом простору класе А са окружењем С класе чистоће.

о Стерилна филтрација и пуњење треба да се изводе у критичном чистом простору класе А са окружењем В класе чистоће, осим ако се не користи затворени систем са стерилним конекторима.

9.48. У случају испитиваних АТМРс који се користе у врло раним фазама/фази доказивања концепта клиничког испитивања, алтернативни приступи су могући под условима објашњеним у тачки 2.3.4.

9.49. Коришћење *технологија као што је нпр. припрема унутар стерилних комплета за једнократну употребу, инкубација у затвореним боцама, кесама или ферменторима*¹⁶ у амбијенталним условима класе С може бити прихватљиво ако се спроводе адекватне мере контроле за избегавање ризика од унакрсне контаминације (нпр. одговарајућа контрола материјала, токови кретања особља и чистоћа). Посебну пажњу треба обратити ако се материјали накнадно премештају у простор више класе чистоће.

9.50. (б) Материјали, опрема и други предмети који се уносе у чист простор не треба да преносе контаминацију. У ту сврху, треба користити двостране стерилизаторе заптивене у зид или друге ефикасне процедуре (нпр. коморе Н202).

9.51. Стерилизација предмета и материјала на другом месту је прихватљива под условом да је поступак стерилизације валидиран и да постоји вишеструко умотавање (ако је могуће, у броју који је једнак, или већи, од броја фаза уласка у чист простор), и да се уносе кроз пропусник с одговарајућим мерама предострожности за дезинфекцију површине. Осим у случају када се хранљива подлога испоручује као „спремна за употребу” (тј. већ стерилисана од стране добављача), препоручује се да се подлога стерилише на лицу места.

9.52. Када није могућа стерилизација предмета, материјала или опреме, потребно је спровести строго контролисан процес

16 Ако затворене боце, кесе, ферментори омогућавају потпуну изолацију производа од амбијенталних услова, они се могу сматрати затвореним системима и примењују се одговарајући принципи за затворене системе.

како би се ризици свели на минимум (нпр. третман биопсије антибиотцима, стерилна филтрација сировина, одговарајућа дезинфекција материјала). Ефикасност процеса треба проверавати у одговарајућим интервалима.

9.53. (ц). Додавање материјала или култура у ферменторе и друге посуде и узорковање треба да се врши под пажљиво контролираним условима како би се спречила контаминација. Треба водити рачуна о томе да су посуде правилно повезане када се врши додавање или узорковање. Тзв. „in-line” стерилизациони филтери за рутинско додавање гасова, подлога, киселина или база, антипенећих агенаса, итд. у биореакторе треба користити када је то могуће.

9.54. Услови за прикупљање узорака, додавања и трансфере који укључују векторе способне за репликацију или материјале од инфицираних донора, треба да спрече ослобађање вирусног/инфицираног материјала.

9.5.2. Валидација асептичног процеса

9.55. Валидација асептичног процеса треба да укључи тест симулације процеса. Симулациони тест асептичног процеса је извођење производног процеса коришћењем стерилне микробиолошке подлоге за раст и/или плацеба (нпр. хранљива подлога за коју је доказано да подржава раст бактерија) да би се проверило да ли су производне процедуре адекватне да спрече контаминацију током производње. Резултате и закључке треба евидентирати. Тест симулације процеса треба што је боље могуће да имитира рутински производни процес и треба га спроводити на истим локацијама на којима се одвија производња. Симулација процеса треба да се фокусира на све операције које изводе оператери укључујући кораке отвореног процеса. Треба узети у обзир све потенцијалне интервенције и изазове у процесу (нпр. рад током ноћи).

9.56. Одговарајући симулирани модел (нпр. употреба алтернативних алата за производни комплет („макетни материјали”) може бити прихватљив под условом да је то детаљно образложено.

9.57. Алтернативни приступи могу се развити и за кораке који дуго трају. Симулација скраћеног времена за одређене активности (нпр. центрифугирање, инкубација) треба да буде оправдана узимајући у обзир ризике. Такође, у неким случајевима може бити прихватљиво да се процес подели на кључне фазе које се симулирају одвојено, под условом да се процењују и прелазак из једне у другу фазу. Када се за производњу АТМРс користи затворени систем, симулација процеса треба да се фокусира на кораке који се односе на конекције затвореног система.

9.58. У случају производње различитих типова АТМРс, може се узети у обзир матрични приступ (сортирање) и/или груписање. У случају приступа груписања, само узорци на екстремним вредностима одређених фактора дизајна могу бити подвргнути пуној симулацији процеса. Овај приступ је прихватљив ако је руковање различитим производима слично (иста опрема и процесни кораци). У случају матричног приступа (сортирања), могуће је комбиновати симулације са хранљивом подлогом media fill) за различите АТМРс који имају сличне процесне кораке, под условом да је „најгори случај” покривен матричним приступом. Заједничка употреба груписања и сортирања треба да буде прописно образложена.

9.59. Напуњене контејнере треба преокренути како би се обезбедио контакт подлоге/плацеба са свим деловима контејнера/затварача и треба их инкубирати. Избор трајања и температуре инкубације треба да буде образложен и одговарајући за процес који се симулира и одабрану подлогу/плацебо.

9.60. Сви контаминанти из напуњених контејнера треба да буду идентификовани. Резултате треба проценити, посебно у односу на укупни квалитет производа и прикладност производног процеса. Циљ треба да буде нулти раст (одсуство раста). Сваки детектовани раст треба истражити. Ако детектовани раст указује на потенцијални системски пропуст, треба проценити потенцијални утицај на серије произведене од последњег успешног теста симулације са хранљивом подлогом (media fill) и предузети адекватне корективне и превентивне мере.

9.61. Тест симулације процеса који подржава иницијалну валидацију треба да се изведе са три узастопна задовољавајућа теста симулације по производном процесу.

9.62. Симулацију процеса (једно извођење) треба периодично понављати како би се обезбедила стална сигурност у способности процеса и особља да обезбеде асептичну производњу. Учесталост симулације процеса треба одредити на основу процене ризика, али генерално не треба да буде мања од једном у шест месеци (за сваки производни процес).

9.63. Међутим, у случају процеса производње који се ретко обављају (тј. ако је интервал између производње две серије дужи од шест месеци), прихватљиво је да се тест симулације процеса уради непосредно пре производње следеће серије, под условом да резултати теста симулације процеса буду доступни пре почетка производње. Ипак, у случајевима дугих периода неактивности (тј. дуже од једне године), валидацију пре поновног покретања производње треба урадити са три циклуса.

9.64. Приликом разматрања учесталости теста симулације, од произвођача се захтева да размотри и релевантност теста са хранљивом подлогом (media fill) за обуку оператера и њихову способност да раде у асептичним условима (видети тачку 3.2).

9.65. Симулацију процеса такође треба спровести у случајевима када постоји било каква значајна промена у процесу (нпр. модификација HVAC система, опреме, итд.). У овом случају потребна су три извођења.

9.5.3. Стерилизација

9.66. Примењени процеси стерилизације треба да буду одговарајући с обзиром на специфичне карактеристике производа. Посебно у случају када је потребна стерилизација полазних супстанци (нпр. хемијских матрица) и сировина и ексципијенаса, треба обезбедити да је примењени процес стерилизације (нпр. топлотом, зрачењем, филтрацијом или хемијском инактивацијом) ефикасан у смислу уклањања контаминаната уз очување активности полазних/сировина и ексципијенаса.

9.67. Примењени процес(и) стерилизације треба да буде(у) валидиран(и). Посебну пажњу треба обратити када усвојени метод стерилизације није у складу с Европском фармакопејом. Додатна упутства о методама стерилизације могу се наћи у Анексу 1 Дела I Смерница Добре произвођачке праксе објављеном у 4. тому Eudralexa.

9.68. Растворе или течности које се не могу стерилисати у финалном контејнеру треба филтрирати кроз стерилни микробиолошки филтер номиналне величине пора од 0,22 μ m (или мање), или с најмање еквивалентним својствима задржавања микроорганизама, у претходно стерилисану посуду.

9.69. Филтер не треба да има негативан утицај на производ (нпр. уклањањем компоненти или испуштањем супстанци у њега). Интегритет филтера за стерилизацију треба проверити пре употребе, и у случају да се сумња да је филтер можда оштећен током процеса, а такође треба одмах да се потврди „онлајн” тестирањем након употребе одговарајућом методом (нпр. тачка избијања мехурића, дифузни ток, продор воде или тест задржавања притиска). Ако се интегритет филтера не може тестирати (нпр. мале серије), може се применити алтернативни приступ, који треба да се заснива на процени ризика. Не треба користити исти филтер за различите серије. Осим тога, исти филтер не треба да се користи дуже од једног радног дана, осим ако таква употреба није валидирана.

9.6. Други принципи рада

9.70. Критичне параметре квалитета (како су идентификовани у дозволи за лек/клиничко испитивање) треба пратити у одговарајућим интервалима. Када је то технички могуће, очекује се континуирано праћење кључних параметара процеса (нпр. у биореакторима). Сва одступања треба евидентирати и истражити, а предузете мере такође треба документовати.

9.71. Све неопходне контроле амбијенталних услова (видети тачку 4.3.3) треба спровести и евидентирати.

9.72. У случају када се користи опрема за хроматографију, треба применити одговарајућу контролну стратегију за матрице, кућишта и пратећу опрему (прилагођену ризицима) када се користи у кампањској производњи и у радном окружењу са више производа. Не препоручује се поновна употреба исте матрице у различитим фазама процеса. Свака таква поновна употреба треба да буде подржана одговарајућим валидационим подацима. Треба дефинисати критеријуме прихватљивости, услове рада, методе регенерације, животни век и методе санитизације или стерилизације колона за хроматографију.

9.73. У случају када се јонизујуће зрачење користи у производњи АТМРс, за даље смернице треба консултовати Анекс 12 Дела I Смерница Добре произвођачке праксе објављен у 4. тому Eudralexa.

9.7. Паковање

9.74. Потребно је обезбедити погодност примарног материјала за паковање узимајући у виду карактеристике производа и услове чувања (нпр. производи које треба чувати на ултраниским температурама). Треба поштовати спецификације из дозволе за лек у промет или дозволе клиничко испитивање.

9.75. Ниво потребне документације за доказивање погодности примарног материјала за паковање треба прилагодити фази развоја. За производњу АТМРс за које је издата дозвола за лек треба документовати избор, квалификацију, одобравање и одржавање добављача материјала за примарно паковање.

9.76. АТМРс треба да буду на одговарајући начин упаковани да би се одржао квалитет производа током складиштења, руковања и транспорта. Посебну пажњу треба обратити на затварање контејнера како би се обезбедио интегритет и квалитет производа. За АТМРс за које је издата дозвола за лек, процедуре затварања треба да буду валидиране, а ефикасност треба да буде верификована у одговарајућим интервалима. Валидација заменским/сурогат материјалима је прихватљива када су материјали оскудни.

9.77. Треба извршити провере да би се обезбедило да сви електронски читачи кодова, бројачи етикета или слични уређаји исправно раде. Етикете треба да буду компатибилне са условима транспорта и складиштења (нпр. ултраниске температуре).

