|  |  |
| --- | --- |
|  | EIROPAS KOMISIJA  VESELĪBAS UN PATĒRĒTĀJU ĢENERĀLDIREKTORĀTS  Veselības aprūpes sistēmas un preces  **Zāles – kvalitāte, drošums un iedarbība** |

Briselē, 2014. gada 13. augustā

Ares(2014)2674284

# EudraLex

**4. sējums  
Eiropas Savienības Zāļu tiesiskais regulējums**

**par labu ražošanas praksi**

**Cilvēkiem paredzētās un veterinārās zāles**

**II daļa: Pamatprasības attiecībā uz aktīvajām vielām, ko izmanto par izejvielām**

**Dokumenta statuss:** Pārskatīšana.

**Grozījumu pamatojums:** Dokumenta 1.2. iedaļas pārskatīšana, ņemot vērā vairākus pārskatītos LRP rokasgrāmatas pielikumus, kā rezultātā attiecībā uz aktīvajām vielām, ko izmanto par izejvielām, vairs nav piemērojama I daļa. Turklāt 1.2. iedaļai tika pievienots skaidrojums par šīs II daļas 17. iedaļas saistību ar topošajām pamatnostādnēm par cilvēkiem paredzētu zāļu aktīvo vielu labas izplatīšanas prakses principiem. 2.21. iedaļā tika grozīta novecojusi atsauce uz 20. pielikumu.

**Spēkā stāšanās termiņš –** 2014. gada 1. septembris

# Satura rādītājs

[**1. Ievads**](#_Toc471812995)

[1.1. Mērķis](#_Toc471812996)

[1.2. Piemērošanas joma](#_Toc471812997)

[**2. Kvalitātes vadība**](#_Toc471812999)

[2.1. Principi](#_Toc471813000)

[2.2. Kvalitātes riska vadība](#_Toc471813001)

[2.3. Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) pienākumi](#_Toc471813002)

[2.4. Atbildība par izgatavošanas darbībām](#_Toc471813003)

[2.5. Iekšējās pārbaudes (paškontrole)](#_Toc471813004)

[2.6. Produkta kvalitātes pārskats](#_Toc471813005)

[**3. Personāls**](#_Toc471813006)

[3.1. Personāla kvalifikācija](#_Toc471813007)

[3.2. Personāla higiēna](#_Toc471813008)

[3.3. Konsultanti](#_Toc471813009)

[**4. Ēkas un telpas**](#_Toc471813010)

[4.1. Plānojums un konstrukcija](#_Toc471813011)

[4.2. Inženiertehniskais nodrošinājums](#_Toc471813012)

[4.3. Ūdens](#_Toc471813013)

[4.4. Izolācija](#_Toc471813014)

[4.5. Apgaismojums](#_Toc471813015)

[4.6. Notekūdeņi un atkritumi](#_Toc471813016)

[4.7. Sanitārija un apkope](#_Toc471813017)

[**5. Procesa iekārtas**](#_Toc471813018)

[5.1. Plānojums un konstrukcija](#_Toc471813019)

[5.2. Iekārtu apkope un tīrīšana](#_Toc471813020)

[5.3. Kalibrēšana](#_Toc471813021)

[5.4. Datorizētas sistēmas](#_Toc471813022)

[**6. Dokumentācija un pieraksti**](#_Toc471813023)

[6.1. Dokumentācijas sistēma un specifikācijas](#_Toc471813024)

[6.2. Iekārtu tīrīšanas un izmantošanas pieraksti](#_Toc471813025)

[6.3. Izejvielu, starpproduktu, AFV marķēšanas un iepakošanas materiālu pieraksti](#_Toc471813026)

[6.4. Ražošanas standartpriekšraksti (ražošanas un kontroles protokolu forma)](#_Toc471813027)

[6.5. Sērijas izgatavošanas protokols (sērijas izgatavošanas un kontroles protokols)](#_Toc471813028)

[6.6. Laboratorijas kontroles protokoli](#_Toc471813029)

[6.7. Sērijas izgatavošanas pierakstu pārskatīšana](#_Toc471813030)

[**7. Materiālu pārvaldība**](#_Toc471813031)

[7.1. Vispārējā kontrole](#_Toc471813032)

[7.2. Saņemšana un karantīna](#_Toc471813033)

[7.3. No jauna saņemto izgatavošanas materiālu paraugu ņemšana un testēšana](#_Toc471813034)

[7.4. Uzglabāšana](#_Toc471813035)

[7.5. Atkārtota novērtēšana](#_Toc471813036)

[**8. Izgatavošana un kontrole ražošanas gaitā**](#_Toc471813037)

[8.1. Izgatavošanas operācijas](#_Toc471813038)

[8.2. Termiņi](#_Toc471813039)

[8.3. Paraugu ņemšana un kontrole ražošanas gaitā](#_Toc471813040)

[8.4. Starpproduktu vai AFV sēriju maisīšana](#_Toc471813041)

[8.5. Piesārņojuma kontrole](#_Toc471813042)

[**9. AFV un starpproduktu iepakošana un identifikācijas marķēšana**](#_Toc471813043)

[9.1. Vispārīga informācija](#_Toc471813044)

[9.2. Iepakojuma materiāli](#_Toc471813045)

[9.3. Marķējumu izdošana un kontrole](#_Toc471813046)

[9.4. Iepakošanas un marķēšanas operācijas](#_Toc471813047)

[**10. Uzglabāšana un izplatīšana**](#_Toc471813048)

[10.1. Uzglabāšanas procedūras noliktavā](#_Toc471813049)

[10.2. Izplatīšanas procedūras](#_Toc471813050)

[**11. Laboratorijas kontrole**](#_Toc471813051)

[11.1. Vispārējā kontrole](#_Toc471813052)

[11.2. Starpproduktu un AFV testēšana](#_Toc471813053)

[11.3. Analītisko procesu validācija – sk. 12. iedaļu.](#_Toc471813054)

[11.4. Analīžu sertifikāti](#_Toc471813055)

[11.5. AFV stabilitātes uzraudzība](#_Toc471813056)

[11.6. Derīguma termiņa un atkārtotas pārbaudes datēšana](#_Toc471813057)

[11.7. Arhīva/saglabājamie paraugi](#_Toc471813058)

[**12. Validācija**](#_Toc471813059)

[12.1. Validācijas politika](#_Toc471813060)

[12.2. Validācijas dokumentācija](#_Toc471813061)

[12.3. Kvalificēšana](#_Toc471813062)

[12.4. Pieeja procesa validācijai](#_Toc471813063)

[12.5. Procesa validācijas programma](#_Toc471813064)

[12.6. Validēto sistēmu regulāra pārskatīšana](#_Toc471813065)

[12.7. Tīrīšanas validācija](#_Toc471813066)

[12.8. Analīzes metožu validācija](#_Toc471813067)

[**13. Izmaiņu kontrole**](#_Toc471813068)

[**14. Materiālu izbrāķēšana un atkārtota izmantošana**](#_Toc471813069)

[14.1. Izbrāķēšana](#_Toc471813070)

[14.2. Atkārtota apstrāde](#_Toc471813071)

[14.3. Brāķa pārstrāde](#_Toc471813072)

[14.4. Materiālu un šķīdinātāju reģenerācija](#_Toc471813073)

[14.5. Atpakaļsūtīšana](#_Toc471813074)

[**15. Sūdzības un atsaukšana**](#_Toc471813075)

[**16. Līgumražotāji (tostarp laboratorijas)**](#_Toc471813076)

[**17. Pārstāvji, mākleri, tirgotāji, izplatītāji, pārpakotāji un pārmarķētāji**](#_Toc471813077)

[17.1. Piemērojamība](#_Toc471813078)

[17.2. Izplatītu AFV un starpproduktu izsekojamība](#_Toc471813079)

[17.3. Kvalitātes vadība](#_Toc471813080)

[17.4. AFV un starpproduktu pārpakošana, pārmarķēšana un uzglabāšana](#_Toc471813081)

[17.5. Stabilitāte](#_Toc471813082)

[17.6. Informācijas nosūtīšana](#_Toc471813083)

[17.7. Rīcība sūdzību un produkcijas atsaukšanas gadījumā](#_Toc471813084)

[17.8. Rīcība atpakaļsūtīšanas gadījumā](#_Toc471813085)

[**18. Īpaši norādījumi par AFV, kas ražotas no šūnu kultūrām/fermentācijā**](#_Toc471813086)

[18.1. Vispārīga informācija](#_Toc471813087)

[18.2. Šūnu banku uzturēšana un reģistra veidošana](#_Toc471813088)

[18.3. Šūnu kultūra/fermentācija](#_Toc471813089)

[18.4. Savākšana, izdalīšana un attīrīšana](#_Toc471813090)

[18.5. Vīrusu atdalīšanas/inaktivācijas pasākumi](#_Toc471813091)

[**19. Klīniskajiem pētījumiem paredzētas AFV**](#_Toc471813092)

[19.1. Vispārīga informācija](#_Toc471813093)

[19.2. Kvalitāte](#_Toc471813094)

[19.3. Aprīkojums un telpas](#_Toc471813095)

[19.4. Izejvielu kontrole](#_Toc471813096)

[19.5. Izgatavošana](#_Toc471813097)

[19.6. Validācija](#_Toc471813098)

[19.7. Izmaiņas](#_Toc471813099)

[19.8. Laboratorijas kontrole](#_Toc471813100)

[19.9. Dokumentācija](#_Toc471813101)

**[20. Glosārijs](#_Toc471813102)**

# 1. Ievads

Šī pamatnostādne ir publicēta 2000. gada novembrī kā LRP rokasgrāmatas 18. pielikums, kas atspoguļoja ES nolīgumu ar SSK Q7A un ko brīvprātīgi bija izmantojuši ražotāji un LRP inspekcijas. Direktīvas 2001/83/EK 46. panta f) punkts un Direktīvas 2001/82/EK 50. panta f) punkts, kurās grozījumi attiecīgi izdarīti ar Direktīvu 2004/27/EK un 2004/28/EK, ražošanas atļauju turētājiem (īpašniekiem) uzliek jaunas saistības izmantot vienīgi tās aktīvās vielas, kas ražotas saskaņā ar izejvielu labu ražošanas praksi. Minētajās direktīvās turpmāk noteikts, ka aktīvo vielu labas ražošanas prakses principi jāpieņem kā sīki izstrādātas pamatnostādnes. Dalībvalstis ir piekritušas, ka, veidojot LRP rokasgrāmatas II daļu, sīki izstrādāto pamatnostādņu pamatā jābūt iepriekšējā 18. pielikuma tekstam.

# 1.1. Mērķis

Šīs pamatnostādnes ir paredzētas, lai sniegtu norādījumus attiecībā uz labu ražošanas praksi (LRP) aktīvo vielu ražošanā saskaņā ar atbilstošu kvalitātes vadības sistēmu. Turklāt ar to palīdzību jānodrošina aktīvo vielu atbilstība tām norādītajām vai pieņemtajām kvalitātes un tīrības prasībām.

Šajās pamatnostādnēs terminā “ražošana” ir iekļautas visas materiālu saņemšanas, izgatavošanas, iepakošanas, pārpakošanas, marķēšanas, pārmarķēšanas, kvalitātes kontroles, izlaides, aktīvo vielu uzglabāšanas un izplatīšanas operācijas un attiecīgā kontrole. Jēdziens “jāveic” norāda ieteikumus, ko paredzēts piemērot, ja vien nav pierādīts, ka tie izrādās nepiemērojami, ir grozīti kādā attiecīgā LRP rokasgrāmatas pielikumā vai aizstāti ar citiem norādījumiem, kuru spēja nodrošināt vismaz līdzvērtīgu kvalitāti ir pierādīta.

LRP rokasgrāmata kopumā neskar nedz drošības jautājumus, kas attiecas uz ražošanā iesaistīto personālu, nedz vides aizsardzības jautājumus. Minētā kontrole ir ražotāja neatņemama kompetence, un to reglamentē citas tiesību aktu daļas.

Šo pamatnostādņu nolūks nav definēt reģistrācijas prasības vai modificēt farmakopejas prasības, un tie neietekmē atbildīgās kompetentās iestādes spēju izstrādāt īpašas reģistrācijas prasības attiecībā uz aktīvajām vielām tirdzniecības/ražošanas atļauju kontekstā. Jāizpilda visas saistības, kā paredzēts reģistrācijas dokumentos.

# 1.2. Piemērošanas joma

Šīs pamatnostādnes ir piemērojamas cilvēkiem paredzēto zāļu un veterināro zāļu aktīvo vielu ražošanā. Sterilu aktīvo vielu ražošanā tās piemērojamas tikai līdz posmam, kas ir līdz aktīvās vielas sterilizācijas procesam. Nav iekļauta sterilizācija un sterilu aktīvo vielu aseptiska apstrāde, bet tā jāveic saskaņā ar LRP principiem un pamatnostādnēm, kas noteiktas Direktīvā 2003/94/EK un interpretētas LRP rokasgrāmatā, tostarp tās 1. pielikumā.

Veterinārijā izmantojamu ektoparaziticīdu gadījumā var izmantot citus standartus, kas nav šīs pamatnostādnes un kas nodrošina piemērotu materiāla kvalitāti.

Šīs pamatnostādnes neattiecas uz asinīm un plazmu, jo ar Direktīvu 2002/98/EK un ar to saistītajiem tehniskajiem noteikumiem ir noteiktas sīki izstrādātas prasības asiņu iegūšanai un pārbaudei, tomēr tās attiecas uz aktīvajām vielām, ko ražo, kā izejvielas izmantojot asinis vai plazmu.

Visbeidzot, šīs pamatnostādnes nepiemēro zāļu neiepakotajai produkcijai. Tās piemēro visām citām aktīvajām izejvielām, uz kurām attiecas atkāpes, kas aprakstītas LRP rokasgrāmatas pielikumos, jo īpaši 2. līdz 7. pielikumā, kurā ir atrodami norādījumi par dažiem aktīvo vielu veidiem.

17. iedaļā sniegti norādījumi pusēm, kuras cita starpā izplata vai uzglabā aktīvo vielu vai starpproduktu. Šie norādījumi ir izvērsti pamatnostādnēs par cilvēkiem paredzētu zāļu aktīvo vielu labas izplatīšanas prakses principiem, kas minētas Direktīvas 2001/83/EK 47. pantā.

19. iedaļā iekļauti norādījumi, kas piemērojami tikai pētījuma zāļu izgatavošanā izmantojamo aktīvo vielu ražošanā, lai gan jāatzīmē, ka Kopienas tiesību akti neparedz tās piemērošanu, kaut arī to iesaka.

“Aktīvās vielas izejviela” ir izejviela, starpprodukts vai aktīva viela, ko izmanto aktīvās vielas izgatavošanā un ko aktīvās vielas struktūrā iekļauj kā nozīmīgu struktūras fragmentu. Aktīvās vielas izejviela var būt komerciāls izstrādājums vai no viena vai vairākiem piegādātājiem saskaņā ar līgumu vai komerciālu vienošanos nopirkts vai pašu ražots materiāls. Aktīvās vielas izejvielām parasti ir noteiktas ķīmiskās īpašības un struktūra.

Ražotājam jānosaka, ar kuru posmu tiek uzsākta aktīvās vielas izgatavošana, un jādokumentē šā lēmuma motīvi. Attiecībā uz sintēzes procesiem to pazīst kā posmu, kurā “aktīvās vielas izejvielas” ievada procesā. Attiecībā uz citiem procesiem (piemēram, fermentēšanu, ekstrahēšanu, attīrīšanu u. c.) motīvus nosaka katrā konkrētā gadījumā. Norādījumi par posmu, kurā aktīvās vielas izejvielu parasti ievada procesā, ir sniegti 1. tabulā. Sākot no minētā posma, attiecīgajiem starpprodukta un/vai aktīvās vielas ražošanas posmiem ir jāpiemēro šajās pamatnostādnēs noteiktā LRP. Tajā jābūt iekļautai to izšķirošo procesa posmu validācijai, par kuriem noteikts, ka tie ietekmē aktīvās vielas kvalitāti. Tomēr jāatzīmē, ka fakts, ka ražotājs ir izvēlējies procesa posmu validēt, obligāti nenozīmē, ka attiecīgais posms ir izšķirīgi svarīgs. Šajā dokumentā esošos norādījumus parasti piemēro posmiem, kas 1. tabulā attēloti pelēkā krāsā. Tas nenozīmē, ka visi parādītie posmi ir jāveic. Aktīvo vielu ražošanā piemērojamo LRP prasību stingrībai jāpieaug procesa gaitā no sākotnējiem posmiem līdz galīgajiem posmiem, attīrīšanai un iepakošanai. Aktīvo vielu fiziskajai apstrādei, piemēram, granulēšanai, pārklāšanai vai fiziskām manipulācijām ar daļiņu izmēru (piemēram, malšanai vai mikronizēšanai), jānoris atbilstīgi šajās pamatnostādnēs noteiktajiem standartiem vai stingrākām prasībām. Šīs pamatnostādnes nav piemērojamas tiem posmiem, kuri ir pirms definētās “aktīvās vielas izejvielas” pirmās iesaistīšanas procesā.

Šīs pamatnostādnes pārējā daļā atkārtoti ir lietots termins “aktīvā farmaceitiskā viela (AFV)”, un tas jāuzskata par savstarpēji aizvietojamu ar terminu “aktīvā viela”.Glosārijs, kas ir II daļas 20. iedaļā, jāpiemēro tikai II daļas kontekstā. Daži no tiem pašiem terminiem jau ir definēti LRP rokasgrāmatas I daļā, un tādēļ tie ir piemērojami tikai I daļas kontekstā.

# 1. tabula. Šīs rokasgrāmatas prasību piemērošana AFV ražošanā

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ražošanas veids | Šīs rokasgrāmatas piemērošana posmiem (attēloti pelēkā krāsā), ko izmanto šajā ražošanas veidā | | | | |
| Ķīmiskā ražošana | AFV izejvielas izgatavošana | AFV izejvielas iesaistīšana procesā | Starpprodukta(-u) izgatavošana | Izdalīšana un attīrīšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| AFV, kas iegūtas no dzīvnieku izcelsmes avotiem | Orgānu, šķidrumu vai audu ieguve | Sadalīšana, jaukšana un/vai sākotnējā apstrāde | AFV izejvielas iesaistīšana procesā | Izdalīšana un attīrīšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| AFV ekstrahēšana no augu izcelsmes avotiem | Augu ievākšana | Sadalīšana un sākotnējā(-ās) ekstrahēšana(-as) | AFV izejvielas iesaistīšana procesā | Izdalīšana un attīrīšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| Augu ekstraktu izmantošana par AFV | Augu ievākšana | Sadalīšana un sākotnējā ekstrahēšana |  | Turpmākā ekstrahēšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| Sasmalcinātu vai pulverī saberztu augu izmantošana par AFV | Augu ievākšana un/vai audzēšana, novākšana | Sadalīšana/ smalcināšana |  |  | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| Biotehnoloģijas: fermentēšana/šūnu kultūra | Izejas šūnu bankas un darba šūnu bankas izveidošana | Darba šūnu bankas uzturēšana | Šūnu kultivēšana un/vai fermentēšana | Izdalīšana un attīrīšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |
| “Klasiskā” fermentācija, ko izmanto, lai ražotu AFV | Šūnu bankas izveidošana | Šūnu bankas uzturēšana | Šūnu ievadīšana fermentēšanas procesā | Izdalīšana un attīrīšana | Fiziskā apstrāde un iepakošana |

**LRP prasību pieaugums**

# 2. Kvalitātes vadība

# 2.1. Principi

2.10. Par kvalitāti jābūt atbildīgām visām ražošanā iesaistītajām personām.

2.11. Ar vadības un attiecīgā ražošanas personāla aktīvu līdzdalību ražotājam jāizveido, jādokumentē un jāievieš efektīva kvalitātes vadības sistēma.

2.12. Kvalitātes vadības sistēmai jāaptver organizatoriskā struktūra, procedūras, procesi un resursi, kā arī pasākumi, kas vajadzīgi, lai gūtu pārliecību par saražoto AFV atbilstību paredzētajām kvalitātes un tīrības specifikācijām. Visiem ar kvalitāti saistītajiem pasākumiem jābūt skaidri formulētiem un dokumentētiem.

2.13. Jāizveido no izgatavošanas neatkarīga(-as) kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as), kuras(-u) pienākums ir gan kvalitātes nodrošināšana (KN), gan kvalitātes kontrole (KK). Atkarībā no organizācijas lieluma un struktūras tā var būt gan kā atsevišķas KN un KK vienības, gan kā viens cilvēks vai cilvēku grupa.

2.14. Konkrēti jānorāda, kuras personas ir pilnvarotas veikt starpproduktu un AFV izlaidi.

2.15. Visas ar kvalitāti saistītās darbības jādokumentē to veikšanas laikā.

2.16. Jādokumentē un jāizskaidro visas novirzes no apstiprinātajām procedūrām. Izšķirīgi svarīgas novirzes ir jāpārbauda, un šīs pārbaudes dati un secinājumi jādokumentē.

2.17. Materiālus nedrīkst izlaist vai izmantot, pirms nav apmierinoši pabeigta to novērtēšana, ko veic kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as), ja vien nav ieviestas atbilstīgas sistēmas, kuru dēļ šāda izmantošana ir iespējama (piemēram, karantīnā esošu materiālu izlaide, kā aprakstīts 10.20. punktā, vai izejvielu vai starpproduktu izmantošana pirms izvērtējuma pabeigšanas).

2.18. Jābūt procedūrām, kā savlaicīgi paziņot atbildīgajiem vadības pārstāvjiem par reglamentējošām inspekcijām, būtiskiem LRP neizpildes gadījumiem, brāķa preparātiem un ar to saistītajām darbībām (piemēram, par sūdzībām saistībā ar kvalitāti, preparātu atsaukšanu, reglamentējošām darbībām u. c.).

2.19. Lai droši sasniegtu minēto kvalitātes mērķi, jābūt vispusīgi izstrādātai un pareizi īstenotai kvalitātes nodrošināšanas sistēmai, kas ietver labu ražošanas praksi, kvalitātes kontroli un kvalitātes riska vadību.

# 2.2. Kvalitātes riska vadība

2.20. Kvalitātes riska vadība ir aktīvās vielas kvalitāti ietekmējošu novērtēšanas, kontroles, paziņošanas un pārbaužu veikšanas risku sistemātisks process. To var realizēt perspektīvi un retrospektīvi.

2.21. Kvalitātes riska vadības sistēmai jānodrošina, ka:

* + - kvalitātes riska novērtējums pamatojas uz zinātnisko pieredzi, zināšanām par procesu un būtiski ietekmē pacienta aizsardzību, izmantojot saziņu ar aktīvās vielas lietotāju;
    - kvalitātes riska vadības procesa apjoms, formalitāšu ievērošana un dokumentācija ir atbilstoša riska pakāpei.

Kvalitātes riska vadības procesu un izmantošanas piemērus cita starpā var atrast LRP rokasgrāmatas III daļā.

# 2.3. Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) pienākumi

2.30. Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām) jāiesaistās visu ar kvalitāti saistīto jautājumu risināšanā.

2.31. Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām) jāpārskata un jāapstiprina visi attiecīgie ar kvalitāti saistītie dokumenti.

2.32. Neatkarīgās(-o) kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) galvenos pienākumus nedrīkst deleģēt. Minētie pienākumi jāizklāsta rakstveidā, un tajos jābūt ietvertiem vismaz turpmāk minētajiem uzdevumiem.

* + 1. AFV izlaide vai izbrāķēšana. Tādu starpproduktu izlaide vai izbrāķēšana, ko paredzēts nodot izmantošanai ārpus ražojošā uzņēmuma kontroles.
    2. Sistēmas izveidošana izejvielu, starpproduktu, iepakojuma un marķējuma materiālu izlaidei vai izbrāķēšanai.
    3. Gatavās sērijas izgatavošanas un laboratorijas kontroles pierakstu izšķirošo procesa posmu pārskatīšana pirms AFV izlaides izplatīšanai.
    4. Izšķirīgi svarīgo noviržu pārbaudes un risinājuma rašanas nodrošināšana.
    5. Visu specifikāciju un ražošanas standartpriekšrakstu apstiprināšana.
    6. Starpproduktu vai AFV kvalitāti ietekmējošo visu procedūru apstiprināšana.
    7. Iekšējo pārbaužu (paškontroles) nodrošināšana.
    8. Starpproduktu un AFV līgumražotāju apstiprināšana.
    9. Starpproduktu vai AFV kvalitāti varbūtēji ietekmējošo izmaiņu apstiprināšana.
    10. Validācijas protokolu un ziņojumu pārskatīšana un apstiprināšana.
    11. Ar kvalitāti saistītu sūdzību pārbaudes un risinājuma rašanas nodrošināšana.
    12. Efektīvu sistēmu lietojuma nodrošināšana izšķirīgi svarīgo iekārtu uzturēšanā un kalibrēšanā.
    13. Materiāliem atbilstošas testēšanas un attiecīgo rezultātu paziņošanas nodrošināšana.
    14. Attiecīgā gadījumā – AFV un/vai starpproduktu atkārtotu testu datumus vai derīguma termiņus un uzglabāšanas nosacījumus pamatojošu produkcijas stabilitātes datu esamības nodrošināšana.
    15. Pārskatu veikšana par produkcijas kvalitāti (kā noteikts 2.5. iedaļā).

# 2.4. Atbildība par izgatavošanas darbībām

Atbildība par izgatavošanas darbībām jāizklāsta rakstveidā, un tajā jābūt ietvertiem vismaz turpmāk minētajiem pienākumiem.

* + 1. Starpproduktu vai AFV izgatavošanas instrukciju sagatavošana, pārskatīšana, apstiprināšana un izplatīšana saskaņā ar rakstiskām procedūrām.
    2. AFV un attiecīgā gadījumā starpproduktu ražošana saskaņā ar iepriekš apstiprinātām instrukcijām.
    3. Visu izgatavošanas sēriju pierakstu pārskatīšana un to pabeigtības un paraksta esamības nodrošināšana.
    4. Tāda stāvokļa nodrošināšana, kurā par visām novirzēm no izgatavošanas procesa paziņo, tās izvērtē, izšķirīgi svarīgās novirzes pārbauda un secinājumus dokumentē.
    5. Ražošanas iekārtu tīrības un vajadzības gadījumā – dezinfekcijas nodrošināšana.
    6. Vajadzīgās kalibrēšanas veikšanas un attiecīgo pierakstu nodrošināšana.
    7. Telpu un iekārtu uzturēšanas un attiecīgo pierakstu nodrošināšana.
    8. Validācijas protokolu un ziņojumu pārskatīšanas un apstiprināšanas nodrošināšana.
    9. Ierosināto preparāta, procesa vai iekārtas izmaiņu novērtēšana un
    10. Jauno un, attiecīgā gadījumā, pārveidoto telpu un iekārtu kvalificēšanas nodrošināšana.

# 2.5. Iekšējās pārbaudes (paškontrole)

2.50. Lai pārliecinātos par AFV atbilstību LRP principiem, atbilstoši apstiprinātam grafikam jāveic regulāras iekšējās pārbaudes.

2.51. Pārbaužu rezultāti un korektīvā rīcība jādokumentē, un tai jāpievērš atbildīgo uzņēmuma vadības pārstāvju uzmanība. Saskaņotās korektīvās darbības ir jāveic savlaicīgi un efektīvi.

# 2.6. Produkta kvalitātes pārskats

2.60. Lai pārliecinātos par procesa pastāvīgumu, regulāri jākontrolē AFV kvalitāte. Parasti tā jāpārskata un jādokumentē ik pēc gada, un pārskatā jābūt norādītai vismaz šādai informācijai:

* + - izšķirīgi svarīgās kontroles ražošanas gaitā un izšķirīgi svarīgo AFV testu rezultātu pārskatam;
    - pārskatam par visām sērijām, kas neatbilst noteiktajai(-ām) specifikācijai(-ām);
    - pārskatam par visām izšķirīgi svarīgajām novirzēm vai neatbilstību un ar tām saistītajām pārbaudēm;
    - pārskatam par visām procesos vai analīzes metodēs veiktajām izmaiņām;
    - stabilitātes uzraudzības programmas rezultātu pārskatam;
    - pārskatam par visiem procesiem, kas attiecas uz atpakaļsūtīšanu, sūdzībām un atsaukšanu, kuri saistīta ar kvalitāti, un
    - korektīvās rīcības piemērotības novērtējumam.

2.61. Šā pārskata rezultāti jāizvērtē un jādod novērtējums par to, vai ir nepieciešama korektīva rīcība vai atkārtota validācija. Šādas korektīvas rīcības iemesli jādokumentē. Saskaņotās korektīvās darbības ir jāveic savlaicīgi un efektīvi.

# 3. Personāls

# 3.1. Personāla kvalifikācija

3.10. Jānodrošina atbilstošs tāda personāla skaits, kura kvalifikāciju apliecina izglītība, apmācība un/vai pieredze un kurš atbilst starpproduktu un AFV ražošanas un ražošanas uzraudzības vajadzībām.

3.11. Visa starpproduktu un AFV ražošanā iesaistītā personāla pienākumi jāizklāsta rakstveidā.

3.12. Regulāri jānotiek apmācībai kvalificētu personu vadībā, un šai apmācībai jāattiecas

vismaz uz konkrētajām darbībām, kuras darbinieks veic, un uz LRP saistībā ar darbinieka pienākumiem. Jāveic pieraksti par apmācību. Apmācība regulāri jāizvērtē.

# 3.2. Personāla higiēna

3.20. Personāla higiēnas un veselības ieradumiem jābūt atbilstošiem normām.

3.21. Personālam jāvalkā tīrs apģērbs, kas ir piemērots ražošanas darbībai, kurā tas ir iesaistīts, un šis apģērbs pēc vajadzības jāpārģērbj. Lai pasargātu starpproduktus un AFV no piesārņojuma, vajadzības gadījumā jāvalkā papildu aizsargapģērbi, piemēram, galvassega, sejas aizsegs, plaukstu un roku aizsargi.

3.22. Personālam jāizvairās no tiešas saskares ar starpproduktu vai AFV.

3.23. Smēķēšana, ēšana, dzeršana, ēdiena košļāšana un ēdiena uzglabāšana jāatļauj tikai atsevišķās noteiktās vietās, kas atrodas savrup no ražošanas zonām.

3.24. Personāls, kas slimo ar infekcijas slimībām vai kam ir vaļējas brūces uz atklātām ķermeņa daļām, nedrīkst iesaistīties darbībās, kuru rezultātā var tikt apdraudēta AFV kvalitāte. Persona, kurai jebkurā laikā (medicīniskajā izmeklēšanā vai uzraudzības novērojumos) neapšaubāmi konstatēta saslimšana vai vaļēja brūce, jānorobežo no darbībām, kurās šīs personas veselības stāvoklis var nevēlami ietekmēt AFV kvalitāti, uz tik ilgu laiku, līdz attiecīgais apstāklis ir labots vai līdz kvalificēts medicīniskais personāls konstatē, ka konkrētās personas līdzdalība neapdraud AFV drošumu vai kvalitāti.

# 3.3. Konsultanti

3.30. Konsultantiem, kas sniedz ieteikumus par starpproduktu vai AFV ražošanu un kontroli, jābūt pietiekami izglītotiem un/vai apmācītiem, un/vai darbā pieredzējušiem, lai konsultētu jautājumos, sakarā ar kuriem viņi ir uzaicināti.

3.31. Jādokumentē šo konsultantu vārds un uzvārds, adrese, kvalifikācija un sniegtā pakalpojuma veids.

# 4. Ēkas un telpas

# 4.1. Plānojums un konstrukcija

4.10. Starpproduktu un AFV ražošanā izmantotajām ēkām un telpām jābūt izvietotām, plānotām un konstruētām tā, lai atvieglotu tīrīšanu, apkopi un citas darbības atkarībā no ražošanas veida un posma. Telpām turklāt jābūt projektētām tā, lai pēc iespējas mazinātu piesārņojumu. Ja starpproduktam vai AFV ir noteiktas mikrobioloģiskas specifikācijas, tad attiecīgajām telpām jābūt projektētām arī tā, lai attiecīgā gadījumā ierobežotu nevēlamu mikrobioloģisku piesārņotāju iedarbību.

4.11. Ēkās un telpās jāparedz pietiekami daudz vietas iekārtu un materiālu izvietošanai tā, lai novērstu to sajaukšanos vai savstarpēju piesārņošanu.

4.12. Ja pati iekārta (piemēram, slēgta vai izolēta sistēma) nodrošina atbilstošu materiāla aizsardzību, tad šādu iekārtu var izvietot ārpus telpām.

4.13. Materiālu un personāla plūsmai ēkā vai attiecīgajās telpās jābūt plānotai tā, lai novērstu sajaukšanos vai savstarpēju piesārņošanu.

4.14. Jābūt paredzētām noteiktām telpām vai citām kontroles sistēmām, lai veiktu šādas darbības:

* + - ienākošo materiālu saņemšana, identifikācija, paraugu ņemšana un karantīna, ko piemēro līdz materiālu izlaidei vai izbrāķēšanai;
    - karantīna, ko piemēro līdz starpproduktu un AFV izlaidei vai izbrāķēšanai;
    - starpproduktu un AFV paraugu ņemšana;
    - izbrāķēto materiālu uzglabāšana līdz to turpmākai izvietošanai (piemēram, atpakaļsūtīšanai, atkārtotai apstrādei vai iznīcināšanai);
    - izlaisto materiālu uzglabāšana;
    - izgatavošanas operācijas;
    - pakošanas un marķēšanas operācijas un
    - laboratorijas darbības.

4.15. Personāla rīcībā jābūt atbilstošām, tīrām mazgāšanās un tualetes iekārtām. Šajās mazgāšanās iekārtās pēc vajadzības jābūt karstajam un aukstajam ūdenim, kā arī ziepēm vai mazgāšanas līdzeklim, žāvētājiem, kas darbojas ar karstu gaisu, vai vienreizlietojamiem dvieļiem. Mazgāšanās un tualetes iekārtām jābūt nodalītām no ražošanas zonām, bet tomēr viegli sasniedzamām. Pēc vajadzības jānodrošina attiecīgas dušas iekārtas un/vai ģērbtuves.

4.16. Laboratorijas zonām vai laboratorijas darbībām parasti jābūt nodalītām no ražošanas zonām. Atsevišķas laboratorijas zonas, konkrēti, tās, ko izmanto kontrolei ražošanas gaitā, var būt izvietotas ražošanas zonās, ja vien ar ražošanas procesu saistītās darbības nevēlami neietekmē laboratorijas mērījumu precizitāti un ja laboratorija un tās darbība kaitīgi neietekmē ražošanas procesu vai starpproduktu, vai arī AFV.

# 4.2. Inženiertehniskais nodrošinājums

4.20. Visām inženiertehniskā nodrošinājuma sistēmām, kas var ietekmēt produkcijas kvalitāti (piemēram, izmantojot tvaiku, gāzes, saspiestu gaisu un apkuri, ventilāciju un gaisa kondicionēšanu) jābūt kvalificētām, tās atbilstīgi jāuzrauga un ierobežojumu pārsniegšanas gadījumā ir jārīkojas. Jābūt pieejamām minēto inženiertehniskā nodrošinājuma sistēmu shēmām.

4.21. Attiecīgā gadījumā jānodrošina atbilstošas ventilācijas, gaisa filtrācijas un izplūdes sistēmas. Šīm sistēmām jābūt projektētām un konstruētām tā, lai pēc iespējas samazinātu piesārņošanas un savstarpējas piesārņošanas risku, un tajās jābūt iekārtām, ar ko atkarībā no attiecīgā ražošanas posma kontrolē gaisa spiedienu, (attiecīgā gadījumā) mikroorganismu daudzumu, putekļu daudzumu, gaisa mitrumu un temperatūru. Īpaša vērība jāvelta zonām, kurās AFV ir pakļautas vides iedarbībai.

4.22. Ja ražošanas zonās ir nodrošināta gaisa recirkulāciju, tad jāveic attiecīgi pasākumi, lai kontrolētu piesārņošanas un savstarpējas piesārņošanas riskus.

4.23. Pastāvīgi uzstādītie cauruļvadi ir atbilstoši jāidentificē. To var darīt, identificējot atsevišķas līnijas, dokumentāciju, datorizētas kontroles sistēmas vai citus līdzekļus. Cauruļvadu izvietojumam jābūt tādam, lai novērstu starpprodukta vai AFV piesārņošanas riskus.

4.24. Kanalizācijas cauruļu diametram jābūt pietiekamam, un vajadzības gadījumā tās jāaprīko ar gaisa pārtraucēju vai ar ierīcēm, kas piemērotas atpakaļplūdes novēršanai.

# 4.3. Ūdens

4.30. Jābūt pierādītam, ka AFV ražošanā izmantotais ūdens ir piemērots paredzētajiem mērķiem.

4.31. Ja vien nav cita pamatojuma, tad procesā izmantojamam ūdenim jāatbilst vismaz Pasaules veselības organizācijas (PVO) pamatnostādnēm par dzeramā ūdens kvalitāti.

4.32. Ja dzeramais ūdens nav piemērots AFV kvalitātes nodrošināšanai, un tāpēc jāpiemēro stingrākas ūdens ķīmiskās un/vai mikrobioloģiskās kvalitātes specifikācijas, tad jāizstrādā atbilstīgas specifikācijas attiecībā uz fizikāli ķīmiskajām īpašībām, mikroorganismu kopskaitu, nevēlamiem organismiem un/vai endotoksīniem.

4.33. Ja noteiktas kvalitātes iegūšanai procesā izmantojamo ūdeni attīra ražotājs, tad attīrīšanas process jāvalidē un jāuzrauga, piemērojot atbilstīgus darbības ierobežojumus.

4.34. Ja nesterilas AFV ražotājs vai nu plāno izmantot to papildu apstrādē, lai ražotu sterilās zāļu formas, vai pretendē uz minētās AFV atbilstību šādai izmantošanai, tad jāuzrauga un jākontrolē mikroorganismu kopskaits, tajā ūdenī esošie nevēlamie organismi un endotoksīni, ko izmanto zāļu galīgās izdalīšanas un attīrīšanas posmos.

# 4.4. Izolācija

4.40. Izteikti sensibilizējošu vielu, piemēram, penicilīnu vai cefalosporīnu, izgatavošanā jāizmanto specializētas ražošanas zonas, kas ietver aprīkojumu, gaisa apstrādes iekārtas un/vai procesa iekārtas.

4.41. Specializētu ražošanas zonu izmantošana jāapsver arī tad, ja ir iesaistīts infekciozs vai farmakoloģiski ļoti aktīvs vai toksisks materiāls (piemēram, konkrēti steroīdi vai citotoksiskas pretvēža vielas), ja vien nav ieviestas un uzturētas validētas inaktivēšanas un/vai tīrīšanas procedūras.