9.78. Пре операција обележавања производа, радни простор и сва коришћена опрема треба да буду чисти и без заосталих производа, материјала или докумената који нису потребни за тренутну операцију. Треба предузети мере предострожности да се избегне мешањ/замена производа и да се производ заштити од ризика од контаминације.

Додатни захтеви за АТМРс намењене за клиничка испитивања

9.79. Паковање и обележавање испитиваних АТМРс ће вероватно бити сложеније и подложније грешкама које је и теже открити него код лекова за које је издата

дозвола за лек, посебно када се користе „маскирани” производи сличног изгледа. Због тога треба предузети посебне мере предострожности.

9.80. Током паковања испитиваних АТМРс, можда ће бити неопходно руковање различитим производима на истој линији за паковање у исто време. Ризик од мешања/замене производа мора бити сведен на минимум коришћењем одговарајућих процедура и/или специјализоване опреме према потреби и релевантном обуком особља.

9.81. Обележавање испитиваних АТМРс треба да буде у складу са захтевима Уредбе (ЕУ) бр. 536/2014. У случају потребе да се промени датум истека рока, на испитивани АТМРс треба ставити додатну етикету. Ова додатна етикета треба да наведе нови датум истека рока и понови број серије. Може бити постављена преко старог датума истека рока, али из разлога контроле квалитета, не преко броја оригиналне серије.

9.82. Операцију поновног паковања и обележавања треба да обавља одговарајуће обучено особље у складу с специфичним стандардним оперативним процедурама и треба да их провери друго лице.

9.83. Када су производи „маскирани”, систем прикривања идентитета треба да буде описан у Досијеу са спецификацијама производа (видети тачку 6.2). Када је произвођачу делегирана одговорност за генерисање шифре рандомизације, произвођач треба да омогући да информације за откривање идентитета лека буду доступне одговарајућем одговорном особљу на месту клиничког испитивања пре него што се испоруче испитивани лекови. Посебне мере предострожности треба предузети да би се избегло ненамерно откривање идентитета лека услед промена у изгледу између различитих серија материјала за паковање.

9.8. Готови производи

9.84. Генерално, готови производи треба да се до пуштања у промет држе у карантину у условима које је одредио произвођач у складу са условима из дозволе за лек или за клиничко испитивање. Међутим, познато је да, због кратког рока трајања, физички или административни карантин АТМРс можда није увек могућ. Пуштање производа у промет пре завршетка свих тестова контроле квалитета наведено је у тачки 11.3.2.

9.85. Напуњене контејнере с парентералним производима треба појединачно прегледати на присуство контаминаната или друге недостатке. Кад се преглед врши визуелно, треба га обавити у одговарајућим условима осветљења и окружења.

9.86. Сваки откривени дефект треба евидентирати и истражити. Захтеви наведени у тачки 14.1 такође су применљиви у случају дефеката откривених у овој фази.

9.87. Готове производе треба чувати у адекватним условима како би се очувао квалитет производа и спречило мешање/замена. Посебну пажњу треба посветити спровођењу одговарајућих мера за спречавање мешање/замене аутологних производа и других наменских производа (тј. производа намењених одређеним пацијентима).

9.9. Одбијени, прерађени и враћени материјали

9.88. Одбијени материјали и производи треба да буду видљиво обележени као такви и да се чувају одвојено у за то предвиђеном простору за који је ограничен приступ. Они треба или да се врате добављачу, односно произвођачу или, кад је то применљиво, прераде или униште. Свака предузета активност треба да буде одобрена и забележена од стране за то одговорне особе.

9.89. Враћање у процес производње већ одбијеног производа врши се само у изузетним случајевима. За АТМРс за које је издата дозвола за лек, поновна обрада је дозвољена само ако је ова могућност предвиђена у дозволи за лек. У случају испитиваних АТМРс, надлежни органи треба да буду обавештени када, изузетно, дође до поновне обраде.

9.90. Осим тога, употреба прерађених материјала је могућа само ако то не утиче на квалитет финалног производа и ако су испуњене спецификације. Лице одговорно за контролу квалитета треба да процени потребу за додатним тестирањем било ког готовог производа који је поново обрађен или у који је укључен поново обрађен производ. Треба водити евиденцију о поновној обради. Пре него што се производ пусти у промет, потребна је сертификавање од стране QP.

9.91. Враћени производи, који су били ван контроле произвођача, треба да буду обележени као такви и одвојени тако да не буду доступни за даљу клиничку употребу, осим ако је њихов квалитет без сумње задовољавајући након што их критички процени лице одговорно за контролу квалитета.

10. Квалификација и валидација

10.1. Квалификација просторија и опреме

10.1.1. Општи принципи

10.10. Просторије и опрема који се користе у производњи АТМРс треба да буду квалификовани. Квалификацијом просторија и опреме утврђује се да су просторије и опрема адекватни за предвиђене рад.

10.11. Одлуке о обиму и опсегу квалификације треба да се заснивају на документованој процени ризика. Приликом дефинисања стратегије квалификације просторија и опреме треба узети у обзир следеће:

10.12. (а) Чисти простори треба да буду квалификовани у складу са стандардом ISO 14644-1 и реквалификовани у одговарајућим интервалима у складу са ISO 14644-2. Конкретно, очекивано је да се периодично тестирање за потребе

класификације (у складу са ISO 14664-1) врши једном годишње, али се учесталост може продужити на основу процене ризика, обима система мониторинга и података који су доследно у складу с границама прихватљивости или нивоима дефинисаним у плану мониторинга.

10.13. (б) Ако се користе компјутеризовани системи, њихова валидација треба да буде сразмерна њиховом утицају на квалитет производа.¹⁷ За компјутеризоване системе који подржавају критичне процесе, потребно је обезбедити континуитет у случају квара система (нпр. постојање ручног или алтернативног система).

10.14. (ц) За испитиване ATMPs, очекује се верификовање најмање адекватности система за квалитет ваздуха (у складу са ISO 14644-1 и ISO 14664-2) и адекватности просторија у циљу обезбеђења одговарајуће контроле ризика од контаминације микроорганизмима и неживим честицама. Сваки други аспект просторија који је критичан с обзиром на специфичне ризике предвиђеног производног процеса треба да буде квалификован (нпр. мере задржавања када се користе вирусни вектори). Критична опрема такође треба да буде квалификована.

10.15. Пре почетка производње новог типа ATMPs у просторијама које су већ квалификоване, произвођач треба да процени да ли постоји потреба за реквалификацијом имајући у виду специфичне ризике и карактеристике новог производног процеса/новог производа. На пример, ако су просторије квалификоване за отворени производни процес, а уводи се затворени систем, може се претпоставити да (постојећа) квалификација простора покрива сценарио најгорег случаја и стога није потребна реквалификација. Насупрот томе, када су просторије квалификоване за једноставан производни процес и када се уводи сложенији процес који, на пример, може захтевати додатни ниво заштите, потребна је реквалификација. Исто тако, ако постоји значајна промена у распореду просторија, потребно је проценити да ли је потребна реквалификација.

10.16. Постројења и опрему треба поново процењивати у одговарајућим интервалима како би се потврдило да су и даље погодни за предвиђене операције.

10.1.2. Кораци процеса квалификације

Постављање спецификација захтева корисника (URS):

10.17. Произвођач, или – према потреби – спонзор или носилац дозволе за лек треба да дефинише спецификације за просторије и опрему. Спецификације корисничких захтева треба да обезбеде да су критичне карактеристике квалитета производа и идентификовани ризици повезани с производним процесима на адекватан начин узети у обзир (нпр. мере за избегавање унакрсне контаминације у вишенаменском погону). Подобност материјала за делове опреме који долазе у контакт с производом такође треба да се размотри као део спецификација захтева корисника.

Квалификација дизајна (DQ):

10.18. Треба доказати и документовати усаглашеност спецификација корисничких захтева са GMP.

Потврђивање усаглашености са спецификацијама захтева корисника:

10.19. Произвођач или – према потреби – спонзор или носилац дозволе за лек треба да провери да ли су просторије/опрема у складу са спецификацијама корисника и у складу са захтевима GMP. То обично укључује следеће кораке:

10.20. (а) инсталациону квалификацију (IQ: треба верификовати најмање следеће:

(i) да су компоненте, опрема, цевоводи и друге инсталације инсталирани у складу са спецификацијама корисника,

(ii) да су обезбеђена (по потреби) упутства за рад и одржавање, и

(iii) да су инструменти калибрисани на одговарајући начин и – где је применљиво – да су повезани аларми исправни.

10.21. (б) Операциона квалификација (OQ): Треба тестирати подесност просторија и опреме да раде онако како су пројектовани (укључујући и услове „најгорег случаја”).

10.22. (ц) Квалификација перформанси (PQ): Треба тестирати подесност просторија и опреме да раде доследно у складу са захтевима предвиђеног производног процеса (узимајући у обзир најгоре услове). Прихватљив је тест са заменским/сурогатним материјалима или симулираним производом.

10.23. Сва уочена одступања треба решити пре преласка на следећи корак квалификације. Међутим, прихвата се да у неким

17 Принципи релевантни за валидацију рачунарске опреме наведени су у Анексу 11, I дела Смерница добре произвођачке праксе објављених у 4. тому Eudralexa.

случајевима може бити прикладно да се истовремено обављају IQ, OQ и PQ.

Такође, може бити прихватљиво да се валидација процеса изврши истовремено са PQ.

10.24. У случају када транспорт и инсталирање не утичу негативно на функционалност опреме, преглед документације и неки тестови могу да се изврше код добављача (нпр. кроз фабричко тестирање прохватљивости – FAT), без потребе за понављањем релевантних елемената IQ/OQ на локацији произвођача лекова.

10.25. Исто тако, када се валидира неколико идентичних комада опреме, прихватљиво је да произвођач успостави одговарајућу стратегију тестирања на основу процене ризика.

Документација:

10.26. Треба написати извештај у коме су резимирани резултати и донети закључци. Када квалификациону документацију обезбеђује треће лице (нпр. добављач, инсталатери), произвођач АТМРс или – по потреби – спонзор или носилац дозволе за лек треба да процени да ли је обезбеђена документација довољна или треба обавити додатне тестове на локацији како би се потврди подесност опреме (нпр. када постоје недостаци у информацијама у вези с планираним производним процесом, ако се опрема користи другачије од онога како је предвидео произвођач опреме, итд.).

10.27. У случају када квалификацију просторија/опреме врши треће лице као поверени посао, такође се примењују принципи изложени у Одељку 13.

10.2. Валидација чишћења

10.28. Потребно је валидирати процедуре чишћења алата за вишекратну употребу и делова опреме који долазе у контакт са производом.

10.29. Валидација чишћења је документовани доказ да дата процедура чишћења ефикасно и увек изнова уклања контаминанте, остатке од претходног производа и средства за чишћење испод унапред дефинисаног прага. Може постојати више од једног начина да се обави валидација чишћења. Циљ је доказати да процес чишћења доследно испуњава унапред дефинисане критеријуме прихватљивости. Треба прописно проценити ризик од микробиолошке и ендотоксинске контаминације.