4.42. Jāizstrādā un jāievieš attiecīgi pasākumi, kas vajadzīgi, lai novērstu savstarpēju piesārņošanu, kuru izraisa personāls vai materiāli, kas pārvietojas vai ko pārvieto no vienas specializētās zonas uz otru.

4.43. Augstas toksicitātes nefarmaceitisku materiālu, piemēram, herbicīdu un pesticīdu nekādas izgatavošanas darbības (tostarp svēršanu, malšanu vai iepakošanu) nedrīkst veikt, izmantojot ēkas un/vai iekārtas, kas paredzētas AFV izgatavošanai. Šo augstas toksicitātes nefarmaceitisko materiālu apstrādei un uzglabāšanai jānotiek šķirti no AFV.

# 4.5. Apgaismojums

4.50. Lai atvieglotu tīrīšanu, apkopi un atbilstošās operācijas, visām zonām jābūt atbilstoši apgaismotām.

# 4.6. Notekūdeņi un atkritumi

4.60. No notekūdeņiem, atkritumiem un citām paliekām (piemēram, ražošanas cietajiem, šķidrajiem vai gāzveida blakusproduktiem) ēkās, no ēkām un no tiešās apkārtējās teritorijas ir jāatbrīvojas droši, savlaicīgi un sanitārā veidā. Skaidri jāidentificē atkritumvielām paredzētie konteineri un/vai cauruļvadi.

# 4.7. Sanitārija un apkope

4.70. Starpproduktu un AFV ražošanā izmantotās ēkas atbilstoši jāuztur un jāremontē, un tām jābūt tīrām.

4.71. Jāizstrādā rakstveida procedūras, ar kurām nosaka atbildību par sanitārās apstrādes veikšanu un kurās apraksta ēku un to iekārtojuma tīrīšanas grafikus, metodes, ierīces un materiālus.

4.72. Vajadzības gadījumā jāizstrādā rakstveida procedūras arī attiecībā uz piemērotu rodenticīdu, insekticīdu, fungicīdu, apdūmošanas līdzekļu, kā arī tīrīšanas un sanitārās apstrādes līdzekļu izmantošanu, lai novērstu iekārtu, izejvielu, iepakošanas un marķēšanas materiālu, starpproduktu un AFV piesārņojumu.

# 5. Procesa iekārtas

# 5.1. Plānojums un konstrukcija

5.10. Starpproduktu un AFV ražošanā izmantotajām iekārtām jābūt atbilstoši projektētām, pietiekami lielām un izvietotām to paredzētajai izmantošanai, tīrīšanai, sanitārajai apstrādei (pēc vajadzības) un apkopei piemērotā veidā.

5.11. Iekārtu konstrukcijai jābūt tādai, lai ar izejvielām, starpproduktiem vai AFV saskarē nonākošās virsmas nevarētu izmainīt starpproduktu un AFV kvalitāti tādējādi, ka tā neatbilstu oficiālajām vai citām noteiktajām specifikācijām.

5.12. Ražošanas iekārtas jāizmanto tikai kvalificētajā to darbības diapazonā.

5.13. Pienācīgi jāidentificē galvenās iekārtas (piemēram, reaktori, uzglabāšanas konteineri) un pastāvīgam darbam uzstādītās ražošanas līnijas, ko izmanto starpproduktu vai AFV izgatavošanā.

5.14. Ar iekārtu darbību saistītās vielas, piemēram, smērvielas, šķidrie siltumnesēji vai dzesēšanas šķidrumi nedrīkst saskarties ar starpproduktiem vai AFV, šādi izmainot to kvalitāti tādējādi, ka tā neatbilst oficiālajām vai citām noteiktajām specifikācijām. Visas novirzes no iepriekšminētā ir jāizvērtē, lai nodrošinātu to, ka materiāla derīgums paredzētajiem mērķiem netiek kaitīgi ietekmēts. Kur vien tas iespējams, jāizmanto pārtikas smērvielas un eļļas.

5.15. Attiecīgā gadījumā jāizmanto slēgtas vai izolētas iekārtas. Ja izmanto atklātas iekārtas vai iekārtas tiek atvērtas, jāveic atbilstīgi piesardzības pasākumi, lai iespējami mazinātu piesārņojuma risku.

5.16. Jāsaglabā visu iekārtu un izšķirīgi svarīgo sistēmu (piemēram, ierīču kopumu un inženiertehniskā nodrošinājuma sistēmu) rasējumu jaunākās versijas.

# 5.2. Iekārtu apkope un tīrīšana

5.20. Jāizstrādā iekārtu profilaktiskās apkopes grafiki un procedūras (tostarp nosakot pienākumu sadali).

5.21. Jāizstrādā rakstveida procedūra attiecībā uz iekārtu tīrīšanu un tai sekojošo izlaidi izmantošanai starpproduktu un AFV ražošanā. Tīrīšanas procedūru aprakstā jābūt norādītai pietiekami sīkai informācijai, lai operatori attiecīgā tipa iekārtas varētu iztīrīt vienmēr vienādi un efektīvi. Šo procedūru aprakstā jānorāda šāda informācija:

* + - iekārtu tīrīšanas pienākumu sadale;
    - tīrīšanas grafiki, vajadzības gadījumā iekļaujot sanitārās apstrādes grafikus;
    - izmantojamo metožu un materiālu pilnīgs apraksts, tostarp iekārtu tīrīšanas līdzekļu atšķaidījuma pakāpe;
    - attiecīgā gadījumā – norādījumi par iekārtas daļu demontāžu un atkārtotu montāžu, kas vajadzīga atbilstošai iekārtas iztīrīšanai;
    - norādījumi par iepriekš apstrādātās sērijas identifikatoru noņemšanu vai izdzēšanu;
    - norādījumi par tīrās iekārtas pasargāšanu no piesārņojuma līdz tās izmantošanai;
    - ja tas ir lietderīgi – iekārtas tīrības pārbaude tieši pirms izmantošanas sākuma un
    - attiecīgā gadījumā – tā maksimālā laikposma noteikšana, kas drīkst paiet no pārstrādes pabeigšanas līdz iekārtas tīrīšanai.

5.22. Iekārtas un instrumenti jātīra, jāuzglabā un, attiecīgā gadījumā, sanitāri jāapstrādā vai jāsterilizē, lai novērstu piesārņojumu vai tāda materiāla pārnesi, kas var izmainīt starpproduktu vai AFV kvalitāti tādējādi, ka tā neatbilst oficiālajām vai citām noteiktajām specifikācijām.

5.23. Ja iekārtās izmanto vienu un to pašu starpproduktu vai AFV secīgu sēriju pastāvīgā vai kampaņveida izgatavošanā, tad šīs iekārtas jātīra pietiekami regulāri, lai novērstu piesārņotāju (piemēram, noārdošu vai nevēlamā koncentrācijā esošu mikroorganismu) uzkrāšanos un pārnesi.

5.24. Nespecializētas iekārtas jātīra atšķirīgu izejmateriālu izgatavošanas starplaikā, lai šādi novērstu savstarpēju piesārņošanu.

5.25. Jānosaka un jāpamato atliekvielu akceptēšanas kritēriji un tīrīšanas procedūru un līdzekļu izvēle.

5.26. Ar atbilstīgiem līdzekļiem jāidentificē iekārtā iepildīto vielu sastāvs un iekārtas tīrības statuss.

# 5.3. Kalibrēšana

5.30. Kontroles, svēršanas, mērīšanas, uzraudzības un testu iekārtas, kas ir izšķirīgi svarīgas starpproduktu vai AFV kvalitātes nodrošināšanā, kalibrēšana jāveic atbilstīgi rakstiskām procedūrām un noteiktiem grafikiem.

5.31. Iekārtu kalibrēšana jāveic, izmantojot standartus, kas atbilst apstiprinātiem standartiem, ja tādi ir.

5.32. Jāsaglabā minētajās kalibrēšanas operācijās iegūto datu pieraksti.

5.33. Jaunākajam izšķirīgi svarīgo iekārtu kalibrācijas statusam jābūt zināmam un pārbaudāmam.

5.34. Nedrīkst izmantot kalibrēšanas kritērijiem neatbilstošus instrumentus.

5.35. Novirzes no apstiprinātajiem izšķirīgi svarīgo instrumentu kalibrēšanas standartiem ir jāpārbauda, lai noteiktu, vai šīs atkāpes ir ietekmējušas tā(-o) starpprodukta(-u) vai AFV kvalitāti, kas ar attiecīgajām iekārtām saražot(-i) pēc iepriekšējās sekmīgās kalibrācijas.

# 5.4. Datorizētas sistēmas

5.40. Ar LRP saistītās datorizētās sistēmas ir nepieciešams validēt. Validācijas detalizētības pakāpe un joma ir atkarīga no datora lietojumprogrammu dažādības, sarežģītības un to nozīmes izšķirīguma.

5.41. Lai pierādītu datortehnikas un programmatūras piemērotību paredzēto uzdevumu veikšanai, jāizmanto atbilstīga instalācijas kvalificēšana un darbības kvalificēšana.

5.42. Komerciāli pieejama programmatūra, kas jau ir kvalificēta, nav tikpat sīki jātestē vēlreiz. Ja esošā sistēma nav validēta tās instalācijas laikā un ja ir pieejama attiecīgā dokumentācija, tad var veikt retrospektīvo validāciju.

5.43. Datorizētās sistēmās jāparedz pietiekama kontrole, lai novērstu neatļautu piekļuvi datiem vai neatļautu izmaiņu veikšanu šajos datos. Jābūt kontrolierīcēm, ar kurām novērš datu zudumu (piemēram, sistēma izslēdzas, un dati nesaglabājas). Jāuzskaita visas veiktās datu izmaiņas, norādot iepriekšējo ierakstu, izmaiņu veicēju un izmaiņu veikšanas laiku.

5.44. Jābūt pieejamām rakstiskām datorizēto sistēmu darbības un uzturēšanas procedūrām.

5.45. Ja izšķirīgi svarīgos datus ievada manuāli, tad jānodrošina šāda ieraksta precizitātes papildu pārbaude. To var veikt otrs operators vai arī pati sistēma.

5.46. Jāreģistrē un jāpārbauda ar datorizētām sistēmām saistīti starpgadījumi, kas var ietekmēt starpproduktu vai AFV kvalitāti vai datu vai testu rezultātu ticamību.

5.47. Izmaiņas datorizētajā sistēmā jāveic saskaņā ar izmaiņu procedūru, un tām jābūt oficiāli atļautām, dokumentētām un pārbaudītām. Jāreģistrē visas izmaiņas, tostarp pārveidojumi un uzlabojumi, kas veikti datortehnikā, programmatūrā vai kādā citā no sistēmas izšķirīgi svarīgajām sastāvdaļām. Ar šīs reģistrācijas datiem jāpierāda tas, ka sistēma tiek uzturēta validētā stāvoklī.

5.48. Lai sistēmas avārija vai kļūme nevarētu izraisīt datu neatgriezenisku zudumu, jāparedz datu dublēšanas sistēma. Visās datorizētajās sistēmās jāparedz līdzekļi datu aizsardzības nodrošināšanai.

5.49. Papildus datorizētajai sistēmai datus var reģistrēt vēl kādā citā veidā.

# 6. Dokumentācija un pieraksti

# 6.1. Dokumentācijas sistēma un specifikācijas

6.10. Visi ar starpproduktu vai AFV ražošanu saistītie dokumenti jāizstrādā, jāpārskata, jāapstiprina un jāizplata saskaņā ar rakstveida procedūrām. Šādi dokumenti var būt papīra vai elektroniskā formā.

6.11. Visu dokumentu izdošana, pārskatīšana, aizstāšana un atsaukšana jākontrolē ar pārskatīšanas reģistru palīdzību.

6.12. Jāizstrādā visu attiecīgo dokumentu (piemēram, attīstības vēstures apskatu, ražošanas mēroga palielināšanas ziņojumu, tehniskās pārņemšanas ziņojumu, procesa validācijas ziņojumu, ar apmācībām saistīto ziņojumu, izgatavošanas protokolu, kontroles protokolu un izplatīšanas pierakstu) saglabāšanas procedūra. Jānosaka šo dokumentu saglabāšanas termiņi.

6.13. Visi pieraksti, kas attiecas uz izgatavošanu, kontroli un izplatīšanu, jāuzglabā vismaz 1 gadu pēc sērijas derīguma termiņa beigām. Attiecībā uz AFV, kam noteikta atkārtota testa diena, pieraksti jāuzglabā vismaz 3 gadus pēc tam, kad pilnībā pabeigta sērijas izplatīšana.

6.14. Ja esošajos pierakstos izdara ierakstus, tad tie neizdzēšami jāveic šādiem ierakstiem paredzētās vietās tūlīt pēc attiecīgo darbību pabeigšanas, un tajos jānorāda persona, kas izdarījusi ierakstu. Ierakstu labojumi jādatē un jāparaksta, un tie jāveic tā, lai sākotnējais ieraksts joprojām būtu salasāms.

6.15. Saglabāšanas laikā pierakstu oriģināliem vai to kopijām jābūt tūlītēji pieejamām uzņēmumā, kur notikušas šādos pierakstos reģistrētās darbības. Ir pieņemami, ja pierakstus ar elektronisku vai citu līdzekļu palīdzību var nekavējoties saņemt no citas vietas.

6.16. Specifikācijas, instrukcijas, procedūras un pierakstus var uzglabāt gan kā oriģinālus, gan kā norakstus, piemēram, fotokopijas, mikrofilmas, mikrofišas vai citādā veidā precīzi atspoguļotus oriģinālos pierakstus. Ja attēla pamazināšanā izmanto, piemēram, mikrofilmēšanu vai ierakstīšanu elektroniskā vidē, tad jābūt tūlītēji pieejamām ieraksta atjaunošanas iekārtām un cietās kopijas ieguves līdzekļiem.

6.17. Jāsagatavo un jādokumentē izejvielu, vajadzības gadījumā – starpproduktu, AFV un marķēšanas un iepakojuma materiālu specifikācijas. Turklāt var būt lietderīgi paredzēt specifikācijas dažiem citiem materiāliem, piemēram, pārstrādes palīglīdzekļiem, uzmavām vai citiem materiāliem, ko izmanto starpproduktu vai AFV izgatavošanas gaitā un kas var būtiski ietekmēt to kvalitāti. Jānosaka un jādokumentē ražošanas kontroles akceptēšanas kritēriji.

6.18. Ja dokumentos izmanto elektroniskos parakstus, tiem jābūt autentiskiem un drošiem.

# 6.2. Iekārtu tīrīšanas un izmantošanas pieraksti

6.20. Pierakstos, kas atspoguļo nozīmīgākos iekārtas izmantošanas, tīrīšanas, sanitārās apstrādes un/vai sterilizācijas un apkopes gadījumus, jānorāda datums, laiks (attiecīgā gadījumā), preparāts un katras konkrētajā iekārtā apstrādātās sērijas numurs, kā arī tā persona, kura veikusi tīrīšanu un apkopi.

6.21. Ja iekārta ir specializēta viena starpprodukta vai AFV ražošanai un ja starpprodukta vai AFV sērijas izsekojami rindojas cita aiz citas, tad par šo iekārtu nav jāveic atsevišķi pieraksti. Ja izmanto specializētas iekārtas, tad tīrīšanas, apkopes un izmantošanas pierakstus var iekļaut sērijas pierakstā vai saglabāt atsevišķi.

# 6.3. Izejvielu, starpproduktu, AFV marķēšanas un iepakošanas materiālu pieraksti

6.30. Jāizdara attiecīgi pieraksti, tajos jānorāda šādi dati:

* + - ražotāja nosaukums; katras izejvielu, starpproduktu vai AFV marķēšanas un iepakojuma materiālu sērijas katra sūtījuma identitāte un daudzums; piegādātāja nosaukums; piegādātāja piešķirtais kontroles numurs vai numuri, ja tie ir zināmi, vai cits identifikācijas numurs; numurs, kas sūtījumam piešķirts, to saņemot; saņemšanas datums;
    - visu veikto testu vai pārbaužu rezultāti un secinājumi;
    - pieraksti, atbilstoši kuriem var izsekot materiālu izmantošanai;
    - dokumenti par AFV marķēšanas un iepakojuma materiālu pārbaudi un pārskatīšanu, lai konstatētu to atbilstību noteiktajām specifikācijām un
    - galīgais lēmums par izbrāķētajām izejvielām, starpproduktiem vai AFV marķēšanas un iepakojuma materiāliem.

6.31. Oriģinālie (apstiprinātie) marķējumi jāsaglabā, lai tos varētu salīdzināt ar izdotajiem marķējumiem.

# 6.4. Ražošanas standartpriekšraksti (ražošanas un kontroles protokolu forma)

6.40. Lai nodrošinātu sēriju vienveidīgumu, attiecībā uz katru starpproduktu un AFV jāizstrādā ražošanas standartpriekšraksti, kurus datē un paraksta viena persona, bet neatkarīgu pārbaudi veic, datē un paraksta kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) pārstāvis.

6.41. Ražošanas standartpriekšrakstu aprakstā jānorāda šāda informācija:

* + - ražojamā starpprodukta vai AFV nosaukums un – attiecīgā gadījumā – identificējošs dokumenta norādes kods;
    - pilnīgs izejvielu un starpproduktu saraksts, norādot tādus to nosaukumus vai kodus, kas ir pietiekami konkrēti, lai atbilstoši tiem varētu noteikt visus īpašos kvalitātes raksturlielumus;
    - precīzs katras izmantojamās izejvielas vai starpprodukta daudzums vai daudzumu attiecība, norādot mērvienību. Ja vajadzīgais daudzums nav fiksēts, tad jāiekļauj daudzuma aprēķins atkarībā no sērijas apjoma vai izgatavošanas apjoma. Jāietver pieļaujamās daudzuma svārstības, ja tās ir pamatotas;
    - izgatavošanas atrašanās vieta un galvenās izgatavošanā izmantojamās iekārtas;
    - sīki izstrādāti ražošanas priekšraksti, tostarp
      * secība, kas jāievēro,
      * izmantojamo procesa parametru diapazons,
    - paraugu ņemšanas instrukcijas un kontrole ražošanas gaitā, un – attiecīgā gadījumā – to akceptēšanas kritēriji,
    - atsevišķu apstrādes posmu un/vai – attiecīgā gadījumā – visa procesa pabeigšanas termiņš, un
    - paredzamā iznākuma diapazons attiecīgos ražošanas procesa posmā vai laikā;
    - attiecīgā gadījumā – īpašas piebildes un veicamie piesardzības pasākumi vai savstarpējas norādes uz tiem un
    - instrukcijas par starpprodukta vai AFV uzglabāšanu tā, lai nodrošinātu tās piemērotību izmantošanai, tostarp par marķēšanas un iepakojuma materiālu uzglabāšanu, kā arī konkrēti uzglabāšanas nosacījumi un – attiecīgā gadījumā – uzglabāšanas termiņi.

# 6.5. Sērijas izgatavošanas protokols (sērijas izgatavošanas un kontroles protokols)

6.50. Par katru starpprodukta un AFV sēriju jāsagatavo sērijas izgatavošanas protokols, un tajā jānorāda pilnīga informācija par šīs sērijas izgatavošanu un kontroli. Sērijas izgatavošanas protokols pirms izsniegšanas jāpārbauda, lai pārliecinātos par konkrētās protokola kopijas pareizību un par to, ka tajā salasāmi un precīzi atspoguļoti attiecīgie ražošanas standartpriekšraksti. Ja sērijas izgatavošanas protokolu iesniedz atbilstoši kādai atsevišķai standartpriekšrakstu daļai, tad tajā jābūt ietvertai norādei uz izmantotajiem spēkā esošajiem ražošanas standartpriekšrakstiem.

6.51. Šie protokoli jānumurē, katram piešķirot unikālu sērijas vai identifikācijas numuru, un izdošanas brīdī tie jāapliecina ar datumu un parakstu. Nepārtrauktās izgatavošanas procesā līdz galīgā numura piešķiršanai par unikālo identifikatoru var izmantot preparāta kodu kopā ar izgatavošanas dienas un laika norādi.

6.52. Sērijas izgatavošanas protokolā (sērijas izgatavošanas un kontroles protokolā) par katra būtiskā izgatavošanas posma pabeigšanu jānorāda šāda informācija:

* + - diena un attiecīgā gadījumā – laiks; - galvenās izmantotās iekārtas (piemēram, reaktori, žāvētāji, malšanas iekārtas u. c.);
    - konkrēti katras sērijas identifikatori, tostarp ražošanas gaitā izmantoto izejvielu, starpproduktu vai atkārtoti apstrādātu materiālu svars, apjoms un sēriju numuri;
    - reģistrētās faktiskās izšķirīgi svarīgo procesa parametru vērtības;
    - veiktā paraugu ņemšanas procedūra;
    - tās personas dati, kas veic un tieši uzrauga vai pārbauda katru izšķiroši svarīgo posmu ražošanas operācijā;
    - ražošanas gaitā veicamās kontroles un laboratorijas testu rezultāti;
    - faktiskais iznākums attiecīgajās ražošanas stadijās vai laikposmos;
    - starpprodukta vai AFV iepakojuma un marķējuma apraksts;
    - komerciāli pieejamās AFV vai starpprodukta marķējums;
    - konstatētās novirzes, to izvērtējums, veiktās pārbaudes (attiecīgā gadījumā) dati vai norāde uz minēto pārbaudi, ja dati par to glabājas citviet, un
    - izlaides testu rezultāti.

6.53. Jāizstrādā un jāievēro rakstveida procedūras, ko piemēro, pārbaudot izšķirīgi svarīgas novirzes vai starpprodukta sērijas defektu vai AFV neatbilstību specifikācijām. Minētā pārbaude jāattiecina arī uz citām sērijām, kas var būt saistītas ar konkrēto kļūmi vai novirzi.

# 6.6. Laboratorijas kontroles protokoli

6.60. Laboratorijas kontroles protokolos jānorāda pilnīgas turpmāk minēto datu kopas saistībā ar visiem testiem, tostarp pārbaudēm un analīzēm, kas veiktas, lai nodrošinātu produkcijas atbilstību noteiktajām specifikācijām un standartiem:

* + - testēšanai nodoto paraugu apraksts, tostarp materiāla nosaukums vai avots, sērijas numurs vai cits atšķirības kods, parauga ņemšanas datums un, attiecīgā gadījumā, daudzums, kādā paraugs nodots pārbaudei, un šīs nodošanas datums;
    - visu izmantoto pārbaudes metožu pārskats vai norāde uz visām izmantotajām testa metodēm;
    - pārskats par katrā pārbaudē izmantotā parauga svaru vai apjomu, kā aprakstīts metodē; dati par standartvielu, reaģentu un standartšķīdumu sagatavošanu un testēšanu vai savstarpēja norāde uz šādiem datiem;
    - pilnīgs katra testa laikā iegūto izejas datu pieraksts un atbilstoši identificēti grafiki, diagrammas un spektri, kuri iegūti ar laboratorijas instrumentiem un kuri raksturo konkrēto testēto materiālu un sēriju;
    - visu saistībā ar konkrēto testu veikto aprēķinu pieraksts, tostarp norādot, piemēram, mērvienības, pārrēķina koeficientus un ekvivalences koeficientus;
    - paziņojums par testa rezultātiem un to salīdzinājums ar noteiktiem akceptēšanas kritērijiem;
    - katra testa veicējas personas paraksts un testu veikšanas datums(-i) un
    - datēts otras personas paraksts, ar ko apliecina, ka sākotnējais pieraksts ir pārskatīts, lai pārbaudītu tā precizitāti, pilnīgumu un atbilstību noteiktiem standartiem.

6.61. Jāsaglabā arī pilnīgi pieraksti attiecībā uz šādām darbībām:

* + - jebkāda noteiktās analīzes metodes pārveidošana;
    - regulāra laboratorijas instrumentu, aparātu, mērinstrumentu un pašrakstītāju ierīču kalibrēšana;
    - visi ar AFV veiktie stabilitātes testi un
    - pārbaudes saistībā ar neatbilstību specifikācijai.

# 6.7. Sērijas izgatavošanas pierakstu pārskatīšana

6.70. Jāizstrādā un jāievēro rakstveida procedūras, saskaņā ar kurām pārskata un apstiprina sērijas izgatavošanas un laboratorijas kontroles protokolus, tostarp arī attiecībā uz iepakošanu un marķēšanu, lai pirms sērijas izlaides vai izplatīšanas pārbaudītu starpprodukta vai AFV atbilstību noteiktajām specifikācijām.

6.71. Izšķirīgi svarīgajiem procesa posmiem atbilstīgie sērijas izgatavošanas un laboratorijas kontroles protokoli pirms AFV sērijas izlaides vai izplatīšanas jāpārskata un jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām). Tiem procesa posmiem atbilstīgos izgatavošanas un laboratorijas kontroles protokolus, kas nav izšķirīgi svarīgi, var pārskatīt kvalificēts izgatavošanas vai citu struktūrvienību personāls, rīkojoties saskaņā ar kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) apstiprinātām procedūrām.

6.72. Visi ziņojumi, kas saistīti ar novirzēm, pārbaudēm un neatbilstību specifikācijai, pirms sērijas izlaides jāpārskata kopā ar pārējām sērijas pieraksta daļām.

6.73. Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as) var deleģēt izgatavošanas struktūrvienībai pienākumu un tiesības veikt starpproduktu izlaidi, taču ne tajos gadījumos, kad starpproduktus nosūta izmantošanai ārpus ražojošā uzņēmuma kontroles.

# 7. Materiālu pārvaldība

# 7.1. Vispārējā kontrole

7.10. Jāizstrādā rakstveida procedūras, kurās apraksta materiālu saņemšanu, identifikāciju, karantīnu, uzglabāšanu, rīkošanos ar tiem, paraugu ņemšanu, testēšanu un sertificēšanu vai izbrāķēšanu.

7.11. Starpproduktu un/vai AFV ražotājiem jāizveido sistēma, atbilstoši kurai izvērtē izšķirīgi svarīgo materiālu piegādātājus.

7.12. Materiāli jāiepērk no kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) apstiprināta piegādātāja vai piegādātājiem, vadoties atbilstoši saskaņotai specifikācijai.

7.13. Ja izšķirīgi svarīgo materiālu nepiegādā tā ražotājs, tad starpprodukta un/vai AFV ražotājam jāzina izšķirīgi svarīgā materiāla ražotāja nosaukums un adrese.

7.14. Ja tiek mainīts izšķirīgi svarīgo izejvielu piegādes avots, jārīkojas atbilstīgi šā dokumenta 13. iedaļai par izmaiņu kontroli.

# 7.2. Saņemšana un karantīna

7.20. Pirms materiālu saņemšanas un pieņemšanas vizuāli jānovērtē visu saņemto konteineru vai konteineru kopas marķējuma pareizība (tostarp piegādātāja lietotā materiāla nosaukuma un pašā uzņēmumā lietotā materiāla nosaukuma saistība, ja šie divi nosaukumi atšķiras), konteineru bojājumi, plombējuma stāvoklis un viltojuma vai piesārņojuma pazīmes. Materiāli jātur karantīnā tik ilgi, līdz no tiem ir paņemti paraugi, kurus pēc vajadzības pārbauda vai testē, un līdz laikam, kad notiek materiālu izlaide izmantošanai.

7.21. Pirms tam, kad no jauna saņemtos materiālus pievieno esošajiem krājumiem (piemēram, šķīdinātāju vai silosos uzglabātu krājumu gadījumā), tiem jābūt identificētiem kā pareiziem, vajadzības gadījumā – testētiem, un jābūt notikušai to izlaidei. Jāizstrādā procedūras, ar ko novērš no jauna saņemto materiālu kļūdainu izvietošanu esošajos krājumos.

7.22. Ja neiepakotus sūtījumus piegādā nespecializētās cisternās, jānodrošina, lai šādās cisternās nevarētu notikt savstarpēja piesārņošana. Šāds nodrošinājums varētu būt:

* + - tīrīšanu apliecinošs dokuments,
    - piemaisījumu zīmju pārbaude,
    - piegādātāja revīzija.

7.23. Lieli uzglabāšanas konteineri un tiem pievienotie kolektori, iepildīšanas un izvadīšanas līnijas atbilstīgi jāidentificē.

7.24. Visiem materiālu uzglabāšanas konteineriem vai to kopām (sērijām) jāpiešķir atšķirības kods, sērijas vai saņemšanas numurs, ar kuru tie jāidentificē. Minētais numurs jāizmanto, reģistrējot katras sērijas uzglabāšanu. Jābūt sistēmai, atbilstoši kurai identificē sērijas statusu.

# 7.3. No jauna saņemto izgatavošanas materiālu paraugu ņemšana un testēšana

7.30. Par katras materiālu sērijas, izņemot turpmāk 7.32. punktā aprakstītos materiālus, identitāti jāpārliecinās vismaz vienā testā. Ja ražotājs ir ieviesis piegādātāju novērtēšanas sistēmu, tad pārējo testu veikšanu var aizstāt ar piegādātāja iesniegtu analīžu sertifikātu.

7.31. Piegādātāja apstiprinājumā jābūt ietvertam novērtējumam, kas sniedz pietiekamus pierādījumus (piemēram, iepriekš piegādātā materiāla kvalitāte) par to, ka konkrētais ražotājs spēj pastāvīgi piegādāt specifikācijām atbilstošu materiālu. Pirms uzņēmumā veicamo testu apjoma samazināšanas jāveic piegādātā materiāla pilnīga vismaz trīs sēriju analīze. Tomēr vismaz pietiekami regulāri jāturpina veikt pilna materiāla analīze, un tās rezultāti jāsalīdzina ar iesniegtajiem analīžu sertifikātiem. Analīžu sertifikātu ticamība regulāri jāpārbauda.

7.32. Pārstrādes palīglīdzekļi, bīstamas vai ļoti toksiskas izejvielas, citi īpaši materiāli vai materiāli, kas nodoti citai uzņēmuma kontrolē esošai struktūrvienībai, nav jātestē, ja ražotājs ir iesniedzis analīžu sertifikātus, saskaņā ar kuriem minētās izejvielas atbilst noteiktām specifikācijām. Šo materiālu identitāte jānosaka arī konteineru, marķējuma un sērijas numuru pieraksta vizuālā pārbaudē. Ja netiek veikta šo materiālu testēšana uz vietas, tad tas jāpamato un jādokumentē.

7.33. Paraugiem jābūt raksturīgiem materiāla sērijai, no kuras tie ņemti. Paraugu ņemšanas metodē jābūt norādītam, no cik konteineriem jāņem paraugi un kurā konteinera daļā tas jādara, un cik daudz materiāla jāievāc no katra konteinera. Paraugu savākšanai vajadzīgo konteineru skaits un paraugu lielums jāpamato ar paraugu ņemšanas plānu, kurā jāapsver materiāla nozīme, materiāla mainīgums, no konkrētā piegādātāja iepriekš saņemtās produkcijas kvalitāte un analīzes veikšanai vajadzīgais materiāla daudzums.

7.34. Paraugu ņemšana jāveic noteiktās vietās un saskaņā ar procedūrām, kas izstrādātas, lai novērstu ievākto materiāla paraugu piesārņošanu un pārējo materiālu piesārņošanu.

7.35. Konteineri, no kuriem ņem paraugus, ir jāatver uzmanīgi un pēc tam rūpīgi jāaizdara. Pēc tam šie konteineri jāmarķē, norādot, ka no tiem ir ņemti paraugi.

# 7.4. Uzglabāšana

7.40. Ar materiāliem jārīkojas un tie jāuzglabā tā, lai novērstu šo materiālu sadalīšanos, piesārņošanu un savstarpēju piesārņošanu.

7.41. Materiāli, kas glabājas šķiedraina materiāla mucās, maisos vai kastēs, jāuzglabā pacelti no grīdas un,

attiecīgā gadījumā, tīrīšanai un apskatei piemērotos atstatumos.

7.42. Materiāli jāuzglabā tādos apstākļos un tik ilgi, lai uzglabāšana nevēlami neietekmētu to kvalitāti, un ilgāk glabātie krājumi parasti jāizlieto pirmie.

7.43. Dažus materiālus, ja tie ir piemērotos konteineros, var neglabāt telpās, ja vien identificējošais marķējums paliek salasāms un ja konteinerus pirms atvēršanas un izmantošanas atbilstoši notīra.

7.44. Izbrāķētie materiāli jāidentificē un jākontrolē atbilstīgi karantīnas sistēmai, kas izstrādāta, lai novērstu šo materiālu neatļautu izmantošanu ražošanā.

# 7.5. Atkārtota novērtēšana

7.50. Attiecīgā gadījumā jāveic atkārtota materiālu novērtēšana, lai noteiktu to piemērotību izmantošanai (piemēram, ilgstošas uzglabāšanas vai karstuma vai mitruma iedarbības rezultātā).

# 8. Izgatavošana un kontrole ražošanas gaitā

# 8.1. Izgatavošanas operācijas

8.10. AFV un starpproduktu ražošanai paredzētās izejvielas jāsver vai jāiemēra attiecīgos apstākļos, kas neietekmē šo vielu piemērotību izmantošanai. Svēršanas un mērīšanas ierīču precizitātei jāatbilst paredzētajiem mērķiem.

8.11. Ja materiālu sadala, lai vēlāk šīs daļas izmantotu izgatavošanas operācijās, tad konteiners, kurā minēto materiālu ievieto, jāpiemēro un jāidentificē tā, lai būtu pieejama šāda informācija:

* + - materiāla nosaukums un/vai izstrādājuma kods;
    - saņemšanas vai kontroles numurs;
    - materiāla svars vai apjoms jaunajā konteinerā un
    - attiecīgā gadījumā – atkārtota novērtējuma vai atkārtota testa termiņš.

8.12. Izšķirīgi svarīgās operācijas saistībā ar materiāla svēršanu, mērīšanu vai sadalīšanu jāuzrauga lieciniekam, vai arī jāveic līdzvērtīga pārbaude. Pirms materiāla izmantošanas izgatavošanas personālam jāpārliecinās par to, ka šis materiāls ir tas pats, kas minēts AFV vai starpprodukta sērijas pierakstā.

8.13. Pārējās izšķirīgi svarīgās darbības jāuzrauga lieciniekam, vai arī jāveic līdzvērtīga pārbaude.

8.14. Noteiktos ražošanas procesa posmos faktiskais iznākums jāsalīdzina ar paredzamo iznākumu. Paredzamā iznākuma diapazons jānosaka, pamatojoties uz iepriekš iegūtiem laboratorijas, izmēģinājuma mēroga vai ražošanas datiem. Ar izšķirīgi svarīgajiem procesa posmiem saistītās novirzes no paredzamā iznākuma ir jāpārbauda, lai noteiktu to ietekmi vai iespējamo ietekmi uz attiecīgo sēriju kvalitāti.

8.15. Visas novirzes jādokumentē un jāizskaidro. Visas izšķirīgi svarīgās novirzes ir jāpārbauda.

8.16. Ražošanas procesa statuss svarīgākajās iekārtās jārāda vai nu ar atsevišķām ierīcēm, vai izmantojot atbilstīgu dokumentāciju, pārbaudes datorsistēmas vai alternatīvus līdzekļus.

8.17. Atkārtotai apstrādei vai pārstrādei paredzētie materiāli attiecīgi jākontrolē, lai nepieļautu to neatļautu izmantošanu.

# 8.2. Termiņi

8.20. Ja ražošanas standartpriekšrakstos (sk. 6.41. punktu) paredzēti kādi termiņi, tad tie jāievēro, lai nodrošinātu AFV un starpproduktu kvalitāti. Jādokumentē un jāizvērtē novirzes no šiem termiņiem. Termiņu piemērošana var būt nevietā, ja notiek apstrāde līdz kādai plānotai vērtībai (piemēram, pH koriģēšana, hidrogenēšana, žāvēšana atbilstīgi iepriekš noteiktai specifikācijai), jo tad reakciju vai ražošanas procesa posmu pabeigtību nosaka, darba gaitā ņemot paraugus un tos testējot.

8.21. Turpmākai apstrādei paredzēti starpprodukti jāuzglabā atbilstīgos apstākļos, lai nodrošinātu to piemērotību izmantošanai.

# 8.3. Paraugu ņemšana un kontrole ražošanas gaitā

8.30. Jāparedz rakstiskas procedūras, lai uzraudzītu to procesa posmu veiktspēju, kas izraisa AFV un starpproduktu kvalitātes parametru mainīgumu. Pamatojoties uz produkcijas izstrādes vai iepriekšējas ražošanas posmos iegūto informāciju vai sākotnējiem datiem, jānosaka kontrole ražošanas gaitā un tās akceptēšanas kritēriji.

8.31. Akceptēšanas kritēriji un veicamo testu veids un apmērs var būt atkarīgs no konkrētās AFV vai starpprodukta, no veicamās reakcijas vai procesa posma un no pakāpes, kādā attiecīgais process izraisa produkcijas kvalitātes mainīgumu. Var būt lietderīgi sākotnējos ražošanas procesa posmos kontroli ražošanas gaitā veikt ar mazāku stingrību, turpretim vēlākos ražošanas procesa posmos (piemēram, izolēšanā un attīrīšanā) kontroles stingrību palielināt.

8.32. Izšķirīgi svarīgā kontrole ražošanas gaitā (un izšķirīgi svarīgie ražošanas uzraudzības pasākumi), tostarp pārbaudes posmi un metodes jāizklāsta rakstveidā, un tie jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām).

8.33. Kontroli ražošanas gaitā var izdarīt kvalificēts izgatavošanas struktūrvienības personāls, un procesu var koriģēt bez kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) sniegta iepriekšēja apstiprinājuma, ja vien šīs korekcijas nepārsniedz iepriekš noteiktus un kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) apstiprinātus ierobežojumus. Visi testi un to rezultāti pilnībā jādokumentē un jāiekļauj sērijas pierakstā.

8.34. Procesā izmantojamo materiālu, starpproduktu un AFV paraugu ņemšanas metodes jāizklāsta rakstveida procedūrās. Paraugu ņemšanas plāniem un procedūrām jābūt pamatotām ar zinātniskās prakses nostādnēm.

8.35. Paraugu ņemšana darba gaitā jāveic atbilstoši procedūrām, kas izstrādātas, lai novērstu paraugos ievāktā materiāla un citu starpproduktu vai AFV piesārņošanu. Procedūras jāizstrādā tā, lai nodrošinātu paraugu viengabalainību pēc to iegūšanas.

8.36. Procesa testos, kuru mērķis ir procesa uzraudzīšana un/vai koriģēšana, parasti nav vajadzības iekļaut specifikācijā neparedzētas pārbaudes.