10.30. Приликом осмишљавања стратегије валидације чишћења важе следећа разматрања:

– Треба идентификовати факторе који утичу на ефикасност процеса чишћења (нпр. оператери, времена испирања, опрема за чишћење и количине употребљених средстава за чишћење). Ако су идентификовани променљиви фактори, треба користити ситуације најгорег случаја као основу за студије валидације чишћења.

– Потребно је узети у обзир утицај времена између завршетка производног процеса и чишћења, као и између чишћења и употребе, како би се за процес чишћења дефинисало време стајања прљаве и време чувања чисте опреме (hold times).

– Када је то оправдано због недовољне количине полазних супстанци, могу се користити средства за симулацију.

10.31. Процедуре чишћења за блиско повезане АТМРс не морају се појединачно валидирати. Прихватљива је једна студија валидације која разматра сценарио најгорег случаја.

10.32. Валидација чишћења треба да буде описана у документу који треба да обухвати:

(i) *Детаљан поступак чишћења за сваки комад опреме*: Приступи груписања¹⁸ прихватљиви су ако су на одговарајући начин оправдани (нпр. чишћење процесних судова истог дизајна али различитог капацитета). Када су слични типови опреме груписани заједно, за валидацију чишћења је потребно образложење за избор специфичне опреме. Избор опреме треба да буде репрезентативан за сценарио најгорег случаја (на пример, суд већег капацитета).

(ii) *Процедуре узорковања*: Узимање узорака може бити обављено брисом, и/или испирањем, или на други начин, у зависности од производне опреме. Материјали и метода узорковања не треба да утичу на резултат. За брисеве, узорковање треба да буде са места идентификованих као „најгори случај”. Треба да се докаже да је могуће да се свим коришћеним методама узорковања издвоји количина остатка свих материјала који су у контакту с производом а који су узорковани на опреми.

18 Дизајн претпоставља да је валидација било ког средњег нивоа представљена валидацијом екстрема.

(iii) Валидиране аналитичке методе које треба користити.

(iv) Критеријуме прихватљивости, укључујући научно образложење за постављање специфичних лимита.

10.33. Процедуру чишћења треба извршити одговарајући број пута на основу процене ризика и испунити критеријуме прихватљивости како би се доказало да је метода чишћења валидирана (обично најмање три узастопне серије). Валидација чишћења може бити редукована или није потребна ако се у производном процесу користе само материјали за једнократну употребу.

10.34. Визуелна провера чистоће важан је део критеријума прихватљивости за валидацију чишћења. Међутим, генерално није прихватљиво да се користи само тај критеријум. Поновљање чишћења и поновно тестирање док се не добију прихватљиви резултати за резидуе такође се не сматра прихватљивим приступом.

Приступ за испитиване АТМРс

10.35. Верификација чишћења је прихватљива за испитиване АТМРс. У таквим случајевима, треба да постоји довољно података из верификације који поткрепљују закључак да је опрема чиста и доступна за даљу употребу.

10.3. Валидација процеса

10.36. Валидација процеса је документовани доказ да производни процес може доследно да даје резултат унутар специфичних параметара. Иако се прихвата да је

одређени степен варијабилности готовог производа узрокован карактеристикама полазних супстанци својствених ATMPs, циљ валидације процеса за ATMPs је да докаже да су карактеристике готовог производа унутар датог опсега (у складу са условима дозволе за лек).

10.37. Стратегија за процес валидације треба да буде постављена у документу („протокол валидације”). Протокол треба да дефинише (и, по потреби, образложи) критичне параметре процеса, критичне карактеристике квалитета и повезане критеријуме прихватљивости, засноване на подацима из развоја или документованом знању о процесу. Успостављени приступ треба да буде оправдан. Према потреби, протокол треба да идентификује друге (некритичне) карактеристике и параметре које треба испитати или пратити током активности валидације, као и разлоге за њихово укључивање.

10.38. У протоколу треба навести и следеће:

- (i) Списак опреме/постројења који ће се користити (укључујући опрему за мерење/мониторинг/евидентирање) укључујући и њихов статус калибрације.
- (ii) Списак аналитичких метода и начин на који ће се валидирати, према потреби.
- (iii) Предложене процесне контроле са критеријумима прихватљивости и разлогом(зима) за избор сваке од процесних контрола.
- (iv) У случају када је постављен такав захтев, потребно је извршити додатна испитивања с критеријумима прихватљивости.
- (v) План узорковања и његово образложење.
- (vi) Методе евидентирања и анализе резултата.
- (vii) Поступак пуштања серије у промет и сертифицивања серија (ако је применљиво).
- (viii) Спецификације за готов производ (као што је предвиђено у дозволи за лек).

10.39. Опште је прихваћено да се валидација процеса врши на најмање три узастопне серије произведене у рутинским условима. Алтернативни број серија може бити оправдан узимајући у обзир да ли се користе стандардне методе производње, да ли се слични производи или процеси већ користе на локацији, варијабилност полазне супстанце (аутологна/алогена), клиничке индикације (ретка болест: биће произведено само неколико серија).

10.40. Ограничена доступност ћелија/тквива која је типична за већину ATMPs захтева развој прагматичних приступа. Приступ валидацији процеса треба да узме у обзир расположиве количине ткива/ћелија и да се усредреди на стицање максималног искуства током процеса производње сваке серије. Редукована валидација процеса треба, где је то могуће, да се надокнади додатним процесним контролама како би се демонстрирала доследност производње:

Валидација са заменским/сурогат материјалима

10.41. Употреба заменске супстанце може бити прихватљива када постоји недостатак полазне супстанце (нпр. аутологни АТМРс, алогени у сценарију подударног донора, алогени где нема експанзије ћелија у МСВ).

Репрезентативност заменске полазне супстанце треба да се процени, укључујући, на пример, старост донора, употребу материјала од здравих донора, анатомски извор (нпр. фемур у односу на гребен илијачне кости) или друге различите карактеристике (нпр. коришћење репрезентативних типова ћелија или коришћење ћелије с већим бројем пасажа од оног који је предвиђен у спецификацијама производа).

10.42. Када је могуће, треба размотрити допуну употребе заменских супстанци узорцима из стварних полазних супстанци за кључне аспекте производног процеса. На пример, у случају АТМРс заснованог на модификацији аутологних ћелија за лечење генетског поремећаја, валидација процеса коришћењем аутологних ћелија (на које утиче стање) може бити ограничена на оне делове процеса који се фокусирају на саму генетску модификацију. Други аспекти могу се потврдити коришћењем репрезентативног типа сурогат ћелије.

Приступи текуће валидације

10.43. Због ограничене доступности полазних супстанци и/или тамо где постоји јак однос користи у односу на ризик за пацијента, текућа валидација може бити прихватљива. Одлуку о спровођењу текуће валидације треба оправдати и дефинисати протокол. Редовни прегледи података из производње серија треба накнадно да се користе како би се потврдило да је производни процес у стању да обезбеди да се поштују спецификације из дозволе за лек.

10.44. У случају када је усвојен приступ текуће валидације, потребно је да постоји довољно података који поткрепљују закључак да серија испуњава дефинисане критеријуме. Резултати и закључак треба да буду формално документовани и доступни QR пре сертификавања серије.

Стратегија валидације за блиско повезане производе

10.45. У случају када се иста производна платформа користи за бројне блиско повезане производе (нпр. генетски модификоване ћелије код којих се вирусни вектори производе у складу с истим производним процесом), обим активности валидације за сваки нови производ треба да се заснива на оправданој и документованој процени ризика процеса. За сваки значајан корак у процесу треба узети у обзир целокупан обим знања о процесу, укључујући постојећи релевантни рад на валидацији процеса. Стога, уколико остали кораци производње остају исти, могуће је ограничити валидацију само на кораке који су нови у процесу.

Испитивани АТМРс

10.46. Не очекује се да процес производње испитиваних АТМРс буде валидиран, али је потребно применити одговарајуће мере мониторинга и контроле како би се обезбедила усклађеност са захтевима одобрења за клиничко испитивање. Осим тога, очекује се да су асептични процеси (и, где је применљиво, процеси стерилизације) валидирани.

10.47. Подаци за валидацију/евалуацију процеса треба да се прикупљају током целокупног развоја. Напомиње се да је за клиничко испитивање које се користи да поткрепи захтев за дозволу за лек, важно доказати да је обезбеђен доследан процес производње испитиваног АТМРс.

10.4. Валидација аналитичких метода

10.48. Валидација аналитичких метода има за циљ да обезбеди подобност аналитичких метода за предвиђену сврху. Аналитичке методе које су или описане у Европској фармакопеји, фармакопеји државе чланице, или су повезане с монографијом специфичном за производ, а спроводе се према монографији, обично се сматрају валидираним. У таквим случајевима треба потврдити прикладност валидираног теста за предвиђену сврху.

10.49. Све аналитичке методе треба да буду валидиране у фази подношења захтева за дозволу за лек.

Испитивани АТМРс

10.50. Током клиничког развоја може се применити постепен приступ:

– Прва клиничка испитивања на људима и истраживачка клиничка испитивања: треба да буду валидирани тест стерилност и микробиолошки тестови. Осим тога, треба валидирати и друге тестове који имају за циљ да осигурају безбедност пацијената (нпр. када се користе ретровирусни вектори треба валидирати аналитичке методе за тестирање ретровируса одговорног за репликацију).

– Током клиничког развоја, потребно је утврдити прикладност аналитичких метода за мерење критичних карактеристика квалитета (нпр. инактивација/уклањање вируса и/или других нечистоћа биолошког порекла), али није потребна потпуна валидација. Очекује се да тестови за испитивање јачине/потенце буду валидирани пре кључних клиничких испитивања.

– Кључна (pivotal) клиничка испитивања: Очекује се валидација аналитичких метода за пуштање серије лека у промет и тестови стабилности.

10.5. Валидација услова транспорта

10.51. Услови транспорта могу имати пресудан утицај на квалитет АТМРс. Услове транспорта треба дефинисати у писаној форми.

10.52. Потребно је доказати адекватност дефинисаних услова транспорта (нпр. температура, врста контејнера, итд.).

10.53. Усклађеност са дефинисаним условима транспорта је ван одговорности произвођача (осим ако таква одговорност није преузета уговором). Таква усклађеност је ван оквира GMP.

11. Квалификовано лице и пуштање серије у промет

11.1. Општи принципи

11.10. Свако место производње ATMPs у ЕЕА треба имати најмање једно квалификовано лице („QP”).¹⁹ Не искључује се могућност да два или више места производње могу имати исто QP, под условом да се не нарушава способност истог QP за континуирано пружање услуга на сваком од тих места.