# 8.4. Starpproduktu vai AFV sēriju maisīšana

8.40. Šajā dokumentā maisīšana ir vienai un tai pašai specifikācijai atbilstošu materiālu apvienošana, lai iegūtu homogēnu starpproduktu vai AFV. Darba gaitā notikušu vienas sērijas frakciju maisīšanu (piemēram, vairāku no vienas kristalizācijas sērijas ņemtu centrifūgas ielāžu savākšanu) vai vairākām sērijām atbilstošu frakciju apvienošanu to papildu apstrādei uzskata par daļu no ražošanas procesa, bet ne par maisīšanu.

8.41. Specifikācijai neatbilstīgas sērijas nedrīkst maisīt ar citām sērijām, lai iegūtu specifikācijai atbilstīgu maisījumu. Visām samaisītajām sērijām jābūt ražotām saskaņā ar noteiktu procesu un pirms maisīšanas testētām katrai atsevišķi un atzītām par attiecīgajām specifikācijām atbilstīgām.

8.42. Pieņemamas maisīšanas darbības ir turpmāk minētās, bet to uzskaitījums nav pilnīgs:

* + - mazu sēriju samaisīšana, lai palielinātu sērijas apjomu,
    - viena un tā paša starpprodukta vai AFV sēriju gala frakciju (t. i., relatīvi mazu izdalītā materiāla daudzumu) samaisīšana, lai ražotu vienu sēriju.

8.43. Maisīšanas procesi atbilstoši jākontrolē un jādokumentē, un attiecīgā gadījumā jātestē samaisītās sērijas atbilstība noteiktajām specifikācijām.

8.44. Maisīšanas procesa sērijas pierakstam jābūt tādam, lai nodrošinātu maisījumu veidojošo atsevišķo sēriju izsekojamību.

8.45. Ja AFV fizikālās īpašības ir izšķirīgas (piemēram, AFV, kas paredzētas iekšķīgai lietošanai kā cietās zāļu formas vai suspensijas), tad maisīšanas darbības jāvalidē, lai pierādītu apvienotās sērijas homogenitāti. Validācijā jābūt ietvertai to izšķirīgo īpašību (piemēram, daļiņu lieluma sadalījuma, neblīvētā un sablīvētā preparāta blīvuma) testēšanai, kuras var ietekmēt maisīšanas process.

8.46. Ja maisīšana var nevēlami ietekmēt stabilitāti, tad jāveic galīgo samaisīto sēriju stabilitātes testēšana.

8.47. Samaisītās sērijas derīguma termiņš vai atkārtota testa datums jānosaka, ņemot vērā vecāko maisījumā esošo sēriju vai vecāko gala frakciju ražošanas datumu.

# 8.5. Piesārņojuma kontrole

8.50. Atlikušos materiālus var pārnest uz turpmākajām tā paša starpprodukta vai AFV sērijām, ja vien šo procesu atbilstoši kontrolē. Kā piemērs minami uz mikronizēšanas ierīces sieniņas palikušie atlikušie materiāli, mitro kristālu atlikuma slānis centrifūgas traukā pēc tā iztukšošanas, kā arī atlikumi pēc šķidrumu vai kristālu nepilnīgas aizvākšanas no apstrādes trauka, pārnesot materiālu uz nākamo procesa posmu. Ar šādu pārnesi nedrīkst notikt tādu noārdošu vielu vai mikrobioloģiskā piesārņojuma pārnese, kas var nevēlami ietekmēt noteikto AFV piemaisījumu raksturojumu.

8.51. Izgatavošanas operācijas jāveic tā, lai novērstu starpproduktu vai AFV piesārņošanu ar citiem materiāliem.

8.52. Ja AFV apstrādā pēc to attīrīšanas, jāveic piesardzības pasākumi, lai novērstu piesārņojumu.

# 9. AFV un starpproduktu iepakošana un identifikācijas marķēšana

# 9.1. Vispārīga informācija

9.10. Jāizstrādā rakstiskas procedūras, kurās apraksta iepakošanas un marķēšanas materiālu saņemšanu, identificēšanu, karantīnu, paraugu ņemšanu, apskati un/vai testēšanu un izlaidi, un apstrādi.

9.11. Iepakošanas un marķēšanas materiāliem jāatbilst noteiktām specifikācijām. Šādām specifikācijām neatbilstīgie materiāli jābrāķē, lai nepieļautu to izmantošanu operācijās, kurām šie materiāli nav piemēroti.

9.12. Jāizdara pieraksti par visiem marķējumu un iepakojuma materiālu sūtījumiem, atzīmējot saņemšanu, apskati vai testēšanu un to, vai materiāls ir pieņemts vai izbrāķēts.

# 9.2. Iepakojuma materiāli

9.20. Konteineriem jānodrošina pietiekama aizsardzība pret starpproduktu vai AFV bojāšanos vai piesārņojumu, kas var rasties pārvadājumu un ieteiktās uzglabāšanas laikā.

9.21. Konteineriem jābūt tīriem un, ja tas vajadzīgs starpprodukta vai AFV īpašību dēļ, sanitāri apstrādātiem, lai nodrošinātu to atbilstību paredzētajiem mērķiem. Šie konteineri nedrīkst reaģēt ar attiecīgajām vielām, tās izdalīt vai absorbēt tādā veidā, kas var mainīt starpprodukta vai AFV kvalitāti un radīt neatbilstību noteiktajiem ierobežojumiem.

9.22. Ja konteinerus izmanto atkārtoti, tad tie jāiztīra atbilstīgi dokumentētām procedūrām, un jānoņem vai jāizdzēš viss iepriekšējais marķējums.

# 9.3. Marķējumu izdošana un kontrole

9.30. Marķējumu uzglabāšanas telpās jābūt atļaujai ieiet tikai pilnvarotam personālam.

9.31. Atbilstīgi procedūrām jāveic izsniegto, izmantoto un atpakaļsūtīto marķējumu daudzuma salīdzināšana, kā arī marķēto konteineru skaita un izsniegto marķējumu skaita neatbilstības izvērtēšana. Šādi neatbilstības veidi ir jāpārbauda, un attiecīgā pārbaude jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām).

9.32. Jāiznīcina visi pārpalikušie marķējumi, uz kuriem ir sērijas numurs vai citas ar konkrēto sēriju saistītas uzdrukas. Atpakaļsūtītie marķējumi jāsaglabā un jāuzglabā tā, lai novērstu to sajaukšanos un lai tos varētu atbilstoši identificēt.

9.33. Nederīgie un novecojušie marķējumi jāiznīcina.

9.34. Iespiedierīces, ar kurām drukā marķējumus iepakošanas operāciju vajadzībām, jākontrolē, lai nodrošinātu to, ka visas uzdrukas atbilst norādījumiem sērijas izgatavošanas protokolā.

9.35. Saistībā ar katru sēriju rūpīgi jāpārbauda izsniegto drukāto marķējumu identitātes pareizība un atbilstība specifikācijām ražošanas protokolā. Šīs pārbaudes rezultāti jādokumentē.

9.36. Sērijas izgatavošanas protokolā jāiekļauj izmantotā drukātā marķējuma paraugs.

# 9.4. Iepakošanas un marķēšanas operācijas

9.40. Jāizstrādā dokumentētas procedūras, lai nodrošinātu pareizo iepakojuma materiālu un marķējumu izmantošanu.

9.41. Marķēšanas operācijas jāplāno tā, lai novērstu sajaukšanos. Darbības ar atšķirīgiem starpproduktiem vai AFV ir fiziski vai telpiski jānorobežo.

9.42. Uz starpproduktu vai AFV konteineru marķējuma jānorāda nosaukums vai identifikācijas kods, preparāta sērijas numurs un uzglabāšanas nosacījumi, ja šāda informācija ir izšķirīgi svarīga starpprodukta vai AFV kvalitātes nodrošināšanā.

9.43. Ja starpproduktu vai AFV paredzēts pārvietot ārpus

ražotāja materiālu pārvaldības sistēmas kontroles, tad uz marķējuma jānorāda arī ražotāja nosaukums un adrese, iepakotās produkcijas daudzums un īpaši pārvadāšanas nosacījumi, kā arī īpašas tiesiskās prasības, ja tādas ir. Ja starpproduktam vai AFV ir derīguma termiņš, tad tas jānorāda uz marķējuma un analīžu sertifikātā. Ja starpproduktiem vai AFV ir noteikts atkārtota testa datums, tad tas jānorāda uz marķējuma un/vai analīžu sertifikātā.

9.44. Tieši pirms iepakošanas un marķēšanas telpu izmantošanas tās jāpārbauda, lai nodrošinātu to, ka ir aizvākti visi materiāli, kas turpmākajās iepakošanas operācijās nav vajadzīgi. Šī pārbaude jādokumentē sērijas izgatavošanas protokolā, iekārtas ekspluatācijas žurnālā vai citā dokumentēšanas sistēmā.

9.45. Iepakotie un marķētie starpprodukti vai AFV jāpārbauda, lai nodrošinātu to, ka attiecīgās sērijas konteineri un iepakojumi ir marķēti pareizi. Šai pārbaudei jābūt daļai no iepakošanas operācijām. Minēto pārbaužu rezultāti jādokumentē sērijas izgatavošanas vai kontroles protokolā.

9.46. Konteineri, kuros ir starpprodukti vai AFV, ko izlaiž no ražotāja kontroles, jāaizplombē tā, lai plombas bojājuma vai zuduma gadījumā saņēmējs būtu brīdināts par iespēju, ka šo konteineru saturs var būt izmainīts.

# 10. Uzglabāšana un izplatīšana

# 10.1. Uzglabāšanas procedūras noliktavā

10.10. Jābūt pieejamām telpām un iekārtām visu materiālu uzglabāšanai atbilstošos apstākļos (piemēram, vajadzības gadījumā regulējamā temperatūrā un mitrumā). Ja minētie apstākļi ir izšķiroši svarīgi materiāla īpašību saglabāšanā, tad tie jādokumentē.

10.11. Ja vien nepastāv alternatīva sistēma, kā novērst karantīnā esošu, izbrāķētu, atpakaļsūtītu vai atsauktu materiālu nejaušu vai neatļautu izmantošanu, tad līdz lēmuma pieņemšanai par šādu materiālu turpmāku izlietojumu jāierāda atsevišķas telpas to pagaidu uzglabāšanai.

# 10.2. Izplatīšanas procedūras

10.20. AFV un starpproduktus drīkst izlaist izplatīšanai trešajām personām tikai pēc tam, kad to izlaidi ir akceptējusi(-šas) kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as). Karantīnā esošas AFV un starpproduktus var pārsūtīt uz citu konkrētā uzņēmuma kontrolē esošu struktūrvienību, ja to atļauj kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as) un ja šo procesu atbilstīgi kontrolē un dokumentē.

10.21. AFV un starpprodukti jāpārvadā tā, lai nevēlami neietekmētu to kvalitāti.

10.22. Īpašie AFV vai starpprodukta transportēšanas vai uzglabāšanas nosacījumi jānorāda uz marķējuma.

10.23. Ražotājam jānodrošina, lai AFV vai starpprodukta transportēšanas līguma pieņēmējs (līgumdarba izpildītājs) zinātu attiecīgos pārvadāšanas un uzglabāšanas nosacījumus un tos ievērotu.

10.24. Jābūt ieviestai sistēmai, ar ko var viegli noteikt, kam izplatīta konkrēta starpprodukta un/vai AFV sērija, un veikt šīs sērijas atsaukšanu.

# 11. Laboratorijas kontrole

# 11.1. Vispārējā kontrole

11.10. Neatkarīgas(-o) kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) rīcībā jābūt atbilstošām laboratorijas iekārtām.

11.11. Jābūt dokumentētām procedūrām, kurās apraksta materiālu paraugu ņemšanu, testēšanu, sertificēšanu vai izbrāķēšanu un laboratorijas datu reģistrēšanu un uzglabāšanu. Laboratorijas pieraksti jāveic saskaņā ar 6.6. punktu.

11.12. Visām specifikācijām, paraugu ņemšanas plāniem un testa procedūrām jābūt zinātniski pamatotām un piemērotām tam, lai nodrošinātu izejvielu, starpproduktu, AFV un marķējumu un iepakojuma materiālu atbilstību noteiktiem kvalitātes un/vai tīrības standartiem. Specifikācijām un testa procedūrām jāatbilst reģistrācijas vai iepildes specifikācijām un testu procedūrām. Papildus reģistrācijas vai iepildes specifikācijām var paredzēt vēl citas. Specifikācijas, paraugu ņemšanas plāni un testa procedūras, kā arī to izmaiņas jāizstrādā atbilstīgajai organizatoriskajai struktūrvienībai, un tās jāpārskata un jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām).

11.13. Jāparedz atbilstīgas AFV specifikācijas, kas atbilst pieņemtajiem standartiem un ražošanas procesam. Šajās specifikācijās jābūt ietvertai piemaisījumu (piemēram, organisko piemaisījumu, neorganisko piemaisījumu un šķīdinātāju atlikumu) kontrolei. Ja pastāv AFV mikrobioloģiskās tīrības specifikācija, tad jānosaka un jāievēro atbilstīgi rīcības ierobežojumi attiecībā uz mikroorganismu kopskaitu un nevēlamajiem organismiem. Ja pastāv AFV specifikācija attiecībā uz endotoksīniem, tad jānosaka un jāievēro atbilstīgi rīcības ierobežojumi.

11.14. Darba gaitā jāveic laboratoriskā kontrole, un rezultāti jādokumentē. Jādokumentē un jāizskaidro visas atkāpes no iepriekš aprakstītajām procedūrām.

11.15. Iegūtie rezultāti, kas neatbilst specifikācijai, ir jāpārbauda un jādokumentē saskaņā ar procedūru. Šajā procedūrā jāparedz datu analīze, problēmas būtiskuma izvērtējums, uzdevumu sadale korektīvās rīcības sakarā un secinājumu izdarīšana. Atkārtota paraugu ņemšana un/vai atkārtota testēšana atbilstoši specifikācijai neatbilstīgo rezultātu iegūšanai jāveic saskaņā ar dokumentētu procedūru.

11.16. Reaģentu un standartšķīdumu sagatavošana un marķēšana jāveic atbilstīgi rakstiskām procedūrām. Analītiskajiem reaģentiem vai standartšķīdumiem pēc vajadzības nosaka derīguma termiņu.

11.17. Attiecīgā gadījumā jāiegūst primārie atsauces standarti AFV ražošanas vajadzībām. Jādokumentē primāro atsauces standartu izcelsmes avots. Jāizdara pieraksti attiecībā uz visu primāro atsauces standartu uzglabāšanu un izmantošanu saskaņā ar piegādātāja ieteikumiem. No oficiāli atzīta avota iegūtus primāros atsauces standartus parasti izmanto bez testēšanas, ja vien tie ir uzglabāti piegādātāja ieteikumiem atbilstīgos apstākļos.

11.18. Ja primāro atsauces standartu nav iespējams iegūt no oficiāli atzīta avota, tad jāizstrādā “iekšējais primārais standarts”. Jāveic atbilstīgi testi, lai precīzi noteiktu konkrētā primārā atsauces standarta identitāti un tīrību. Jāsaglabā attiecīga šo testu dokumentācija.

11.19. Sekundārie atsauces standarti ir atbilstoši jāsagatavo, jāidentificē,

jātestē, jāapstiprina un jāuzglabā. Jānosaka katras sekundārā atsauces standarta sērijas piemērotība pirms pirmās izmantošanas, salīdzinot to ar primāro atsauces standartu. Regulāri jāpārkvalificē visas sekundārā atsauces standarta sērijas atbilstīgi rakstiskam protokolam.

# 11.2. Starpproduktu un AFV testēšana

11.20. Visu starpprodukta un AFV sēriju pārbaudei jāveic attiecīgi laboratorijas testi, kuros nosaka šo sēriju atbilstību specifikācijām.

11.21. Parasti attiecībā uz katru AFV jāizstrādā piemaisījumu raksturojums, kurā apraksta identificētos un neidentificētos piemaisījumus, kas atrodami tipiskā sērijā, kura izgatavota konkrētā kontrolētā ražošanas procesā. Piemaisījumu raksturojumā jāiekļauj katra novērotā piemaisījuma veida identitāte vai kādas tā īpašības analītisks apzīmējums (piemēram, saglabāšanas laiks), koncentrācijas diapazons un katra identificētā piemaisījuma veida klasifikācija (piemēram, neorganiska vai organiska viela, šķīdinātājs). Piemaisījumu raksturojums parasti ir atkarīgs no ražošanas procesa un AFV izcelsmes. Augu izcelsmes AFV vai no dzīvnieku audiem iegūtu AFV gadījumā piemaisījumu raksturojums parasti nav vajadzīgs. Ar biotehnoloģiju saistītie apsvērumi ir izklāstīti SSK pamatnostādnē Q6B.

11.22. Lai konstatētu AFV izmaiņas, kas radušās izejvielu, iekārtu darbības parametru vai ražošanas procesa pārveidojumu dēļ, konkrētais piemaisījumu raksturojums atbilstoši bieži jāsalīdzina ar piemaisījumu raksturojumu reglamentējošā iesniegumā vai ar sākotnējiem datiem.

11.23. Ja ir norādīta starpprodukta vai AFV noteikta mikrobioloģiskā kvalitāte, tad visu sēriju pārbaudei jāveic atbilstīgi mikrobioloģiski testi.

# 11.3. Analītisko procesu validācija – sk. 12. iedaļu.

# 11.4. Analīžu sertifikāti

11.40. Saskaņā ar pieprasījumu par katru starpprodukta vai AFV sēriju jāizsniedz autentiski analīžu sertifikāti.

11.41. Analīžu sertifikātā jānorāda starpprodukta vai AFV nosaukums, vajadzības gadījumā minot arī tās klasi, sērijas numuru un izlaides datumu. Ja starpproduktiem vai AFV ir derīguma termiņš, tad tas jānorāda uz marķējuma un analīžu sertifikātā. Ja starpproduktiem vai AFV ir noteikts atkārtota testa datums, tad tas jānorāda uz marķējuma un/vai analīžu sertifikātā.

11.42. Sertifikātā jāuzskaita visi atbilstīgi kopējām vai pircēja prasībām veiktie testi, norādot arī akceptēšanas ierobežojumus un iegūtos rezultātus skaitliskā izteiksmē (ja testa rezultāti ir izsakāmi skaitliski).

11.43. Sertifikāti jādatē, un pilnvarotam kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienības(-u) personālam tie jāparaksta, tajos jānorāda sākotnējā ražotāja nosaukums, adrese un tālruņa numurs. Ja analīzi izdarījis pārpakotājs vai atkārtotas apstrādes veicējs, tad analīžu sertifikātā jānorāda pārpakotāja vai atkārtotās apstrādes veicēja nosaukums, adrese un tālruņa numurs un norāde uz sākotnējā ražotāja nosaukumu.

11.44. Ja pārpakotāji vai atkārtotas apstrādes veicēji, pārstāvji vai mākleri vai cita viņu pilnvarota persona izdod jaunus sertifikātus, tad tajos jānorāda analīzi veikušās laboratorijas nosaukums, adrese un tālruņa numurs. Šajos dokumentos jābūt ietvertai arī norādei uz sākotnējā ražotāja nosaukumu un adresi un uz sākotnējās sērijas sertifikātu, kura kopija jāpievieno.

# 11.5. AFV stabilitātes uzraudzība

11.50. Jāizstrādā dokumentēta pastāvīgas testēšanas programma, kas vajadzīga, lai uzraudzītu AFV stabilitātes parametrus, un tās rezultāti jāizmanto uzglabāšanas nosacījumu piemērotības un atkārtotu testu datumu vai derīguma termiņu noteikšanai.