11.11. Не доводећи у питање тачку 11.5, серије ATMPs могу искључиво бити пуштене у промет, ланац снабдевања или за употребу у клиничким испитивањима, након сертификавања од стране QP. Док се серија не сертифициује, она се чува на месту производње или се на другу овлашћену локацију испоручује у статусу карантина. Треба да постоје заштитне мере које спречавају пуштање несертификованих серија у промет. Ове заштитне мере могу бити физичке (физичко одвајање и обележавање) или електронске (употреба компјутеризованих система). Приликом премештања несертификованих серија са једне овлашћене локације на другу, задржавају се заштитне мере за спречавање превременог пуштања у промет.

11.2. Квалификовано лице за пуштање серије лека у промет (QP)

11.12. Поред испуњавања захтева у погледу квалификација, одређених чланом 49 Директиве 2001/83, QP одговорно за ATMPs треба да поседује обуку и искуство релевантне за специфичне карактеристике ових производа, укључујући биологију ћелија и ткива, биотехнолошке технике, обраду ћелија, карактеризацију и испитивање потенцице. QP треба да има детаљно знање о типу ATMPs и корацима у производњи за које преузима одговорност.

11.13. Главна одговорност QP је да верификује и сертифициује да је свака серија произведена у ЕУ, произведена и проверена у складу са:

- (ii) захтевима дозволе за лек/клиничко испитивање,
- (iii) релевантним прописима који регулишу производњу лекова, укључујући GMP, и
- (iv) релевантним спецификацијама производа у земљи одредишта (у случају извоза).

¹⁹ Члан 48(1) Директиве 2001/83/ЕС о Кодексу Заједнице који се односи на лекове за хуману употребу, (OJ L 311, 28.11.2001, стр.67). Видети и члан 61(2)(б) Уредбе (ЕУ) бр. 536/2014.

11.14. QR треба да има приступ:

(i) неопходним подацима из дозволе за лек/клиничко испитивање како би проценило да ли су релевантни захтеви испоштовани, и

(ii) релевантним подацима о целокупном процесу производње ATMPs, укључујући активности које се тичу увоза, у колико такве постоје.

ATMPs увезени на територију ЕУ

11.15. У случају увоза испитиваних ATMPs пореклом из земаља које нису чланице ЕУ, QR треба да обезбеди усклађеност квалитета серије са условима дозволе за клиничко испитивање (као и усклађеност са условима из Досијеа са спецификацијама производа), као и усклађеност производње са захтевима најмање еквивалентним захтевима GMP који се примењују у ЕУ.²⁰

11.16. У случају увоза ATMPs за које је издата дозвола за лек, из земаља које нису чланице ЕУ, QR треба да обезбеди усклађеност квалитета серије са условима дозволе за лек, што укључује комплетну квалитативну и квантитативну анализу активне супстанце(и), као и све друге неопходне провере.²¹ Међутим, прихваћено је да у случају ATMPs није увек могуће одвојити активну супстанцу од готовог производа. Стратегија поновног тестирања треба да буде у складу са условима дозволе за лек.

11.17. Ослањање на контролу квалитета извршену у земљама које нису чланице ЕУ може бити оправдано у случајевима немогућности двоструког тестирања производа пре стављања у промет услед ограничене количина доступног материјала (нпр. аутологни производи), или кратког рока трајања. У таквим случајевима, тестирање у земљама које нису чланице ЕУ треба да буде извршено у лабораторијама са важећим GMP сертификатом (у случају ATMPs за које је издата дозвола за лек) или у условима GMP еквивалентним онима који се примењују у ЕУ (у случају испитиваних ATMPs).

11.18. У случају када QR жели да се ослони на испитивање узорак узетих у земљама земаља које нису чланице ЕУ, транспорт и услови чувања треба да буду адекватни како би се за дату серију обезбедила репрезентативност узорак узетих у земљама које нису чланице ЕУ.

11.19. У свим случајевима услове чувања и транспорта треба проверити пре сертификавања сваке серије; ови услови морају бити у складу са условима дозволе за лек/клиничка испитивања.

Ослањање на процену GMP од стране трећих лица, нпр. провере (audits)

11.20. У неким случајевима, QR се може ослонити на провере спроведене од стране трећих лица која потврђују општу усклађеност са GMP на месту производње. У тим случајевима треба да постоји јасно разграничење одговорности, а такође се примењују општи захтеви из Одељка 13.

11.21. QR треба да има приступ комплетној документацији која олакшава преглед резултата провере (audit) и континуирано поузданост у поверене активности.

Укљученост више од једног QR

11.22. QR које обавља сертифицивање серије готових производа може преузети пуну одговорност за све фазе производње те серије, или се ова одговорност може поделити са другим QR који су потврдили усклађеност специфичних корака у производњи и контроли квалитета серије.

11.23. Ако се на месту производње обавља само део процеса производње, QR на тој локацији мора (најмање) да потврди да су операције извршене на на том месту производње обављене у складу са GMP и условима из потписаног уговора који детаљно описује операције

11.24. У случају када је у процену једне серије укључено више од једног QR, подела одговорности, које се тичу усклађености произведене серије (укључујући детаље одговорности за процену било каквих одступања), између QR треба да буде јасно наведена у писаној форми.

11.25. QR треба да има приступ комплетној документацији релевантној за задатак за који је преузело одговорност.

20 Члан 62. и члан 63. став 3. Уредбе (ЕУ) бр. 536/2014.

21 Члан 51(1)(б) Директиве 2001/83/ЕС

11.3. Пуштање серије у промет

11.3.1. Поступак пуштања серије у промет

11.26. Поступак пуштања серије у промет укључује следеће кораке:

11.27.(а) *Проверу да су производња и тестирање/контрола квалитета серије извршени у складу са релевантним захтевима, укључујући следеће:*

(i) сви кораци у производњи (укључујући контроле и тестирања) обављени су у складу са дозволом за лек/клиничко испитивање,

(ii) спецификације за сировине, полазне супстанце (укључујући матрице или средства који су саставни део АТМРs) и паковне материјале су у складу са условима дозволе за лек/клиничко испитивање,

(iii) у случају аутологних производа (или сценарија подударности донора), верификовано је поклапање између изворне полазне супстанце и примаоца (треба проверити информације о пореклу ћелија/ткива),

(iv) помоћне супстанце које се користе у производњи готовог производа су одговарајућег квалитета и произведене су у одговарајућим условима,

(v) за комбиноване АТМРс, коришћена медицинска средства су у складу са релевантним општим захтевима за безбедност и перформанце предвиђеним ЕУ регулативом за медицинска средства и адекватна су за употребу у комбинованом АТМРс,

(vi) у случају да је примењиво, вирусна и микробиолошка безбедност и ТСЕ статус свих материјала који се користе у производњи серије су у складу са условима дозволе за лек/клиничко испитивање,

(vii) обављене су све потребне контроле и провере у току процеса (укључујући мониторинг амбијенталних) о чему постоји одговарајућа евиденција,

(viii) подаци испитивања контроле квалитета готовог производа су у складу са релевантним спецификацијама,

(ix) подаци континуираног праћења стабилности подржавају сертификавање,

(x) утицај било каквих одступања у току производње или тестирања производа је процењен и све додатне провере и тестови су урађени,

(xi) сва испитивања у вези са серијом која се сертификаује су завршена и подржавају сертификавање серије,

(xii) активан је програм интерне контроле/самоинспекције,

(xiii) постоји одговарајућа организација чувања и транспорта и

(xiv) верификовано је присуство безбедносних ознака из члана 54 Директиве 2001/83/ЕС, где је то могуће.²²

11.28. Како је QP одговорно да обезбеди обављање верификација наведених у тачки 11.27, задаци могу бити делегирани особљу са одговарајућом обуком или трећим лицима.

11.29. У случају испитиваних АТМРс, количина доступних релевантних информација зависиће од фазе развоја (нпр. медицинска средства коришћена у испитиваним комбинованим АТМРс такође могу бити у фази испитивања, и у том случају улога QP је да обезбеди поштовање спецификација за квалитет постављених од стране произвођача). За испитиване АТМРс, процена QP треба да се заснива на свим доступним подацима и информацијама релевантним за квалитет испитиваног АТМРс.

11.30.(б) *Сертификавање серије готових производа од стране QP.* QP мора да потврди да је свака производна серија произведена и проверена у складу са захтевима дозволе за лек/клиничко испитивање и свим другим релевантним регулаторним захтевима, укључујући GMP.

11.31. Сертификавање треба да буде евидентирано од стране QP у регистру или еквивалентном документу обезбеђеним у ту сврху, који се мора редовно ажурирати. Регистар или еквивалентни документ мора бити на располагању

надлежним органима годину дана након истека рока трајња серије на коју се односи или најмање пет година након сертификавања серије од стране QR, у зависности од тога који захтев је дужи.

22 ATMPs који садрже или се састоје од ткива или ћелија изузети су од обавезе обележавања безбедносним ознакама у складу са делегираном Уредбом Комисије (ЕУ) 2016/161 којом се допуњује Директива 2001/83/ЕС Европског парламента и Савета утврђивањем детаљних правила за безбедносне ознаке на паковању лекова за хуману употребу, (ОЈ L32, 9.2.2016, стр. 1).

11.32. За испитиване ATMPs, сертификат се мора чувати најмање пет година након завршетка или формалног прекида последњег клиничког испитивања у којем је серија коришћена.

11.33. (ц) *Додељивање статуса одобравања за пуштања у промет серији.* Ово је корак за ефикасно пуштање серије у промет, извоз или (у случају испитиваног ATMPs) употребу у клиничкој студији.

11.34. Обавештење од стране QR да је сертификавање обављено, које се упућује месту пуштања у промет, треба да буде формално и недвосмислено.

Додатна разматрања за испитиване ATMPs

11.35. Испитивани ATMPs треба да остану под контролом спонзора све док се не заврши процедура у два корака: сертификавање од стране QR и одобравање за употребу у клиничком испитивању од стране спонзора. Процес одобравања производа за употребу на месту клиничког испитивања треба да буде договорен између спонзора и произвођача лека узимајући у обзир рок трајања производа. Оба корака треба да буду документована на одговарајући начин.

11.36. Трансфери испитиваних ATMPs са једног места испитивања на друго треба обављати само у изузетним случајевима. Када до њих дође, QR у договору са спонзором треба да утврди специфичне услове под којима трансфери треба да се одвијају.

11.3.2. Пуштање серије у промет пре добијања резултата тестова контроле квалитета

11.37. Због кратког рока трајања, неки ATMPs можда морају да буду пуштени у промет пре завршетка свих тестова контроле квалитета. У овом случају, могуће је организовати процедуру за сертификавање серије и пуштање у промет у различитим фазама, на пример:

11.38. Процена Документације о производњи серије од стране именованог(их) лица, резултата мониторинга амбијенталних услова (у случају да су доступни) и аналитичких резултата доступних за преглед у току припреме за иницијално сертификавање од стране QR, омогућава одобрење за примену.

11.39. Процена завршних аналитичких тестова и других података доступних за коначно сертификавање од стране QR.

11.40. Делегирање задатака именованим лицима и опис процедуре сертификавања и пуштања серије треба да буду наведени у писаној форми.

11.41. Потребно је да постоји процедура за опис мера које треба предузети (укључујући повезаност са клиничким особљем) у случају да се након пуштања производа у промет добију резултати изван спецификација.