11.51. Stabilitātes testēšanā izmantojamās testu procedūras ir jāvalidē, un tām jānorāda stabilitātes rezultāti.

11.52. Paraugi stabilitātes pārbaudēm jāuzglabā konteineros, kas imitē tirgus konteineru. Piemēram, ja AFV tirgo maisos, kas ievietoti šķiedrmateriāla mucās, tad stabilitātes pārbaudēm ņemtos paraugus var iepakot tā paša materiāla maisos, ko ievieto mazāka izmēra mucās no materiāla, kurš ir līdzīgs vai identisks tirgum paredzēto mucu materiālam.

11.53. Parasti stabilitātes uzraudzības programmas pasākumus piemēro trim pirmajām komercražošanas sērijām, lai šādi apstiprinātu noteikto atkārtotā testa datumu vai derīguma termiņu. Tomēr, ja iepriekšējo pētījumu dati liecina, ka AFV saglabās stabilitāti vēl vismaz divus gadus, var izmantot mazāk nekā trīs sērijas.

11.54. Pēc tam stabilitātes uzraudzības programmā katru gadu jāpievieno vēl vismaz viena saražotās AFV sērija (izņemot, ja attiecīgajā gadā nav saražota neviena sērija) un tā jātestē vismaz reizi gadā, lai pārliecinātos par šīs sērijas stabilitāti.

11.55. Ja AFV derīguma termiņi ir īsi, testēšana jāveic biežāk. Piemēram, attiecībā uz biotehnoloģiskām vai bioloģiskām un citām AFV, kuru uzglabāšanas laiks ir viens gads vai mazāk par to, paraugi stabilitātes noteikšanai pirmo trīs mēnešu laikā jāņem un jātestē katru mēnesi, bet pēc tam – reizi trijos mēnešos. Ja ir dati, kas apliecina, ka AFV stabilitāte nav apdraudēta, tad var apsvērt atsevišķu testu (piemēram, pēc 9 mēnešiem veicamo testu) atcelšanu.

11.56. Ar stabilitāti saistītajiem uzglabāšanas nosacījumiem attiecīgā gadījumā jābūt saskaņā ar SSK pamatnostādni par stabilitāti.

# 11.6. Derīguma termiņa un atkārtotas pārbaudes datēšana

11.60. Ja starpproduktu paredzēts izlaist no ražotāja materiālu pārvaldības sistēmas kontroles, un tam noteikts derīguma termiņš vai atkārtotas pārbaudes datums, tad jābūt pieejamai papildu informācijai par stabilitāti (piemēram, publicētie dati, testu rezultāti).

11.61. AFV derīguma termiņam vai atkārtota testa datumam jābūt pamatotam ar stabilitātes pētījumos iegūtu datu izvērtējumu. Parasta prakse ir derīguma termiņa vietā izmantot atkārtota testa datumu.

11.62. Sākotnējie AFV derīguma termiņa vai atkārtotas pārbaudes dati var būt pamatoti ar attiecīgo izmēģinājumu sēriju datiem, ja

1) izmēģinājumu sērijām izmantota ražošanas metode un procedūra, kas imitē galīgo procesu, kurš izmantojams komerciālā ražošanas mērogā, un 2) AFV kvalitāte pārstāv materiālu, kas ražojams komerciālā mērogā.

11.63. Lai varētu izdarīt atkārtotu testu, jāņem reprezentatīvs paraugs.

# 11.7. Arhīva/saglabājamie paraugi

11.70. Arhīva paraugus iepako un uzglabā tālab, lai nākotnē būtu iespējams izvērtēt attiecīgo AFV sēriju kvalitāti, un nevis tālab, lai nākotnē veiktu stabilitātes testēšanu.

11.71. Atbilstīgi identificēti visu AFV sēriju arhīva paraugi jāuzglabā

vienu gadu pēc ražotāja noteiktā sērijas derīguma termiņa beigām vai trīs gadus pēc sērijas izplatīšanas beigām, izvēloties ilgāko no abiem laikposmiem. Attiecībā uz AFV, kam noteikts atkārtota testa datums, iepriekšminētajiem līdzīgi arhīva paraugi jāuzglabā trīs gadus pēc tam, kad ražotājs ir pilnībā pabeidzis konkrētās sērijas izplatīšanu.

11.72. Arhīva paraugs jāuzglabā tādā pašā iepakojuma sistēmā, kādā uzglabā AFV, vai arī tādā, kas ir tirgū laistajai iepakojuma sistēmai līdzvērtīga vai nodrošina labāku aizsardzību. Saglabātā parauga daudzumam jābūt atbilstošam, lai varētu veikt vismaz divas pilnīgas kopējās analīzes vai – ja nav farmakopejas monogrāfijas – divas pilnīgas specifikācijā paredzētas analīzes.

# 12. Validācija

# 12.1. Validācijas politika

12.10. Jādokumentē uzņēmuma kopējā politika, mērķi un pieeja validācijas jomā, tostarp ražošanas procesa, tīrīšanas procedūru, analīzes metožu, ražošanas kontroles testa procedūru, datorizētu sistēmu validācija, kā arī validācija attiecībā uz personām, kas atbildīgas par katra validācijas posma izstrādi, pārskatīšanu, apstiprināšanu un dokumentēšanu.

12.11. Izšķirīgi svarīgie parametri vai iezīmes parasti jāidentificē izstrādes posmā vai atbilstoši sākotnējiem datiem un jānosaka operācijas reproducējamībai atbilstīgie vērtību diapazoni. Tajā jābūt norādītai šādai informācijai:

* + - AFV definēšana izšķirīgi svarīgo preparāta pazīmju aspektā;
    - to procesa parametru identificēšana, kas var ietekmēt izšķirīgi svarīgās AFV kvalitātes pazīmes;
    - visu to procesa izšķirīgi svarīgo parametru diapazona noteikšana, kurus paredzēts izmantot parastajā ražošanas procesā un procesa kontrolē.

12.12. Validācija jāattiecina uz tām operācijām, kas noteiktas par izšķirīgi svarīgām attiecībā uz AFV kvalitāti un tīrību.

# 12.2. Validācijas dokumentācija

12.20. Jāsastāda rakstisks validācijas protokols, ar ko nosaka, kā veicama konkrēta procesa validācija. Šis protokols jāpārskata un jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām) un citām izraudzītām struktūrvienībām.

12.21. Validācijas protokolā jānorāda izšķirīgi svarīgie procesa posmi un akceptēšanas kritēriji, kā arī veicamās validācijas veids (piemēram, retrospektīvā, perspektīvā, vienlaicīgā) un vadāmā procesa ciklu skaits.

12.22. Jāsagatavo validācijas pārskats, kurā iekļauj savstarpējas norādes uz validācijas protokolu, apkopo gūtos rezultātus, izskaidro konstatētās novirzes un izdara attiecīgus secinājumus, tostarp iesaka, kādas izmaiņas jāveic, lai novērstu trūkumus.

12.23. Jebkuras izmaiņas validācijas protokolā ir jādokumentē, norādot atbilstošu pamatojumu.

# 12.3. Kvalificēšana

12.30. Pirms procesa validācijas darbību sākšanas jāpabeidz atbilstīga izšķirīgi svarīgo iekārtu un palīgsistēmu kvalificēšana. Kvalificēšana parasti ietver šādas darbības, kuras var veikt katru atsevišķi vai kopā:

* + - plānojuma kvalificēšana (PK) – dokumentēts apliecinājums tam, ka piedāvātais telpu, iekārtu vai sistēmu plānojums atbilst paredzētajam mērķim;
    - instalācijas kvalificēšana (IK) – dokumentēta pārbaude, vai uzstādītās vai pārveidotās iekārtas vai sistēmas atbilst apstiprinātajam plānojumam, ražotāja ieteikumiem un/vai lietotāju prasībām;
    - ekspluatācijas kvalificēšana (EK) – dokumentēta pārbaude, ka uzstādītās vai pārveidotās iekārtas vai sistēmas visā plānotajā darbības diapazonā strādā, kā paredzēts;
    - veiktspējas kvalificēšana (SK) – dokumentēta pārbaude, vai iekārtas un palīgsistēmas esošajā salikumā var izmantot efektīvi un reproducējami, pamatojoties uz apstiprināto procesa metodi un specifikācijām.

# 12.4. Pieeja procesa validācijai

12.40. Procesa validācija (PV) ir dokumentēts apliecinājums tam, ka process, ja ekspluatācijā ievēro noteiktus parametrus, var noritēt efektīvi un reproducējami, saražojot iepriekš noteiktām specifikācijām un kvalitātes pazīmēm atbilstošu starpproduktu vai AFV.

12.41. Validācijai ir trīs pieejas. Priekšroka dodama perspektīvajai validācijai, bet ir izņēmuma gadījumi, kad var izmantot pārējās metodes. Šīs metodes un to piemērojamība ir izklāstīta turpmāk.

12.42. Perspektīvo validāciju parasti veic visiem AFV procesiem, kā noteikts 12.12. punktā. AFV procesa perspektīvajai validācijai jābūt pabeigtai, pirms tiek uzsākta no minētās AFV ražoto gatavo zāļu komerciāla izplatīšana.

12.43. Vienlaicīgo validāciju var veikt tad, ja dati par reproducējamiem izgatavošanas cikliem nav pieejami tādēļ, ka pagaidām saražots pārāk maz AFV sēriju, AFV sērijas tiek ražotas reti vai AFV sērijas ražo validētā procesā, kas ticis pārveidots. Sēriju izlaidi un izmantošanu tādu gatavo zāļu ražošanai, kas paredzētas komerciālai izplatīšanai, var veikt pirms vienlaicīgās validācijas pabeigšanas, rūpīgi uzraugot un testējot attiecīgās AFV sērijas.

12.44. Var pieļaut izņēmumu, veicot tādu atzītu procesu retrospektīvo validāciju, kas tikuši izmantoti, AFV kvalitātei būtiski nemainoties izejvielu, iekārtu, sistēmu, telpu vai ražošanas procesu izmaiņu dēļ. Šo validācijas metodi var izmantot tad, ja:

* + 1. ir identificētas izšķirīgi svarīgās kvalitātes pazīmes un izšķirīgi svarīgie procesa parametri;
    2. ir noteikta atbilstīgā kontrole ražošanas gaitā un akceptēšanas kritēriji;
    3. nav bijušas nozīmīgas procesa kļūmes vai preparāta defekti, kuru cēloņi nav operatora kļūda vai iekārtu darbības traucējumi, kas nav saistīti ar iekārtas piemērotību, un
    4. ir noteikti esošās AFV piemaisījumu raksturojumi.

12.45. Retrospektīvajai validācijai izvēlētajām sērijām jāreprezentē visas pārskata periodā saražotās sērijas, tostarp specifikācijām neatbilstošās sērijas, un to skaitam jābūt pietiekamam, lai pierādītu procesa pastāvīgumu.

Lai iegūtu datus procesa retrospektīvai validēšanai, var testēt saglabātos paraugus.

# 12.5. Procesa validācijas programma

12.50. Procesa ciklu skaitam validācijā jābūt atkarīgam no procesa sarežģītības vai no iecerēto procesa izmaiņu apjoma. Perspektīvajā un vienlaicīgajā validācijā procesam jābūt orientētam uz trim secīgām sekmīgi izgatavotām sērijām, bet var būt situācijas, kurās ir attaisnojami veikt papildu procesa ciklus, lai pierādītu procesa pastāvīgumu (piemēram, sarežģīti AFV procesi vai AFV procesi, kuru pabeigšanai vajadzīgs ilgāks laiks). Lai novērtētu procesa pastāvīgumu retrospektīvajā validācijā, parasti jāpārbauda dati par desmit līdz trīsdesmit secīgām sērijām, bet, ja tam ir pamatojums, var pārbaudīt arī mazāku skaitu sēriju.

12.51. Procesa validācijas pētījumu laikā jākontrolē un jāuzrauga izšķirīgi svarīgie procesa parametri. Procesa validācijā nav jāietver ar kvalitāti nesaistīti procesa parametri, piemēram, mainīgie lielumi, ko kontrolē, lai samazinātu enerģijas patēriņu vai iekārtu izmantojumu.

12.52. Procesa validācijā jāgūst apstiprinājums tam, ka attiecīgās AFV piemaisījumu raksturojums atbilst noteiktajiem ierobežojumiem. Piemaisījumu raksturojuma rādītājiem jābūt vai nu pielīdzināmam sākotnējiem datiem vai kvalitatīvākiem par tiem un, attiecīgā gadījumā, pielīdzināmam vai kvalitatīvākiem nekā procesa izstrādes gaitā noteiktā raksturojuma rādītājiem vai galvenajos klīniskajos un toksikoloģiskajos pētījumos izmantoto sēriju raksturojuma rādītājiem.

# 12.6. Validēto sistēmu regulāra pārskatīšana

12.60. Sistēmas un procesi regulāri jāizvērtē, lai pārbaudītu, vai tie joprojām darbojas validētā veidā. Ja sistēmā vai procesā nav veiktas būtiskas izmaiņas un ja kvalitātes pārskatā atzīts, ka attiecīgajā sistēmā vai procesā pastāvīgi ražo specifikācijām atbilstīgu materiālu, tad atkārtota validācija parasti nav vajadzīga.

# 12.7. Tīrīšanas validācija

12.70. Tīrīšanas procedūras parasti jāvalidē. Kopumā tīrīšanas validācijai jābūt vērstai uz situācijām vai procesa posmiem, kuros piesārņojums vai materiālu pārnese visvairāk apdraud AFV kvalitāti. Piemēram, sākotnējos ražošanas posmos var būt lieki validēt iekārtu tīrīšanas procedūras, ja atliekvielas aizvāc turpmākajos attīrīšanas posmos.

12.71. Tīrīšanas procedūru validācijai jāatspoguļo faktiskais iekārtu lietojuma veids. Ja vienās un tajās pašās iekārtās ražo dažādas AFV vai starpproduktus un ja iekārtas tīra, izmantojot vienu un to pašu procesu, tad tīrīšanas validācijas vajadzībām var izvēlēties reprezentatīvu starpproduktu vai AFV. Šai izvēlei jābūt pamatotai ar vielas šķīdību un to, cik viegli tā notīrāma, kā arī ar atliekvielu pieļaujamā daudzuma aprēķinu, ievērojot iedarbīgumu, toksicitāti un stabilitāti.

12.72. Tīrīšanas validācijas protokolā jāapraksta tīrāmās iekārtas, procedūras, materiāli, pieņemamā tīrīšanas pakāpe, uzraugāmie un kontrolējamie parametri un analīzes metodes. Šajā protokolā jānorāda arī tas, kāda veida paraugi jāņem un kā tie jāsavāc un jāmarķē.

12.73. Paraugu ņemšanas procedūrā pēc vajadzības jāiekļauj uztriepes ņemšana, skalošana vai alternatīvas metodes (piemēram, tieša ekstrahēšana), lai noteiktu gan nešķīstošas, gan šķīstošas atliekvielas. Izmantotajām paraugu ņemšanas metodēm jābūt derīgām to atliekvielu koncentrāciju kvantitatīvai noteikšanai, kas

pēc tīrīšanas paliek uz iekārtu virsmām. Paraugu ņemšana ar uztriepēm var būt nelietderīga tad, ja virsmas, ar kurām saskaras preparāts, ir grūti pieejamas iekārtu konstrukcijas un/vai procesa noteiktu ierobežojumu dēļ (piemēram, šļūteņu un pārneses cauruļvadu iekšējās virsmas, reaktoru tvertnes, kam ir mazas atveres vai kas pildītas ar toksiskiem materiāliem, un mazas sarežģītas iekārtas, tādas kā mikronizēšanas un mikrofluidizēšanas ierīces).

12.74. Jāizmanto validētas analīzes metodes, kuru jutība ļauj noteikt atliekvielas vai piesārņotājus. Katras atsevišķās analīzes metodes jutībai jābūt pietiekamai, lai noteiktu paredzētajā pieļaujamajā koncentrācijā esošus atliekvielas vai piesārņotājus. Jānosaka ar konkrēto metodi iegūstamā vielas reģenerācijas pakāpe. Atliekvielu pieļaujamiem daudzumiem jābūt praktiski nosakāmiem, iegūstamiem, pierādāmiem, un tie jānosaka, ņemot vērā viskaitīgāko atliekvielu. Ierobežojumus var noteikt, pamatojoties uz AFV vai viskaitīgākās šīs AFV sastāvdaļas zemāko zināmo farmakoloģisko, toksikoloģisko vai fizioloģisko aktivitāti.

12.75. Iekārtu tīrīšanas vai sanitārās apstrādes pētījumos uzmanība jāpievērš mikrobioloģiskajam un endotoksiskajam piesārņojumam tajos procesos, kuros ir svarīgi samazināt mikroorganismu kopskaitu vai endotoksīnu koncentrāciju AFV, vai citos procesos, kuros šāds piesārņojums var izraisīt bažas (piemēram, ja nesterilas AFV izmanto sterilas produkcijas ražošanā).

12.76. Tīrīšanas procedūras pēc validācijas jāturpina uzraudzīt pietiekami regulāri, lai nodrošinātu šo procedūru efektivitāti parastajā ražošanas procesā. Iekārtu tīrību var uzraudzīt, veicot analītisku testēšanu un, ja iespējams, vizuālas pārbaudes. Vizuālā pārbaudē var būt iespējams noteikt lielu piesārņojumu, kas koncentrējies nelielā platībā un ko citādi nevarētu atklāt ar paraugu ņemšanu un/vai analīzēm.

# 12.8. Analīzes metožu validācija

12.80. Analīzes metodes jāvalidē, ja vien izmantojamā metode nav iekļauta attiecīgajā farmakopejā vai citos atzītos standartnorādījumos. Visu izmantojamo testa metožu piemērotība tomēr jāpārbauda faktiskajos apstākļos un jādokumentē.

12.81. Metodes jāvalidē, ņemot vērā parametrus, kas ietverti SSK pamatnostādnēs par analīzes metožu validēšanu. Veiktās analītiskās validācijas pakāpei jāatspoguļo analīzes mērķis un attiecīgais AFV ražošanas procesa posms.

12.82. Pirms analīzes metožu validācijas uzsākšanas jāapsver vajadzība attiecīgi kvalificēt analītiskās iekārtas.

12.83. Jāsaglabā visi pieraksti par jebkuru validētas analīzes metodes modifikāciju. Šādos pierakstos jānorāda modifikācijas iemesls un dati, kas vajadzīgi, lai pierādītu, ka rezultāti pēc modifikācijas veikšanas ir tikpat precīzi un ticami kā tie, kas pirms tam iegūti ar noteikto metodi.

# 13. Izmaiņu kontrole

13.10. Jāizstrādā oficiāla izmaiņu kontroles sistēma, kas vajadzīga, lai izvērtētu visas izmaiņas, kuras var ietekmēt starpprodukta vai AFV izgatavošanu un kontroli.

13.11. Izejvielu, specifikāciju, analīzes metožu, telpu, atbalsta sistēmu,

iekārtu (tostarp datortehnikas), ražošanas procesa posmu, marķēšanas un iepakojuma materiālu un datoru programmatūras izmaiņu identificēšana, dokumentēšana, atbilstīga pārskatīšana un sertificēšana jānosaka rakstveida procedūrās.