11.42. У случају АТМРс прихваћено је да се производи изван спецификација не могу увек приписати грешкама у производном процесу (нпр. идиопатски фактори пацијента). Све случајеве производа изван спецификација треба истражити и у случају идентификовања пропуста у производном процесу, документовати релевантне корективне и/или превентивне мере како би се спречило његово понављање. У случају поновних одступања треба проценити потребу за изменама производног процеса.

11.3.3. Процес пуштања серије у промет у случајевима „децентрализоване производње”

11.43. Производни процес је кључан за квалитет, као и за безбедност и ефикасност АТМРс и стога је посебно важно обезбедити усклађеност производног процеса и примењиваних метода контроле са дозволом за лек/клиничко испитивање и GMP. Процес сертификавања и пуштања серије у промет, као и улога QR је суштински корак у том погледу.

11.44. Могу постојати случајеви у којима се производња АТМРс мора одвијати на местима у близини пацијента (нпр. АТМРс са кратким роком трајања, клиничка предност употребе свежих ћелија у односу на замрзавање полазних супстанци/готовог производа итд.). У таквим случајевима, производња АТМРс се можда мора обављати на више места како би доспела до пацијената широм ЕУ („децентрализована производња”). Овај сценарио се може десити како у контексту АТМРс за које је издата дозвола за лек, тако и у контексту испитиваних АТМРс.

11.45. Процес сертификавања и пуштања серије у промет постаје посебно значајан у случају АТМРс произведених у оквиру децентрализованог система, с обзиром да производња на више места повећава ризик за варијабилност производа. Нарочито се кроз процес сертификавања и пуштања у промет мора обезбедити да је свака серија пуштена у промет на било којој од локација произведена и проверена у складу са захтевима дозволе за лек/клиничко испитивање и другим релевантним регулаторним захтевима, укључујући усаглашеност са GMP. У том смислу, треба узети у обзир следеће аспекте:

11.46. (а) Треба идентификовати „централно место производње”, која треба да је на територији ЕУ. Централно место производње је одговорно за надзор над

децентрализованим локацијама. У ту сврху, централно место производње преузима најмање следеће задатке:

(i) обезбеђује да су особе укључене у процес сертификавања и пуштања серије у промет адекватно квалификоване и обучене за своје задатке, и

(ii) обавља провере (audits) у циљу потврђивања да је испоштован процес сертификавања и пуштања серије у промет (према опису у СОП).

11.47. Носилац дозволе за лек/спонзор може да буде централно место производње у случајевима када носилац дозволе за лек/спонзор има и улогу произвођача.

11.48. (б) Треба да постоји писани уговор/технички споразум између централног места производње и децентрализованих локација који утврђује одговорности сваке стране, укључујући одговорност QR.

11.49. (ц) Кораци процеса сертификавања и пуштања серије у промет треба да буду наведени у писаној форми (СОП). Одговорности сваке од укључених локација/места производње треба да буду јасно објашњене. Не треба да постоје недостаци или необјашњена преклапања у одговорностима укљученог особља. Процес такође треба да буде објашњен на прикладан начин у контексту захтева за дозволу за ле/клиничко испитивање.

11.50. (д) QR именован у земљи ЕУ треба да има крајњу одговорност за сертификавање серије. Међутим, треба омогућити да се QR централног места производње ослања на податке/информације које му доставља квалификовано и обучено особље децентрализованих локација.

11.51. (е) Уколико дође до одступања на децентрализованим местима производње, она треба да буду одобрена у писаној форми од стране одговорног лица (након процене утицаја истих на квалитет, безбедност и ефикасност), уз одговарајуће учешће QR. Одступања треба истражити са циљем да се идентификује основни узрок и да се корективне и превентивне мере спроведу на одговарајући начин. Сваки случај дефекта квалитета, одступања или неусаглашености треба одмах пријавити централном месту производње.

11.4. Поступање у случају неочекиваних одступања

11.52. Све док готов производ одговара спецификацијама, QR може потврдити усклађеност/сертифицивати серију у којој је дошло до неочекиваног одступања у вези са производним процесом и/или аналитичким методама контроле под условом да:

(i) постоји детаљна процена утицаја одступања, која подржава закључак да одступање нема негативан утицај на квалитет, безбедност или ефикасност производа, и

(ii) процењена је потреба за укључивањем дате серије/датих серија у програм континуираног праћења стабилности, у случају да је то потребно.

11.5. Примена производа ван спецификације

11.53. У изузетним случајевима примена ћелија/ткива садржаних у ATMPs (базираном на ћелијама/ткиву) који је изван спецификације, може бити неопходна за пацијента. У случају када је примена тог производа неопходна да би се избегла непосредна значајна опасност за пацијента, узимајући у обзир алтернативне опције за пацијента и последице непримања ћелија/ткива садржаних у производу, оправдано је достављање производа ординирајућем лекару.

11.54. По примању захтева ординирајућег лекара, произвођач треба лекару да достави своју евалуацију ризика и да га обавести да доставља производ ван спецификације на његов/њен захтев. Произвођач треба да евидентира потврду надлежног лекара да прихвата производ ван спецификације. У случају клиничког испитивања, произвођач треба одмах да обавести спонзора о оваквим догађајима, а спонзор треба да обавести релевантан надлежни орган. У случају лекова који су у промету, треба обавестити носиоца дозволе за лек и надзорне органе на месту пуштања серије у промет.

12. Контрола квалитета

12.1. Општи принципи

12.10. Контрола квалитета („QC”) има за циљ да обезбеди обављање неопходних и релевантних испитивања, као и да се материјали не одобравају за употребу, нити производи пуштају у промет или ланац снабдевања, све док се њихов квалитет не оцени као задовољавајући. Контрола квалитета није ограничена само на лабораторијске испитивања, већ мора бити укључена у све одлуке које могу утицати на квалитет производа.

12.11. Лице одговорно за контролу квалитета треба да обезбеди да су просторије и опрема у којима се спроводе активности контроле квалитета одговарајуће и одржаване под одговарајућим условима, као и да је особље које ради под његовом/њеном одговорношћу адекватно обучено. Контроле у току процеса производње могу се спроводити унутар производног простора под условом да не носе никакав ризик за производ.

12.12. Лице одговорно за контролу квалитета надзире све поступке контроле квалитета. Нарочито преузима одговорност за следеће задатке:

(i) Одобравање спецификација, упутстава за узорковање, аналитичких метода и других процедура контроле квалитета.

(ii) Одобравање услова за поверавање активности тестирања по уговору.

(iii) Контролу сировина, полазних материјала, медицинских средстава који се користе у комбинованим АТМРс, материјала за паковање, међупроизвода, булк и готових производа (укључујући њихово одобравање или одбијање). У случају аутологних производа, или алогених производа у сценаријима подударности донора, треба верификовати поклапање између изворног полазног материјала и примаоца (треба проверити информације о пореклу ћелија/ткива).

У изузетним случајевима одобравања материјала са истеклим роком употребе за употребу у процесу производње, лице одговорно за контролу квалитета треба да обезбеди квалитет тих материјала одговарајућим поновним тестирањем.

(iv) Надзор над контролом референтних и/или резервних узорака материјала и производа, ако је прикладно.

(v) Спровођење свих неопходних тестирања и евалуације записа који се на њих односе.

(vi) Обезбеђивање праћења стабилности производа.

(vii) Учешће у истрагама везаним за квалитет производа.

12.13. Потребно је водити одговарајућу евиденцију о наведеним активностима. Треба успоставити писане процедуре у вези са активностима наведеним од (iii) до (vi).

12.14. Особље Контроле квалитета треба да има приступ производним просторима ради узорковања и истраге ако је потребна. Сва документа потребна за процену контроле квалитета (нпр. опис процедура или евиденције из процеса производње и тестирања) такође треба да буду доступна.

12.2. Узорковање

12.2.1. Општи принципи

12.15. Узорци треба да буду репрезентативни за серију материјала или производа из које

се узимају. Булк контејнери из којих су узорци узети треба да буду идентификовани. У случају узорака стерилног материјала или узорака који се узимају током процеса производње, идентификација узорка треба бити извршена на одговарајуће начине.

12.16. Узимање узорака треба обавити и евидентирати у складу са писаним процедурама које описују метод узорковања, укључујући количину узорка који треба узети, мере предострожности које треба поштовати, услове чувања итд. Контејнер треба да има етикету која означава најмање садржај, број серије и датум узорковања. У случају да је контејнер превише мали, треба размотрити употребу бар-кодова или других начина који омогућавају приступ овим подацима.

12.2.2. Задржавање узорака

12.17. Узорци се генерално задржавају у аналитичке сврхе уколико се за то укаже потреба у току рока трајања дате серије (референтни узорци) и за потребе идентификације (резервни/контролни узорак потпуно упакованог индивидуалног производа из серије готовог производа). Референтни и резервни узорак у неким случајевима могу бити идентични (тј. потпуно упакован индивидуални производ).

12.18. Према општим принципима, референтни узорак треба да буде довољне величине да омогући, у најманје два наврата, извођење потпуне аналитичке контроле серије предвиђене дозволом за лек/клиничко испитивање. Међутим, прихваћено је да ово можда није увек изводљиво због мале количине материјала или ограничене величине серија (нпр. аутологни производи, алогени производи у сценаријима подударности донора, производи за ултра-ретке болести и производи за употребу први пут на људима у клиничким испитивањима и са врло малим обимом производње).

12.19. Резервни узорак се чува у свом оригиналном унутрашњем паковању или у паковању направљеном од истог материјала као и унутрашње паковање у коме се готов производ ставља у промет.

12.20. Узорци се обично чувају у условима предвиђеним у информацијама о производу. Међутим, за производе/материјале са кратким роком трајања, треба пажљиво размотрити да ли се могу користити други услови чувања који максимано повећавају њихову стабилност (видети доле).

12.21. План узорковања треба да буде документован и прилагођен специфичним карактеристикама производа. Приликом дизајнирања стратегије узорковања, произвођач треба да узме у обзир ризике, практична ограничења која могу постојати и могуће редуccionе мере (нпр. повећано ослањање на тестирање у току процеса производње). Стратегија узорковања произвођача треба да буде оправдана.

12.22. Нарочито треба узети у обзир следеће:

12.23. *Узорци сировина:* Референтни узорци критичних сировина (нпр. цитокини, фактори раста, ензими, серуми) важни су за истрагу могућих проблема у квалитету производа. Процену да ли је одређена сировина критична треба да направи произвођач (или, у одговарајућим околностима, спонзор или носилац дозволе за лек) имајући у виду специфичне ризике и могуће редуccionе мере (нпр. повећање обима контроле квалитета). Донете одлуке треба да буду документоване. Узорци критичних сировина треба да се чувају током рока трајања релевантних сировина.

12.24. *Узорке полазних супстанци* генерално треба чувати две године након пуштања серије лека у промет. Међутим, прихваћено је да задржавање узорака може бити компликовано због мале количине материјала. Због овог својственог ограничења, оправдано је не чувати референтне узорке ћелија/тквива који се

користе као полазне супстанце у случају аутологних АТМРс и одређених алогених АТМРс (сценарио подударности донора). У осталим случајевима у којима се разматра недостатак материјала, стратегија узорковања се може прилагодити под условом да је то оправдано и да су спроведене одговарајуће редуковане мере.

12.25. *Узорке активних супстанци и међупроизвода* генерално треба чувати две године након пуштања серије у промет. Међутим, прихваћено је да у случају АТМРс није увек могуће раздвојити узорковање полазних супстанци, активне супстанце, међупроизвода и готовог производа. Разматрања која се тичу недостатка полазних материјала примењује се, прилагођена према потреби, и на очекивања о задржавању узорака активних супстанци и међупроизвода.

12.26. *Узорке примарног паковног материјала* генерално треба чувати током рока трајања релевантног готовог производа. Задржавање узорака примарног паковног материјала можда није неопходно, у зависности од ризика материјала и/или других релевантних разматрања (нпр. повећана контрола квалитета, примарни паковни материјал је сертификован као медицинско средство). Одлука да се не чувају узорци примарног паковног материјала треба да буде оправдана и документована.

12.27. *Један узорак потпуно упакованог појединачног производа* (резервни узорак) по серији треба чувати најмање годину дана након истека рока трајања. Међутим, резервни узорак се не очекује у случају аутологних производа или алогених производа у сценарију подударности донора, с обзиром да појединачни производ ткива/ћелија пацијента треба применити на пацијенту. У случају да није могуће задржати резервни узорак, прихватљиво је приложити фотографије или копије етикете у Документацији о производњи серије.

12.28. Период задржавања узорака полазних супстанци, активне супстанце и међупроизвода треба прилагодити стабилности и року трајања производа и стога краћи периоди могу бити оправдани. У случајевима кратког рока трајања, произвођач треба да размотри да ли је задржавање узорка под условима који продужавају рок трајања (као што је криопрезервација) репрезентативно за предвиђену намену. На пример, криопрезервација свежих ћелија може учинити узорак неадекватним за потребе карактеризације, али узорак може бити адекватан за контролу стерилности или вирусне безбедности (количина узорака се може смањити у складу са наменом). У случају да се криопрезервација узорка сматра неадекватном за предвиђену сврху, произвођач треба да размотри алтернативне приступе (нпр. узорак међупроизвода као што су диференциране ћелије).

12.3. Тестирање

12.29. Тестирање је важно како би се обезбедило да свака серија испуњава одговарајуће спецификације. Тестирање у оквиру процесне контроле треба

обављати у одговарајућим фазама производње како би се контролисали услови важни за квалитет производа.

12.30. Тестирање критичних сировина, полазних супстанци, активне супстанце/међупроизвода/готових производа и испитивање стабилности треба обављати у складу са условима дефинисаним у дозволи за лек/клиничко испитивање.

12.31. Аналитичке методе треба валидирати и треба утврдити референтне материјале (у случају да су они доступни) за квалификацију и рутинско тестирање. За испитиване АТМРs, ниво валидације треба да буде сразмеран фази развоја и критичности резултата теста у погледу ризика за пацијента (видети тачку 10.4).

12.32. У вези са обављеним тестовима треба водити следеће записе:

(i) Назив материјала или производа и у случају да је применљиво, дозни облик.

(ii) Број серије и, по потреби, произвођач и/или добављач.

(iii) Референце за релевантне спецификације и процедуре тестирања.

(iv) Резултати испитивања, укључујући запажања и прорачуне и референце за сваки сертификат анализе.

(v) Датуми тестирања.

(vi) Иницијали (или други одговарајући идентификациони систем) лица која су обавила тестирање.

(vii) Иницијали (или други одговарајући систем идентификације) лица која су верификовала тестирање и прорачуне, у случају да је потребно.

(viii) Јасна изјава о одобравању или одбијању (или друга одлука о статусу) и датирани потпис одговорног лица.

(ix) Референца за коришћену опрему.

12.33. Материјали, реагенси, хранљива подлога и референтни стандарди коришћени за тестове од стране QC треба да буду одговарајућег квалитета и да се користе према упутствима. У случају да је потребно, треба размотрити верификацију њиховог идентитета и/или тестирање по пријему или пре употребе.

Технички трансфер аналитичких метода

12.34. Трансфер аналитичких метода из једне лабораторије (лабораторија која преноси) у другу лабораторију (пријемна лабораторија) треба да буде описан у детаљном протоколу.

12.35. Протокол трансфера треба да садржи, између осталог, следеће параметре:

- (i) Идентификацију тестирања које треба обавити и релевантне аналитичке методе које се преносе.
- (ii) Идентификацију додатних захтева за обуку.
- (iii) Идентификацију стандарда и узорака које треба тестирати.
- (iv) Идентификацију посебних услова транспорта и складиштења узорака које треба тестирати.
- (v) Критеријуме прихватљивости.

12.36. Одступања од протокола треба истражити пре затварања процеса техничког трансфера. Извештај о техничком преносу треба да документује упоредни исход процеса и да идентификује области које захтевају даљу ревалидацију метода испитивања, у случају да је то применљиво.

12.4. Програм континуиране стабилности

12.37. Након добијања дозволе за лек, треба успоставити програм којим се потврђује да, под релевантним условима чувања (као што је предвиђено у дозволи за лек), производ у току рока трајања остаје у оквиру спецификација (тзв. „програм континуираног праћења стабилности”). Методологија у програму континуираног праћења стабилности може да се разликује од приступа који се примењује за добијање података о стабилности достављених у захтеву за дозволу за лек (нпр. различита учесталост тестирања), под условом да је то оправдано.

12.38. Студије континуираног праћења стабилности генерално треба да се обављају на готовом производу (тј. онаквом каквог га је произвођач пустио у промет). У случају да се међупроизводи могу складиштити у току дужег временског периода, треба размотрити укључивање у програм стабилности серија произведених од материјала складиштених током дужег временског периода. Студије стабилности реконституисаног производа изводе се током развоја производа и не морају се континуирано пратити. Употреба заменских/сурогат материјала (тј. материјала добијених од здравих добровољаца) прихватљива је у случају аутологних производа (или сценарија подударности донора) код којих се серија мора у целости дати пацијенту.

12.39. Број серија и учесталост тестирања треба да буду такви да омогуће анализу трендова. Генерално, очекује се да најмање једна серија производа годишње буде укључена у програм праћења стабилности, осим у случају ако ниједна није произведена у датој години или је другачија учесталост оправдана из другог разлога. Трендове резултата ван спецификација и значајне атипичне трендове треба истражити, проценити њихов могући утицај на серије које су у промету и пријавити надлежним органима на одговарајући начин.

13. Поверене активности

13.1. Општи принципи

13.10. Активности које се поверавају трећем лицу (укључујући консултантски рад) треба да буду регулисане писаним уговором који утврђује одговорности сваке стране. Према потреби, улога и одговорности у случају откривања дефеката квалитета треба да буду јасно утврђене у уговору, као и – где је применљиво – обавезе сваке стране у погледу следљивости.

13.2. Обавезе даваоца уговора

13.11. Пре поверавања било које активности, произвођач или – по потреби – спонзор или носилац дозволе за лек („давалац уговора“) треба да процени подобност уговарача („прималац уговора“) за обављање поверених активности у складу с условима дозволе за лек/клиничког испитивања и другим важећим прописима, укључујући усклађеност са GMP.

13.12. Изузетно, када је поверена активност високо специјализовани тест (нпр. тест кариотипа), прихватљиво је да прималац уговора нема сертификат GMP, под условом да је у складу са одговарајућим стандардима квалитета релевантним за поверену активност (нпр. ISO) и да је то прописно образложено.

13.13. Давалац уговора треба да примаоцу уговора пружи детаљне информације о производу/производном процесу, као и све друге податке који су неопходни за правилно обављање уговорених послова.

13.14. Давалац уговора треба да прегледа и процени евиденциј и резултате који се односе на поверене активности.

13.3. Обавезе примаоца уговора

13.15. Прималац уговора треба да предузме све неопходне мере (нпр. адекватне просторије, опрема, обучено особље, итд.) како би на задовољавајући начин обавио поверене активности. Посебну пажњу треба посветити спречавању унакрсне контаминације и одржавању следљивости.

13.16. Прималац уговора не треба да уноси промене у процес, просторије, опрему, аналитичке методе, спецификације или било који други елемент који се односи на поверене активности без претходног одобрења даваоца уговора.

13.17. Све евиденције које се односе на поверене активности, као и референтни узорци, треба или да буду пренети даваоцу уговора или, алтернативно, даваоцу уговора треба да буде одобрен приступ њима.

13.18. Подуговарање са трећим лицем није дозвољено без одобрења даваоца уговора.

13.19. Прималац уговора треба да дозволи провере/инспекције од стране даваоца уговора и надлежних органа у вези са повереним активностима.

14. Дефекти квалитета и повлачење производа из промета

14.1. Дефекти квалитета

14.10. Потребно је успоставити систем који ће обезбедити да се све рекламације везане за квалитет, било да су примљене усмено или писмено, евидентирају и да се темељно истраже. Особље одговорно за поступање у случају рекламација и дефеката квалитета треба да буде независно од одељења маркетинга и продаје осим ако није другачије оправдано. Уколико QR, који је укључен у сертификавање дате серије(а), не учествује у истрази, треба га благовремено обавестити.

14.11. Потребно је развити оперативне процедуре које описују мере које треба предузети по пријему рекламације, обухватајући посебно идентификацију потенцијалног(их) узрока дефекта квалитета, процену ризика који представља(ју) дефект квалитета, потребу за одговарајућим корективним или превентивним мерама, процену утицаја који свака активност повлачења може имати на доступност лека пацијентима, као и интерне и екстерне комуникације које треба да се остваре. Тамо где се не може утврдити основни узрок, потребно је идентификовати могуће разлоге.

14.12. Ако додатне информације о здрављу донора (људи или животиња) постану доступне након набавке, што утиче на квалитет производа, анализа ризика и потребе за корективним или превентивним мерама је такође потребна.

14.13. Када се у серији открије или се сумња на дефект квалитета, потребно је размотрити потребу провере и других серија (или, према потреби, других производа) како би се утврдило да ли су и оне захваћене истим дефектом квалитета.

14.14. Истраге дефеката квалитета треба да укључују преглед претходних извештаја о дефекту квалитета или било које друге релевантне информације за било какве знаке специфичних проблема или проблема који се понављају.

14.15. Приоритет током истраге треба да буде да се обезбеди да су предузете одговарајуће мере за управљање ризиком како би се осигурала безбедност пацијената. Све донете одлуке и мере треба документовати. Потребно је пратити ефикасност примењених корективних и/или превентивних мера.

14.16. Евиденције о дефекту квалитета треба чувати и користити за процену могућег постојања проблема који се понављају. Надлежни органи треба да буду благовремено обавештени у случају потврђеног дефекта квалитета (неусаглашена производња, неусаглашен производ, откривање фалсификата, неусаглашеност са дозволом за лек или Досијеом са спецификацијама производа, или било којим другим озбиљним проблемима везаним за квалитет) код АТМРс који може довести до повлачења производа или абнормалног ограничења у снабдевању. О непланираним одступањима, као што је описано у тачки 11.4, није потребно обавештавати.