13.12. Ar LRP saistītu izmaiņu priekšlikumi jāizstrādā, jāpārskata un jāapstiprina attiecīgajām organizatoriskajām struktūrvienībām, un tie jāpārskata un jāapstiprina kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienībai(-ām).

13.13. Jāizvērtē ierosināto izmaiņu iespējamā ietekme uz starpprodukta vai AFV kvalitāti. Validēta procesa izmaiņu pamatošanai vajadzīgo testu, validācijas un dokumentēšanas apmēra noteikšanā var palīdzēt klasifikācijas procedūra. Izmaiņas var klasificēt (piemēram, kā nenozīmīgas vai kā nozīmīgas) atkarībā no šo izmaiņu veida un apjoma un varbūtējās ietekmes uz procesu. Izvērtējot no zinātniskā viedokļa, jānosaka, kādi papildu testi un validācijas pētījumi jāveic, lai pamatotu validēta procesa izmaiņas.

13.14. Ieviešot apstiprinātas izmaiņas, jāveic pasākumi, lai nodrošinātu visu to dokumentu pārskatīšanu, kurus attiecīgās izmaiņas ietekmē.

13.15. Pēc izmaiņu ieviešanas jāizvērtē pirmās sērijas, kas saražotas vai testētas atbilstoši izmaiņām.

13.16. Jāizvērtē, kāda ir iespēja, ka izšķirīgas izmaiņas ietekmē noteiktos atkārtota testa datumus vai derīguma termiņus. Pārveidotajā procesā ražota starpprodukta vai AFV paraugus vajadzības gadījumā var iekļaut paātrinātā stabilitātes programmā un/vai stabilitātes uzraudzības programmā.

13.17. Esošās zāļu formas ražotāji jāinformē par tām izgatavošanas un procesa kontroles procedūru izmaiņām, kas var ietekmēt AFV kvalitāti.

# 14. Materiālu izbrāķēšana un atkārtota izmantošana

# 14.1. Izbrāķēšana

14.10. Noteiktām specifikācijām neatbilstoši starpprodukti un AFV ir attiecīgi jāidentificē un jāievieto karantīnā. Šos starpproduktus vai AFV var apstrādāt atkārtoti vai veikt brāķa pārstrādi, kā aprakstīts turpmāk. Izbrāķēto materiālu galīgā uzglabāšana ir jādokumentē.

# 14.2. Atkārtota apstrāde

14.20. Starpprodukta vai AFV, tostarp standartiem vai specifikācijām neatbilstoša starpprodukta vai AFV ievadīšanu atpakaļ ražošanas procesā un atkārtotu apstrādi, kristalizējot vai veicot citas attiecīgas ķīmiskas vai fizikālas manipulācijas (piemēram, destilāciju, filtrāciju, hromatogrāfiju, malšanu), kas ir daļa no konkrētā ražošanas procesa, parasti uzskata par pieņemamu. Tomēr ja šādu atkārtotu apstrādi veic vairākumam sēriju, tad tā jāiekļauj standarta ražošanas procesā.

14.21. Procesa posma turpināšanu pēc tam, kad ražošanas kontroles testā konstatēts, ka minētais posms nav pabeigts, uzskata par parastā procesa sastāvdaļu. Tā nav atkārtota apstrāde.

14.22. Neizreaģējuša materiāla ievadīšanu atpakaļ procesā un ķīmiskās reakcijas atkārtošanu uzskata par atkārtotu apstrādi, ja vien tā nav noteiktā procesa daļa. Pirms šādas

atkārtotas apstrādes jāveic rūpīgs izvērtējums, lai nodrošinātu to, ka starpprodukta vai AFV kvalitāti nevēlami neietekmē iespējama reakcijas blakusproduktu un izreaģējušu materiālu rašanās.

# 14.3. Brāķa pārstrāde

14.30. Pirms pieņem lēmumu par noteiktam standartam vai specifikācijām neatbilstošu sēriju pārstrādi, jāveic pārbaude, lai noteiktu šīs neatbilstības cēloni.

14.31. Pārstrādātā brāķa sērijas atbilstoši jāizvērtē, jātestē, vajadzības gadījumā jātestē to stabilitāte un jādokumentē, lai pierādītu, ka pārstrādātā preparāta kvalitāte ir līdzvērtīga sākotnējā procesā ražota preparāta kvalitātei. Piemērotākā pieeja validācijai brāķa pārstrādē bieži ir vienlaicīga validācija. Tā dod iespēju protokolā paredzēt brāķa pārstrādes procedūru, tās izpildes veidu un gaidāmos rezultātus. Ja pārstrādājama tikai viena brāķa sērija, tad var sagatavot ziņojumu un attiecīgās sērijas izlaidi veikt, tiklīdz kvalitāte ir pieņemama.

14.32. Procedūrās jāparedz piemaisījumu raksturojuma salīdzināšana katrā pārstrādātajā brāķa sērijā un saskaņā ar noteiktu procesu ražotās sērijās. Ja parastās analīzes metodes nav piemērotas pārstrādātās brāķa sērijas raksturošanai, jāizmanto papildu metodes.

# 14.4. Materiālu un šķīdinātāju reģenerācija

14.40. Reaģentu, starpproduktu vai AFV reģenerāciju (piemēram, no pamata atsālņa vai no filtrātiem) uzskata par pieņemamu, ja pastāv apstiprinātas reģenerācijas procedūras un ja reģenerētie materiāli atbilst paredzētajam mērķim piemērotām specifikācijām.

14.41. Šķīdinātājus var reģenerēt un atkārtoti izmantot tajos pašos vai citos procesos, ja vien reģenerācijas procedūras kontrolē un uzrauga, lai nodrošinātu to, ka pirms atkārtotas izmantošanas vai kombinēšanas ar citiem apstiprinātiem materiāliem šie šķīdinātāji atbilst attiecīgiem standartiem.

14.42. Svaigus un reģenerētus šķīdinātājus un reaģentus var apvienot, ja atbilstošos testos ir pierādīts, ka tie ir piemēroti visiem ražošanas procesiem, kuros tos varētu izmantot.

14.43. Reģenerētu šķīdinātāju, pamata atsālņu un citu reģenerētu materiālu izmantojums atbilstīgi jādokumentē.

# 14.5. Atpakaļsūtīšana

14.50. Atpakaļsūtītie starpprodukti vai AFV ir attiecīgi jāidentificē un jāievieto karantīnā.

14.51. Ja atpakaļsūtīto starpproduktu vai AFV uzglabāšanas vai nosūtīšanas apstākļi pirms atpakaļsūtīšanas vai tās laikā, kā arī attiecīgo konteineru stāvoklis rada šaubas par atpakaļsūtīto starpproduktu vai AFV kvalitāti, tad pēc vajadzības jāveic to atkārtota apstrāde, brāķa pārstrāde vai iznīcināšana.

14.52. Jāveic pieraksti par atpakaļsūtītiem starpproduktiem vai AFV. Attiecībā uz katru atpakaļsūtīšanas reizi dokumentos jānorāda šāda informācija:

* + - saņēmēja nosaukums un adrese;
    - starpprodukta vai AFV nosaukums, sērijas numurs un atpakaļsūtītais daudzums;
    - atpakaļsūtīšanas iemesls;
    - atpakaļsūtītā starpprodukta vai AFV izmantošana vai iznīcināšana.

# 15. Sūdzības un atsaukšana

15.10. Visas ar kvalitāti saistītās sūdzības, neatkarīgi no tā, vai tās saņemtas mutiski vai rakstiski, ir jāreģistrē un jāpārbauda saskaņā ar rakstveida procedūru.

15.11. Sūdzību pierakstos jānorāda šāda informācija:

* + - sūdzības iesniedzēja nosaukums un adrese;
    - sūdzību iesniegušās personas vārds un uzvārds (un, attiecīgā gadījumā, amats) un tālruņa numurs;
    - sūdzības būtība (norādot AFV nosaukumu un sērijas numuru);
    - sūdzības saņemšanas datums;
    - sākotnējā rīcība (norādot datumus un rīcību veikušās personas identitāti);
    - veiktās turpmākās kontroles darbības;
    - sūdzības iesniedzējam sniegtā atbilde (norādot atbildes nosūtīšanas datumu) un
    - galīgais lēmums par starpprodukta vai AFV sēriju vai partiju.

15.12. Sūdzību pieraksti jāsaglabā, lai izvērtētu tendences, ar konkrētu preparātu saistīto sūdzību biežumu un svarīgumu, lai tad veiktu papildu un – piemērotos gadījumos – tūlītēju korektīvu rīcību.

15.13. Jābūt rakstveida procedūrai, ar ko nosaka apstākļus, kādos jāapsver starpprodukta vai AFV atsaukšana.

15.14. Atsaukšanas procedūrā jāparedz, kam jāiesaistās informācijas izvērtēšanā, kā jāuzsāk atsaukšana, kurš jāinformē par atsaukšanu un kā atsauktais materiāls jāapstrādā.

15.15. Bīstamā vai iespējamā dzīvību apdraudošā situācijā jāinformē vietējās, valsts un/vai starptautiskās iestādes un jāvēršas pie tām pēc padoma.

# 16. Līgumražotāji (tostarp laboratorijas)

16.10. Visiem līgumražotājiem (tostarp laboratorijām) jāatbilst šajā rokasgrāmatā noteiktajām LRP prasībām. Īpaša uzmanība jāpievērš savstarpējas piesārņošanas novēršanai un izsekojamības nodrošināšanai.

16.11. Līgumdarba pasūtītājam jāizvērtē līgumražotāji (tostarp laboratorijas), lai nodrošinātu līguma izpildes vietās veikto konkrēto operāciju atbilstību LRP prasībām.

16.12. Līgumdarba pasūtītājam un līgumdarba izpildītājam jānoslēdz rakstisks un apstiprināts līgums vai oficiāla vienošanās, kurā precīzi norādīti ar LRP saistītie abu pušu pienākumi, tostarp kvalitātes nodrošināšanas pasākumi.

16.13. Līgumā jāparedz iespēja līgumdarba pasūtītājam veikt pārbaudi līgumdarba izpildītāja telpās, lai noteiktu to atbilstību LRP prasībām.

16.14. Ja ir atļauts slēgt apakšlīgumus, tad līgumdarba izpildītājs bez līgumdarba pasūtītāja veikta iepriekšēja izvērtējuma un vienošanās apstiprinājuma nedrīkst nodot trešajai personai nekādu viņam ar līgumu uzticētā darba daļu.

16.15. Ražošanas un laboratorijas pieraksti jāuzglabā vietā, kur notiek attiecīgā darbība, un tiem jābūt viegli pieejamiem.

16.16. Izmaiņas procesā, iekārtās, testa metodēs, specifikācijās vai citās līguma prasībās nedrīkst veikt bez līgumdarba pasūtītāja ziņas un piekrišanas.

# 17. Pārstāvji, mākleri, tirgotāji, izplatītāji, pārpakotāji un pārmarķētāji

# 17.1. Piemērojamība

17.10. Šī iedaļa attiecas uz jebkuru personu, kas nav sākotnējais ražotājs un kas var laist tirgū AFV vai starpproduktu un/vai iegūt to īpašumā, pārpakot, pārmarķēt, veikt ar to manipulācijas, izplatīt vai uzglabāt.

17.11. Visiem pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem un pārmarķētājiem jāatbilst LRP prasībām, kā noteikts šajā rokasgrāmatā.

# 17.2. Izplatītu AFV un starpproduktu izsekojamība

17.20. Pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem jānodrošina pilnīga viņu izplatīto AFV un starpproduktu izsekojamība. Dokumentos, kuri jāsaglabā un kuriem jābūt pieejamiem, jānorāda šāda informācija:

* + - sākotnējā ražotāja identitāte;
    - sākotnējā ražotāja adrese;
    - pirkuma pasūtījumi;
    - preču pavadzīmes (pārvadājuma dokumentācija);
    - saņemšanas dokumenti;
    - AFV vai starpprodukta nosaukums vai apzīmējums;
    - ražotāja piešķirtais sērijas numurs;
    - pārvadāšanas un izplatīšanas pieraksti;
    - visi autentiskie analīžu sertifikāti, tostarp sākotnējā ražotāja iesniegtie;
    - atkārtota testa datums vai derīguma termiņš.

# 17.3. Kvalitātes vadība

17.30. Pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem jāizstrādā, jādokumentē un jāievieš efektīva kvalitātes vadības sistēma, kā paredzēts 2. iedaļā.

# 17.4. AFV un starpproduktu pārpakošana, pārmarķēšana un uzglabāšana

17.40. AFV un starpproduktu pārpakošana, pārmarķēšana un uzglabāšana jāveic saskaņā ar šajā rokasgrāmatā paredzētajām atbilstīgajām LRP prasībām, lai novērstu AFV vai starpproduktu sajaukšanos vai identitātes vai tīrības zudumu.

17.41. Pārpakošana jāveic piemērotos vides apstākļos, lai novērstu piesārņošanu un savstarpēju piesārņošanu.

# 17.5. Stabilitāte

17.50. Ja AFV vai starpproduktu pārpako tāda tipa konteinerā, kas ir citāds nekā šīs AFV vai starpprodukta ražotāja izmantotais konteiners, tad jāveic stabilitātes pētījumi, lai pamatotu preparātam noteikto derīguma termiņu vai atkārtota testa datumu.

# 17.6. Informācijas nosūtīšana

17.60. Pārstāvjiem, mākleriem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem visa ar kvalitāti saistītā vai reglamentējošā informācija, ko viņi saņem no AFV vai starpprodukta ražotāja, jānosūta pircējam, bet no pircēja saņemtā attiecīgā informācija jānosūta AFV vai starpprodukta ražotājam.

17.61. Pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem, kas AFV vai starpproduktu piegādā pircējam, jānorāda AFV vai starpprodukta sākotnējā ražotāja nosaukums un piegādātās(-o) sērijas(-u) numurs(-i).

17.62. Pārstāvjiem turklāt saskaņā ar pārvaldes iestāžu pieprasījumu jāatklāj tām AFV vai starpprodukta sākotnējā ražotāja identitāte. Atkarībā no pilnvaroto pārstāvju tiesiskajām attiecībām ar AFV vai starpprodukta sākotnējo ražotāju sākotnējais ražotājs pārvaldes iestādei var atbildēt nepastarpināti vai ar pilnvaroto pārstāvju starpniecību. (Šajā kontekstā “pilnvarots” nozīmē ražotāja dotu pilnvarojumu.)

17.63. Jāievēro 11.4. iedaļā minētie īpašie norādījumi attiecībā uz analīžu sertifikātiem.

# 17.7. Rīcība sūdzību un produkcijas atsaukšanas gadījumā

17.70. Pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem un pārmarķētājiem jānodrošina sūdzību un produkcijas atsaukšanas reģistrācija par visām viņu redzeslokā nonākušajām sūdzībām un produkcijas atsaukšanas gadījumiem, kā paredzēts 15. iedaļā.

17.71. Ja attiecīgajā situācijā ir attaisnojama, tad pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem attiecīgā sūdzība jāizskata kopā ar AFV vai starpprodukta sākotnējo ražotāju, lai pieņemtu lēmumu par to, vai ir jāuzsāk kādas turpmākas darbības sakarā ar citiem pircējiem, kas varētu būt saņēmuši konkrēto AFV vai starpproduktu, vai sakarā ar pārvaldes iestādi, vai sakarā ar abiem minētajiem. Attiecīgajai pusei jāveic un jādokumentē konkrētās sūdzības vai atsaukšanas iemeslu pārbaude.

17.72. Ja ar sūdzību vēršas pie AFV vai starpprodukta sākotnējā ražotāja, tad pārstāvju, mākleru, tirgotāju, izplatītāju, pārpakotāju vai pārmarķētāju izdarītajos pierakstos jāiekļauj no AFV vai starpprodukta sākotnējā ražotāja saņemtā atbilde (norādot atbildes datumu un tajā sniegto informāciju).

# 17.8. Rīcība atpakaļsūtīšanas gadījumā

17.80. Atpakaļsūtīšanas gadījumā jārīkojas, kā paredzēts 14.52. iedaļā. Pārstāvjiem, mākleriem, tirgotājiem, izplatītājiem, pārpakotājiem vai pārmarķētājiem jāsaglabā dokumentācija, kas saistīta ar atpakaļsūtītajām AFV un starpproduktiem.

# 18. Īpaši norādījumi par AFV, kas ražotas no šūnu kultūrām/fermentācijā

# 18.1. Vispārīga informācija

18.10. Šā dokumenta 18. iedaļā paredzēts iztirzāt konkrētus tādu AFV vai starpproduktu kontroles pasākumus, kuri ražoti no šūnu kultūrām vai fermentācijā ar dabīgiem vai rekombinantiem organismiem un kuri nav atbilstoši aprakstīti iepriekšējās iedaļās. Šī iedaļa nav skatāma atsevišķi no citām. Kopumā uz to attiecas šā dokumenta pārējās iedaļās izklāstītie LRP principi. Jāatzīmē, ka fermentācijas principi “klasiskos” mazu molekulu ieguves procesos un procesos, kuros rekombinantus un nerekombinantus organismus izmanto olbaltumvielu un/vai polipeptīdu ieguvei, ir vieni un tie paši, kaut arī procesa uzraudzības pakāpe atšķiras. Vajadzības gadījumā šīs atšķirības iztirzātas šajā iedaļā. Kopumā olbaltumvielu un polipeptīdu ieguvē izmantoto biotehnoloģijas procesu kontroles pakāpe pārsniedz klasiskajos fermentācijas procesos esošo.

18.11. Termins “biotehnoloģijas process” attiecas uz tādu šūnu vai organismu izmantošanu AFV ieguvē, kas iegūtas vai modificētas ar rekombinantās DNS, hibridomas vai citu tehnoloģiju. Biotehnoloģiskos procesos ražotas AFV parasti sastāv no vielām ar lielu molekulmasu, piemēram, olbaltumvielām un polipeptīdiem, un par tām šajā iedaļā sniegti īpaši norādījumi. Ar rekombinantās DNS tehnoloģiju var iegūt arī noteiktas AFV ar mazu molekulmasu, piemēram, antibiotikas, aminoskābes, vitamīnus un ogļhidrātus. Kontroles pakāpe saistībā ar šo veidu AFV ir līdzīga tai, ko izmanto klasiskajos fermentācijas procesos.

18.12. Termins “klasiskā fermentācija” attiecas uz procesiem, kuros AFV ieguvei izmanto dabīgus un/vai ar parastām metodēm (piemēram, apstarošanu vai ķīmisko metaģenēzi) modificētus mikroorganismus. “Klasiskajā fermentācijā” iegūtās AFV parasti ir vielas ar mazu molekulmasu, piemēram, antibiotikas, aminoskābes, vitamīni un ogļhidrāti.

18.13. AFV vai starpproduktu ieguvē no šūnu kultūrām vai fermentācijā ir iesaistīti tādi bioloģiski procesi kā šūnu kultivēšana vai materiāla ekstrahēšana no dzīviem organismiem un tā attīrīšana. Jāatzīmē, ka procesā var būt papildu posmi, piemēram, fizikāli ķīmiskā pārveidošana, kas ir daļa no ražošanas procesa. Izmantotās izejvielas (barotnes, bufersastāvdaļas) var radīt labvēlīgus mikrobioloģiskā piesārņojuma rašanās apstākļus. Atkarībā no AFV vai starpprodukta ieguves avota, ieguves metodes un paredzētās izmantošanas var būt vajadzīgs ražošanas gaitā kontrolēt bioloģisko piesārņojumu, vīrusu infekcijas un/vai endotoksīnu koncentrāciju, kā arī uzraudzīt atbilstīgos procesa posmus.