14.17. Када је АТМРс произведен од стране субјекта који није носилац дозволе за лек /спонзор, улогу и одговорности произвођача, носиоца дозволе за лек/спонзора и било ког другог трећег лица релевантног за процену, доношење

одлука, давање информација и спровођење мера за смањење ризика, треба дефинисати у писаној форми.

Додатна разматрања за испитиване АТМРс

14.18. Тамо где је „маскирање“ испитиваних лекова захтевано протоколом клиничког испитивања, произвођач треба да спроведе процедуру за брзо откривање идентитета „маскираних“ производа, када је то неопходно ради брзог повлачења. Произвођач треба да обезбеди да поступак открива идентитет „маскираног“ производа само у мери у којој је то неопходно.

14.2. Повлачење производа и друге радње које смањују ризик

14.19. Мере за поступање у случају дефеката квалитета треба да буду пропорционалне ризицима, а приоритет треба да буде заштита пацијената. Када год је то могуће, радње које треба предузети потребно је унапред размотрити са релевантним надлежним органима.

14.20. Потребно је установити писане процедуре за повлачење производа, укључујући и то како покренути повлачење, кога је потребно обавестити у случају повлачења (укључујући релевантне органе и места клиничког испитивања), и како треба третирати повучени материјал. Процедура треба да предвиди обрачун дистрибуираних количина и количина лека повучених из промета и евидентирање напретка поступка до његовог „затварања“. Документовано уништавање неисправног производа на месту клиничког испитивања је прихватљива алтернатива враћању производа. Повучени производи треба да буду јасно идентификовани и одвојени.

14.21. Потребно је обезбедити да се активности повлачења могу покренути брзо и у било ком тренутку. У одређеним случајевима, а у циљу заштите јавног здравља, може бити потребно повући производе пре него што се утврди основни узрок или пуни степен дефекта квалитета.

14.22. Да би се тестирала свеобухватност поступка повлачења, у случају АТМРс за које је издата дозвола за лек, потребно је размотрити могућност извођења радњи које имитирају поступак повлачења. Међутим, прихватљиво је да имитирање поступка повлачења није одговарајуће у одређеним околностима (нпр. аутологни АТМРс, алогени АТМРс у сценарију подударног донора, АТМРс где је време између производње и давања производа пацијенту веома кратко).

14.23. Све релевантне надлежне органе треба обавестити пре покретања поступка повлачења осим уколико је потребно хитно реаговати ради заштите јавног здравља.

14.24. Потребно је установити акциони план за случајеве када се производ не може повући јер је већ дат пацијенту(има).

14.25. Поред повлачења, постоје и друге радње за смањење ризика које се могу размотрити за управљање ризицима које представљају дефекти квалитета, као што је давање одговарајућих информација здравственим радницима.

Додатна разматрања за испитиване АТМРс.

14.26. Са процедурама за повлачење испитиваних АТМРс и документовањем тог повлачења треба да се сагласи спонзор у сарадњи са произвођачем, тамо где су они различити. Произвођач, истраживач и представник спонзора треба да разумеју своје обавезе у оквиру поступка повлачења. Да би се олакшало повлачење, потребно је чувати детаљан попис пошиљки од стране произвођача.

15. Мере амбијенталне контроле окружења за АТМРс који садрже или се састоје од ГМО

15.10. Руковање АТМРс који садрже или се састоје од ГМО може представљати ризик за животну средину, што захтева примену додатних мера контроле. Као први корак, треба извршити процену ризика узимајући у обзир ризик од изолованог АТМРс, као и ризик у случају експанзије унутар пермисивне ћелије домаћина. Процена ризика треба да резултира категоризацијом производа као оних са занемарљивим, малим, умереним или високим ризиком ро животну средину.

15.11. Мере задржавања треба успоставити у складу са ризиком од производа којим се рукује, укључујући мере у вези са дизајном просторија, организационо-техничке мере и мере у вези с третманом остатака.

15.12. Тамо где се користе вирусни вектори с ограниченом репликацијом, треба предузети мере за спречавање увођења вируса дивљег типа, што може довести до формирања репликације компетентних рекомбинантних вектора. Руковање вирусним векторима треба да се одвија у физички одвојеном простору и у биолошком сигурносном кабинету или изолатору.

15.13. Потребно је применити одговарајуће мере деконтаминације када се особље или материјал преселе из простора који садржи ГМО у простор који не садржи ГМО или између простора који садрже различите ГМО. Једносмерне токове кретања треба размотрити тамо где је то могуће.

15.14. Потребно је установити планове за хитно поступање (прилагођене нивоу ризика) у ситуацијама случајног ослобађања у окружење. Овим планом треба да буду обухваћене методе/процедуре ограничавања ширења, заштите особља, чишћења, деконтаминације и управљања отпадом, као и обавештавање локалних надлежних органа и, по потреби, хитних служби.

15.15. У случају АТМРс за које је издата дозвола за лек, процена ризика, мере огтраничавања ширења и План(ови) за хитно поступање треба да буду део Плана управљања ризиком.

15.16. Овај Одељак не доводи у питање захтеве који се могу применити на испитиване АТМРс према Директиви 2001/18/ЕС²³ и Директиви 2009/41/ЕС²⁴.

16. Реконституција производа након стављања серије у промет

16.1. Активности реконституисања

16.10. Активности реконституисања могу се обављати на месту примене (нпр. у болничким апотекама) ван GMP окружења.

16.11. За потребе ових Смерница, термин „реконституисање” обухвата потребне активности након стављања серије лека у промет и пре давања АТМРс пацијенту, а које се не могу сматрати коракном производње.²⁵ Међутим, ниједна активност која подразумева значајну манипулацију не може се сматрати реконституисањем (нпр. култивација). Значајне манипулације треба спровести према GMP.

16.12. Следе примери активности реконституисања релевантних за АТМРс. Наглашава се да се ови примери не могу применити на друге лекове који нису АТМРс:

- Одмрзавање, прање, замена пуфера, кораци центрифугирања неопходни за уклањање раствора за конзервацију (нпр. ДМСО), уклањање нечистоћа повезаних са процесом (преостала количина раствора за конзервацију, мртве ћелије) укључујући филтрирање.
- (Ре)суспендовање, растварање или разблаживање растварачем/пуфером, дисперзија.
- Мешање производа с ћелијама пацијента, са адјувансом и/или с другим супстанцама додатим за потребе примене (укључујући матрице). Међутим, мешање вектора генске терапије с аутологним ћелијама је производна активност која треба да се спроводи према GMP.
- Дељење производа и употреба у одвојеним дозама, прилагођавање дозе (нпр. број ћелија).
- Пуњење у системе за давање/хируршке уређаје, трансфер у кесу за инфузију /шприц.

16.13. Кораци наведени у тачки 16.12. могу бити део процеса реконституисања само уколико је на одговарајући начин образложено да се ови кораци не могу извести као део производног процеса пре пуштања серије без негативног утицаја на производ. Осим тога, наведене активности могу се сматрати „реконституисањем” само када се спроводе на месту примене (тј. није прихватљиво да се ови кораци поверавају трећем лицу које није усаглашено са GMP).

23 Директива 2001/18/ЕС Европског парламента и Савета од 12. марта 2001. о намерном пуштању у животну средину генетски модификованих организама и стављању ван снаге Директиве Савета 90/220/ЕЕС, (ОЈ L 106, 17.4.2001, стр. 1).

24 Директива 2009/41/ЕС Европског парламента и Савета од 6. маја 2009. о ограниченој употреби генетски модификованих микроорганизама (ОЈ L 125, 21.5.2009, стр. 75).

25 Млевење и обликовање су део хируршких процедура и стога нису ни производне, ни активности реконституисања.

16.2. Обавезе произвођача АТМРс у вези са поступцима реконституисања

16.14. Произвођач, или – према потреби – спонзор или носилац дозволе за лек – треба да опише процес реконституисања, укључујући опрему која ће се користити и захтеве на месту примене. Упутства треба да буду довољно детаљна и јасна како би се избегли негативни утицаји на квалитет производа (нпр. кад реконституисање укључује одмрзавање, потребно је описати период чекања на собној температури, брзину промене температуре током одмрзавања, коришћење воденог купатила итд.).

16.15. Исто тако, када реконституисање захтева употребу растварача и/или других материјала, потребно их је навести или, према потреби, обезбедити.

16.16. У случају АТМРс за које је издата дозвола за лек, произвођач треба да валидира процесе реконституисања које је потребно пратити од тачке стављања серије у промет до тренутка давања пацијенту; тј. кроз одговарајуће студије је потребно доказати да је наведени процес реконституисања довољно обухватан и конзистентан тако да се производ може применити без негативног утицаја на профил квалитета/безбедности/делотворности АТМРс.

16.17. Усклађеност места примене с дефинисаним процесом реконституисања изван је одговорности произвођача и такође је ван подручја примене GMP.

17. Аутоматизована производња АТМРс

17.1. Општи принципи

17.10. Ако производ аутоматизованог система производње (у даљем тексту „аутоматизована опрема“) испуњава дефиницију АТМРс, примењују се захтеви Уредбе (ЕУ) бр. 1394/2007. Сходно томе, у случају АТМРс за које је издата дозвола за лек или АТМРс који се користе за клиничко испитивање, примењују се захтеви GMP (како је наведено у овим Смерницама).

17.11. Употреба аутоматизоване опреме може олакшати поштовање одређених захтева GMP, а може донети и одређене предности у погледу квалитета производа. У овом Одељку наведени су неки специфични аспекти релевантни за употребу ове технологије за производњу АТМРс, али, осим ако није другачије наведено, важећа су и преостала поглавља ових Смерница.

17.2. Аутоматизована опрема

17.12. Произвођач АТМРс је одговоран за квалитет АТМРс и стога треба да обезбеди подесност аутоматизоване опреме за одређену намену.

17.13. Док ниво напора да се покаже подесност може бити смањен када се аутоматизована опрема сертификује за предвиђену употребу у складу са регулативом ЕУ о медицинским средствима (ознака СЕ), треба нагласити да ознака СЕ можда није релевантна (тј. аутоматизована опрема која се не квалификује као медицинско средство) и да, у сваком случају, ознака СЕ није довољна за доказивање подобности у складу са овим смерницама.

17.14. Од посебног значаја су следеће обавезе произвођача АТМРс:

17.15. *Квалификација опреме:* примењује се процес квалификације описан у тачки 10.1. Спецификације захтева корисника треба да буду јасне, недвосмислене и довољно детаљне да обезбеде подобност аутоматизоване опреме за предвиђене производне операције.

17.16. С друге стране, количина информација добијених од произвођача аутоматизоване опреме треба да буде довољна да произвођач АТМРс у потпуности разуме функционисање аутоматизоване опреме и да идентификује кораке критичне за квалитет, безбедност и ефикасност производа. Произвођач АТМРс треба да развије додатне тестове и оперативне процедуре када је то потребно (нпр. у случају недостатака информација кад је реч о информацијама које доставља произвођач аутоматизоване опреме, или одступања од достављеног упутства за употребу).

17.17. Аутоматизована опрема не треба да се користи мимо препорука њеног произвођача/добављача, осим ако нови режим рада није у потпуности валидиран.

17.18. Потребно је успоставити *Стандардне оперативне процедуре*. СОП треба да буду довољно јасне и детаљне како би се обезбедило да оператери разумеју процес производње и повезане ризике. СОП такође треба да обезбеди да се свако одступање може брзо идентификовати и да се предузму одговарајуће мере.

17.19. *Адекватно одржавање:* Од суштинског је значаја одржавање аутоматизоване опреме како би се обезбедили оптимални услови коришћења и избегла нежељена одступања/случајеви квара.

17.20. Произвођач треба да опише програм сервиса/калибрације у редовним интервалима потребним да би се обезбедиле добре перформансе аутоматизоване опреме. Са друге стране, произвођач АТМРс треба да обезбеди да се спроводи програм одржавања. Према потреби, подела одговорности између произвођача аутоматизоване опреме и произвођача АТМРс треба да буде утврђена у писаној форми.

17.21. *Асептични процес*: Аутоматизовану опрему треба користити само у условима који обезбеђују асептични процес (нпр. валидација процеса чишћења, стерилизација материјала за вишекратну употребу који су у контакту с производом, адекватне провере интегритета опреме, на пример, помоћу теста задржавања притиска или теста цурења, итд.).

17.22. Потребно је чувати Документацију о производњи серијаме и следљивости.

17.3. Особље

17.23. Особље укључено у производњу треба да буде адекватно обучено а повезани ризици процеса треба да буду прописно схваћени (укључујући ризике за ефикасност производа).

17.4. Просторије

17.24. Као што је објашњено у тачки 9.5.1, просторија у којој се користи затворени систем треба да буде на најмање D класе чистоће. Пренос материјала у/из опреме је критичан корак и треба успоставити валидирану процедуру како би се производ заштитио од ризика од контаминације.

17.25. Тачка 9.5.1 такође објашњава услове под којима, изузетно, затворени системи могу бити смештени у контролисаном, али некласификованом окружењу.

17.5. Валидација производње и процеса

17.26. Потребно је дефинисати тренутак када производни процес почиње и када се завршава и јасно утврдити улогу и одговорности свих укључених актера у различитим временским тачкама.

17.27. Могућности процесне контроле могу бити ограничене континуираним затвореним процесом. У таквим случајевима, потребан је континуирани мониторинг критичних параметара процеса и других улазних параметара који утичу на квалитет производа (како што је идентификовано у дозволи за лек/клиничко испитивање) ако је то технички могуће. Када континуирани мониторинг није технички могућ, потребан је мониторинг у одговарајућим интервалима узимајући у обзир критичност параметра и ризике. Податке о параметрима процеса потребно је чувати као део Документације о производњи серије.

17.28. Такође, потребно је извршити валидацију асептичног процеса симулацијом пуњења хранљиве подлоге. Препоручује се да се то обавља на сваких шест месеци, али се фреквенција може прилагодити узимајући у обзир ризике (видети тачку 9.5.2).

17.6. Квалификовано лице и сертификавање серије

17.29. Сертификавање серије је основни захтев за све лекове, укључујући ATMPs који се производе коришћењем аутоматизоване опреме.

Речник појмова

1. Лекови за напредну терапију („АТМРs“): лекови за генску терапију, лекови за терапију соматских ћелија и производи инжењеринга ткива као што је дефинисано у члану 2. Уредбе АТМРs.

2. Животиње

– *Изворне животиње:* животиње од којих се првобитно узгајају изворне/донорске животиње.

– *Без специфичних патогена (Specified pathogen free, SPF):* Животињски материјали (нпр. пилећи ембриони или ћелијске културе) који се користе за производњу или контролу квалитета ЛНТ, а који се добијају из група (нпр. јата или стада) животиња без специфичних патогена. Таква јата или стада дефинисана су као животиње које деле заједничко окружење и имају своје неговатеље који немају контакте с групама које нису БСП.

3. Пропусник: Затворени простор с двоја или више врата, који се налази између две или више соба, нпр. различите класе чистоће, у циљу контроле протока ваздуха између тих просторија када у њих треба ући. Пропусник је дизајниран и користи се или за људе или за материјале.

4. Простор: „Простор” је место. Специфичан скуп просторија у објекту који је повезан с производњом било ког производа или више производа који имају заједнички систем за снабдевање ваздухом сматра се једним простором.

– *Чист простор:* Простор пројектован, одржаван и контролисан тако да се спречава контаминације честицама и микробиолошка контаминација. Референца за квалификацију чистих соба и уређаја за чист ваздух може се наћи у серији стандарда ISO 14644.

– *Критичан чист простор:* простор у коме је производ изложен амбијенталним условима.

– *Окружење чистог простора:* амбијентални услови у непосредном окружењу критичног чистог простора.

– *Ограничен простор:* Простор који је дизајниран и функционише тако (и опремљен одговарајућом вентилацијом и филтрацијом) да спречи контаминацију спољашње средине биолошким агенсима из тог простора.

– *Одвојен простор:* простор одвојен у оквиру места производње захтева одвојено складиштење у крио-складишту, посебан производни простор с одвојеним HVAC системом, ограничење кретања особља и опреме (без одговарајућих мера деконтаминације) и наменску опрему резервисану искључиво за производњу једне врсте производа са специфичним профилем ризика.

5. Производ у балку: производ добијен након завршетка свих фаза обраде до, али не укључујући, финално паковање.

6. Кампањска производња: Производња низа серија истог производа заредом у датом временском периоду уз стриктно поштовање унапред утврђених контролних мера пре преласка на други производ. Употреба исте опреме за различите производе могућа је под условом да се примењују одговарајуће мере контроле.

7. Банка ћелија

– *Систем банке ћелија:* Систем банке ћелија је систем у коме се узастопне серије производа производе културом у ћелијама изведеним из исте главне банке ћелија. Одређени број контејнера из главне банке ћелија користи се за припрему радне банке ћелија. Систем банке ћелија треба да буде валидиран за ниво пасажа или број удвостручења популације изнад оног постигнутог током рутинске производње.

– *Главна банка ћелија:* Култура (потпуно окарактерисана) ћелија распоређених у контејнере у једној операцији, обрађених заједно на такав начин да се обезбеди униформност и ускладиштена на такав начин да се обезбеди стабилност. Главна банка ћелија користи се за добијање свих радних банака ћелија.

– *Радна банка ћелија:* Култура ћелија изведена из матичне банке ћелија и намењена за употребу у припреми производних ћелијских култура.

8. Ћелијски сток: примарне ћелије су проширене на дати број ћелија да би се поделиле на аликвоте и користиле као полазни материјал за производњу ограниченог броја серија АТМРс на бази ћелија.

9. Чиста соба: Просторија пројектована, одржавана и контролисана тако да спречи честичну и микробиолошку контаминацију производа. Таква просторија, опредељена као таква, репродуктивно испуњава одговарајући ниво чистоће ваздуха.

10. Валидација чишћења: Видети тачку 10.2.

11. Верификација чишћења: прикупљање доказа кроз одговарајућу анализу након сваке серије/кампање како би се показало да су контаминанти, остаци претходног производа или средстава за чишћење смањени испод унапред дефинисаног прага.

12. Затворени систем: Процесни систем који је дизајниран и функционише тако да се избегне излагање производа или материјала амбијенталним условима у просторији. Материјали се могу увести у затворени систем, али додавање мора бити обављено на такав начин да се избегне излагање производа амбијенталним условима у просторији (нпр. помоћу стерилних конектора или система за фузију).

Затворени систем ће можда морати да се отвори (нпр. да би се инсталирао филтер или успоставила веза), али се враћа у затворено стање кроз корак дезинфекције или стерилизације пре употребе у процесу.

13. Изолатор: Деконтаминирана јединица која има класу А чистоте (ISO 5) или вишу класу квалитета ваздуха који обезбеђује некомпромитувану, континуирану изолацију унутрашњости од спољашњих амбијенталних услова (тј. околног ваздуха у чистој соби и особља).

14. Међупроизвод: Делимично обрађен материјал који мора да прође даље производне кораке пре него што постане полупроизвод.

15. Налог за производњу: документ који садржи захтев спонзора за производњу датог производа. Тај документ треба да буде недвосмислен и да се односи на Досије са спецификацијама производа и релевантан протокол клиничког испитивања према потреби.

16. Досије са спецификацијама производа: документација који садржи или упућује на документацију која садржи спецификације, упутства и друге информације неопходне за производњу испитиваног лека и за сертификавање серије. Њен специфичан садржај објашњен је у тачки 6.2.

17. Квалификација просторија и опреме: видети тачку 10.1.

18. Квалификација добављача: Процес који је дизајниран тако да обезбеди подобност добављача. Квалификација добављача се може обавити на различите начине, (нпр. упитницима о квалитету, проверама (audits), итд.).

19. Сировине/полазни материјали: Дефиниција „сировина“ дата је у делу IV Анекса Директиве 2001/83/ ЕС о Кодексу Заједнице који се односи на лекове за хуману употребу.

20. Статус собе:

– *Мировање:* Стање „мировања“ је стање у којем сви HVAC системи и инсталације функционишу, али без присутног особља и са опремом која није у радном режиму. Лимити за честице треба да се постигну након кратког „периода чишћења“ од приближно 15–20 минута након завршетка операција.

– *У раду:* Стање „у раду“ је стање у коме сва опрема и инсталације функционишу и кад особље ради у складу с производним поступком.

21. Извор семена

– *Систем извора семена/партија:* Систем извора семена је систем према коме се узастопне серије неког производа добијају од истог матичног/главног извора семена с датим бројем пасажа. За рутинску производњу, радни извор семена припрема се од матичног/главног извора семена. Готов производ добија и се из радног извора семена и он у односу на матични/главни извор семена нема више

пасажа него што је у клиничким испитивањима доказана задовољавајућа безбедност и ефикасност. О пореклу и следљивости (историјату) матичног/главног извора семена и радног извора семена морају да се воде евиденције.

– *Главни/матични извор семена:* Култура микроорганизма (вируса или бактерија) подељена из једне масе у контејнере у једној операцији на такав начин да се обезбеди уједначеност, да се спречи контаминација и да се обезбеди стабилност.

– *Радни извор семена:* Култура микроорганизма (вируса или бактерија) добијена из матичног/главног извора семена и намењена за употребу у производњи.

22. Значајна манипулација: Критеријум значајне манипулације утврђен је чланом 2(1) Уредбе (ЕК) бр. 1394/2007. Додатна упутства о њиховој примени могу се наћи у: CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp).

23. Полазна супстанца: Дефиниција „полазних супстанци” дата је у Делу IV Анекса Директиве 2001/83/ ЕС о Кодексу Заједнице који се односи на лекове за хуману употребу.