18.14. Lai nodrošinātu starpprodukta un/vai AFV kvalitāti, visos ražošanas posmos jāparedz atbilstīgi kontroles pasākumi. Lai gan šīs rokasgrāmatas sākumā ir norādīta šūnu kultūru/ fermentācijas posmu iztirzāšana, arī iepriekšējie posmi (piemēram, šūnu banku uzturēšana) jāveic, piemērojot atbilstīgas procesa pārbaudes. Šajā rokasgrāmatā šūnu kultūru/fermentēšanas metodes iztirzātas, sākot ar brīdi, kad no šūnu bankas izņem mēģeni, kuras saturu paredzēts izmantot ražošanā.

18.15. Lai pēc iespējas samazinātu piesārņojuma draudus, jāizmanto piemērotas iekārtas un jāveic atbilstīgi vides kontroles pasākumi. Vides kvalitātes akceptēšanas kritērijiem un uzraudzības pasākumu veikšanas biežumam jābūt atkarīgam no attiecīgā izgatavošanas posma un izgatavošanas apstākļiem (atvērtas, slēgtas vai izolētas sistēmas).

18.16. Kopumā procesa pārbaudēs jāņem vērā šādi nosacījumi:

* + - darba šūnu bankas uzturēšana (attiecīgā gadījumā);
    - atbilstoša kultūras uzsēšana un attīstība;
    - izšķirīgi svarīgo darbības parametru kontrole fermentēšanas/šūnu kultivēšanas laikā;
    - šūnu vairošanās, dzīvotspējas (vairumā šūnu kultūru procesu) un, attiecīgā gadījumā, produktivitātes uzraudzība;
    - savākšanas un attīrīšanas procedūras, ar ko atdala šūnas, to atliekas un barotņu atlikumu, vienlaikus sargājot starpproduktu vai AFV no piesārņojuma (jo sevišķi no mikrobioloģiska piesārņojuma) un kvalitātes pasliktināšanās;
    - bioloģiskā piesārņojuma un, vajadzības gadījumā, endotoksīnu koncentrācijas uzraudzība atbilstīgos izgatavošanas posmos un
    - dati par vīrusu drošību, kas aprakstīti SSK pamatnostādnē *Q5A Quality of Biotechnological Products*: *Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin* (Biotehnoloģisko preparātu kvalitāte: no cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes šūnu līnijām iegūto biotehnoloģisko preparātu novērtēšana attiecībā uz vīrusu drošību).

18.17. Attiecīgā gadījumā jāpierāda, ka ir aizvākti barotņu atlikumi, saimniekšūnu olbaltumvielas, citi ar procesu vai preparātu saistīti piemaisījumi un piesārņojums.

# 18.2. Šūnu banku uzturēšana un reģistra veidošana

18.20. Jānodrošina, ka šūnu bankām piekļūt drīkst tikai pilnvarots personāls.

18.21. Šūnu bankas jāuzglabā tādos uzglabāšanas nosacījumos, kas izstrādāti, lai saglabātu šūnu dzīvotspēju un novērstu piesārņojumu.

18.22. Jāsaglabā pieraksti par šūnu banku mēģeņu izmantošanu un šūnu banku uzglabāšanas nosacījumiem.

18.23. Attiecīgā gadījumā šūnu bankas regulāri jākontrolē, lai noteiktu to piemērotību izmantošanai.

18.24. Pilnīgāku informāciju par šūnu banku uzturēšanu sk. SSK pamatnostādnē *Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products* (Biotehnoloģisko preparātu kvalitāte: biotehnoloģisko/bioloģisko preparātu izgatavošanai izmantoto šūnu substrātu iegūšana un raksturošana).

# 18.3. Šūnu kultūra/fermentācija

18.30. Ja nepieciešams aseptiskos apstākļos pievienot šūnu substrātus, barotnes, buferšķīdumus un gāzes, tad pēc iespējas jāizmanto slēgtas vai izolētas sistēmas. Ja sākotnējo uzsēšanu vai turpmāko materiāla pārnesi vai papildināšanu (barotne, buferšķīdumi) veic vaļējos traukos, jāievieš kontroles pasākumi un procedūras piesārņojuma riska samazināšanai.

18.31. Ja AFV kvalitāti var ietekmēt mikrobioloģiskais piesārņojums, darbības ar vaļējiem traukiem jāveic bioloģiski drošā kamerā vai līdzīgi kontrolētā vidē.

18.32. Personālam jābūt atbilstīgi tērptam, un, rīkojoties ar kultūrām, jāveic īpaši piesardzības pasākumi.

18.33. Jāuzrauga izšķirīgi svarīgie darbības parametri (piemēram, temperatūra, pH, maisīšanas intensitāte, gāzu pievienošana, spiediens), lai nodrošinātu atbilstību noteiktajam procesam. Jāuzrauga arī šūnu vairošanās, (vairumā šūnu kultūru procesu) dzīvotspēja un, attiecīgā gadījumā, produktivitāte. Izšķirīgi svarīgie parametri dažādos procesos atšķiras, un klasiskajā fermentācijā dažus parametrus (piemēram, šūnu dzīvotspēju) uzraudzīt var būt lieki.

18.34. Šūnu kultūru iekārtas pēc lietošanas jātīra un jāsterilizē. Fermentēšanas iekārtas pēc vajadzības jātīra un sanitāri jāapstrādā vai jāsterilizē.

18.35. Kultūru barotnes pirms lietošanas jāsterilizē, ja tas ir vajadzīgs, lai aizsargātu AFV kvalitāti.

18.36. Jāizstrādā atbilstīgas procedūras, lai konstatētu piesārņojumu un noteiktu veicamo darbību veidu. Šai sakarā jāparedz procedūras, ar ko nosaka piesārņojuma ietekmi uz konkrēto preparātu, un procedūra, saskaņā ar kuru iekārtu dekontaminē un atjauno stāvokli, kādā minēto iekārtu var izmantot turpmāko sēriju ražošanai. Fermentācijas procesu gaitā konstatētie svešie organismi atbilstoši jāidentificē un vajadzības gadījumā jānovērtē to klātbūtnes ietekme uz preparāta kvalitāti. Šādu novērtējumu rezultāti jāņem vērā, uzglabājot iegūto materiālu.

18.37. Jāsaglabā piesārņojuma gadījumu pieraksti.

18.38. Ja iekārtu izmanto vairāku preparātu ražošanai, tad attiecīgā gadījumā pēc tīrīšanas, ko veic ražošanas kampaņu starplaikā, var būt jāveic arī šīs iekārtas papildu testēšana, lai iespējami samazinātu savstarpējas piesārņošanas risku.

# 18.4. Savākšana, izdalīšana un attīrīšana

18.40. Savākšanas darbības – šūnu vai to daļu izņemšana vai šūnu sastāvdaļu savākšana pēc sairšanas – jāveic iekārtās un telpās, kas iekārtotas tā, lai pēc iespējas samazinātu piesārņošanas risku.

18.41. Savākšanas un attīrīšanas procedūrām, ar ko aizvāc vai inaktivē ražojošo organismu, šūnu atliekas un barotņu atlikumus (vienlaikus samazinot noārdīšanos, piesārņojumu un kvalitātes pazemināšanos), jābūt atbilstošām, lai nodrošinātu starpprodukta vai AFV reģenerāciju nemainīgā kvalitātē.

18.42. Visas iekārtas pēc izmantošanas atbilstoši iztīra un vajadzības gadījumā veic sanitāro apstrādi. Secīgu dažādu produkcijas sēriju ražošanu bez tīrīšanas var veikt tad, ja tas neapdraud starpproduktu vai AFV kvalitāti.

18.43. Ja izmanto atvērtās sistēmas, tad attīrīšana jāveic preparāta kvalitātes saglabāšanai piemērotos vides apstākļos.

18.44. Ja iekārtu paredzēts lietot dažādas produkcijas ražošanai, tad var būt lietderīgi veikt papildu kontroli, piemēram, izmantojot speciālus hromatogrāfijas sveķus vai veicot papildu pārbaudes.

# 18.5. Vīrusu atdalīšanas/inaktivācijas pasākumi

18.50. Sīkāku informāciju sk. SSK pamatnostādnē *Q5D Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin* (Biotehnoloģisko preparātu kvalitāte: no cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes šūnu līnijām iegūto biotehnoloģisko preparātu novērtēšana attiecībā uz vīrusu drošību).

18.51. Vīrusu atdalīšanas un inaktivācijas pasākumi dažos procesos ir izšķirīgi svarīgie ražošanas procesa posmi, un tie jāveic, nepārsniedzot attiecīgos validētos parametrus.

18.52. Jāveic atbilstīgi piesardzības pasākumi, lai novērstu iespējamu inficēšanu ar vīrusiem arī tajos ražošanas posmos, kas ir pirms vai pēc vīrusu atdalīšanas vai inaktivēšanas posma. Tādēļ atklāta apstrāde jāveic telpās, kas ir nodalītas no pārējo apstrādes darbību veikšanas vietām un kam ir atsevišķas gaisa apmaiņas iekārtas.

18.53. Dažādos attīrīšanas posmos parasti neizmanto vienas un tās pašas iekārtas. Ja tomēr paredzēts izmantot tās pašas iekārtas, tad pirms atkārtotas lietošanas tās atbilstoši jātīra un sanitāri jāapstrādā. Jāveic atbilstīgi piesardzības pasākumi, lai novērstu iespējamu vīrusa pārnesi (piemēram, ar iekārtām vai vidi) no iepriekšējiem ražošanas posmiem.

# 19. Klīniskajiem pētījumiem paredzētas AFV

# 19.1. Vispārīga informācija

19.10. Ne visas šīs rokasgrāmatas iepriekšējās iedaļās aprakstītās pārbaudes ir derīgas, lai ražotu jaunu AFV, kuru tās izstrādes gaitā paredzēts izmantot pētījumos. Šādiem apstākļiem piemēroti norādījumi doti 19. iedaļā.

19.11. Pārbaudēm, ko izmanto klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV ražošanā, jāatbilst to zāļu izstrādes posmam, kuru sastāvā ir attiecīgā AFV. Procesam un testa procedūrām jābūt elastīgām, paredzot izmaiņu veikšanu atbilstīgi procesa izpratnes pieaugumam un zāļu klīniskās testēšanas norisei pēc pirmsklīniskajiem posmiem. Tiklīdz zāļu izstrāde atbilst posmam, kurā ražo AFV, ko izmanto klīniskajiem pētījumiem paredzētajās zālēs, ražotājiem jānodrošina, lai AFV ražošana noritētu piemērotās telpās un saskaņā ar atbilstīgām izgatavošanas un kontroles procedūrām, kas nodrošina AFV kvalitāti.

# 19.2. Kvalitāte

19.20. Klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV izgatavošanā jāpiemēro atbilstīgi LRP jēdzieni un piemērots katras sērijas sertificēšanas mehānisms.

19.21. Jāizveido no izgatavošanas neatkarīga(-as) kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as), lai tā-ās) veiktu katras klīniskajiem pētījumiem paredzētas AFV sērijas sertificēšanu vai izbrāķēšanu.

19.22. Dažus testus, ko parasti veic kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as), var veikt citās struktūrvienībās.

19.23. Kvalitātes nodrošināšanas pasākumos jāietver izejvielu, iepakojuma materiālu, starpproduktu un AFV testēšanas sistēma.

19.24. Jāizvērtē ar procesu un kvalitāti saistītās problēmas.

19.25. Attiecīgi jākontrolē klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV marķēšana, kurā attiecīgais materiāls jāidentificē kā pētījumos izmantojams.

# 19.3. Aprīkojums un telpas

19.30. Visos klīniskās izpētes posmos, tostarp tādos, kur klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV sēriju ražošanai izmanto nelielas telpas vai laboratorijas, jāparedz procedūras, ar ko nodrošina to, ka iekārtas ir kalibrētas, tīras un paredzētajiem mērķiem piemērotas.

19.31. Ar telpu izmantošanas procedūrām jānodrošina, lai materiālu apstrāde noritētu tādā veidā, kas samazina piesārņošanas un savstarpējas piesārņošanas risku.

# 19.4. Izejvielu kontrole

19.40. Izejvielas, ko izmanto klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV izgatavošanā, jānovērtē testējot, vai arī jāsaņem ar norādītiem piegādātāja analīzes rezultātiem un ar pārbaudītu identitāti. Ja materiālu uzskata par bīstamu, tad piegādātāja veiktajai analīzei jābūt pietiekamai.

19.41. Dažos gadījumos izejvielu piemērotību var noteikt pirms izmantošanas, papildus analītiskajai testēšanai pamatojoties arī uz to pieņemamību neliela apjoma reakcijās (t. i., izmantojot testēšanu).

# 19.5. Izgatavošana

19.50. Klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV izgatavošana jādokumentē laboratorijas piezīmju žurnālā, sērijas pierakstā vai citā atbilstīgā veidā. Šajos dokumentos jābūt norādītai informācijai par izgatavošanas materiālu izmantošanu, iekārtām, apstrādi un zinātniskiem novērojumiem.

19.51. Paredzamais AFV iznākums drīkst būt nepastāvīgāks un nenoteiktāks salīdzinājumā ar komerciālos procesos paredzamajiem iznākumiem. Iznākuma mainības izpēti veikt nav paredzēts.

# 19.6. Validācija

19.60. Klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV izgatavošanas procesa validācija parasti ir nelietderīga tad, ja ražo tikai vienu AFV sēriju vai ja procesa izmaiņu dēļ AFV izstrādes gaitā sērijas reproducēšana kļūst sarežģīta vai neprecīza. Šajā izstrādes posmā AFV kvalitāti nodrošina pārbaudes vienlaicīgi ar kalibrēšanu un, attiecīgā gadījumā, ar iekārtu kvalificēšanu.

19.61. Ja attiecīgās sērijas ražo komerciālai izmantošanai, pat tad, ja šādas sērijas ražo izmēģinājuma veidā vai mazos apjomos, process jāvalidē atbilstīgi 12. iedaļai.

# 19.7. Izmaiņas

19.70. Līdz ar jaunu zināšanu apguvi un izgatavošanas apjoma palielināšanu AFV izstrādes gaitā ir paredzamas izmaiņas. Visas izmaiņas izgatavošanas procesā, specifikācijās vai testu procedūrās ir atbilstīgi jādokumentē.

# 19.8. Laboratorijas kontrole

19.80. Ja analīzes metodes, ar ko vērtē klīniskajiem pētījumiem paredzētas AFV sērijas, līdz šim nav validētas, tām jābūt zinātniski pamatotām.

19.81. Jābūt nodrošinātai visu sēriju arhīva paraugu uzglabāšanas sistēmai. Ar šo sistēmu jānodrošina tas, ka noteiktu laiku pēc sērijas sertificēšanas vai tās ražošanas izbeigšanas vai pārtraukšanas turpina uzglabāt pietiekamu daudzumu katra arhīva parauga.

19.82. Derīguma termiņš un atkārtota testa datums, kā noteikts 11.6. iedaļā, attiecas uz jau esošām AFV, ko izmanto klīniskajos pētījumos. Attiecībā uz jaunām AFV klīnisko pētījumu agrīnajos posmos 11.6. iedaļu parasti nepiemēro.

# 19.9. Dokumentācija

19.90. Jābūt sistēmai, ar ko nodrošina to, ka klīniskajiem pētījumiem paredzētu AFV izstrādes un ražošanas gaitā iegūtā informācija ir dokumentēta un pieejama.

19.91. Atbilstīgi jādokumentē to analīzes metožu izstrāde un ieviešana, kas izmantotas klīniskajiem pētījumiem paredzētas AFV sērijas izlaides pamatojumā.

19.92. Jāizmanto izgatavošanas un kontroles pierakstu un dokumentu saglabāšanas sistēma. Minētai sistēmai jānodrošina pierakstu un dokumentu saglabāšana noteiktā laikposmā pēc attiecīgās sērijas sertificēšanas vai tās ražošanas izbeigšanas vai pārtraukšanas.

# 20. Glosārijs

**AFV izejviela**

Neapstrādāts materiāls, starpprodukts vai AFV, ko izmanto citas AFV izgatavošanā un kas ir būtiska šīs AFV struktūras sastāvdaļa. AFV izejviela var būt komerciāls izstrādājums vai no viena vai vairākiem piegādātājiem saskaņā ar līgumu vai komerciālu vienošanos nopirkts vai paša ražotāja ražots materiāls. AFV izejvielām parasti ir noteiktas ķīmiskās īpašības un struktūra.

# Akceptēšanas kritēriji

Skaitliski ierobežojumi, rādītāju diapazoni vai citi testa rezultātu akceptēšanai nepieciešami kritēriji.

**Aktīvā farmaceitiskā viela (AFV) (jeb zāļu viela)**

Viela vai vielu maisījums, ko paredzēts izmantot zāļu izgatavošanā un kas šādā gadījumā ir konkrēto zāļu aktīvā sastāvdaļa. Šādām vielām ar farmakoloģisko aktivitāti vai citā veidā tieši jāietekmē slimības diagnoze, ārstēšana, stāvokļa atvieglošana vai profilakse vai jāmodificē ķermeņa struktūra un funkcijas.

# Atkārtota apstrāde

Starpprodukta vai AFV, tostarp standartiem vai specifikācijām neatbilstoša starpprodukta vai AFV, ievadīšana atpakaļ ražošanas procesā un kristalizācijas vai citu attiecīgu ķīmisko vai fizikālo manipulāciju (piemēram, destilācijas, filtrācijas, hromatogrāfijas, malšanas) atkārtošana, kas ir daļa no konkrētā ražošanas procesa. Procesa posma turpināšanu pēc tam, kad ražošanas kontroles testā konstatēts, ka minētais posms nav pabeigts, neuzskata par atkārtotu apstrādi, bet gan par parastā procesa daļu.

# Atkārtota testa termiņš

Datums, kurā materiāls atkārtoti jāpārbauda, lai nodrošinātu, ka tas joprojām ir derīgs izmantošanai.

# Bioloģiskais piesārņojums

To mikroorganismu koncentrācija un veids (piemēram, nevēlami vai vēlami mikroorganismi), kas var būt izejvielu, AFV izejvielu, starpproduktu vai AFV sastāvā. Bioloģiskais piesārņojums nav jāuzskata par parastu piesārņojumu, ja vien nav pārsniegti noteiktie ierobežojumi vai konstatēta konkrētu nevēlamu organismu klātbūtne.

# Brāķa pārstrāde

Standartiem vai specifikācijām neatbilstoša starpprodukta vai AFV pakļaušana vienam vai vairākiem ražošanas posmiem, kas ir citādi nekā noteiktā ražošanas procesa posmi, lai iegūtu pieņemamas kvalitātes starpproduktu vai AFV (piemēram, atkārtota kristalizēšana, izmantojot citu šķīdinātāju).

# Datorizēta sistēma

Process vai operācija, kurā integrēta datorsistēma.

# Datorsistēma

Datortehnikas un ar to saistītās programmatūras apvienojums, kas sastādīts un komplektēts, lai veiktu noteiktu funkciju vai funkciju kopumu.

# Derīguma termiņš (jeb termiņa izbeigšanās)

Datums, kas norādīts uz AFV konteinera/ marķējuma un apzīmē laikposmu, kurā sagaidāms, ka AFV, ja to glabā noteiktos apstākļos, saglabā atbilstību noteiktajām uzglabāšanas laika specifikācijām, un pēc kura konkrēto AFV nedrīkst izmantot.

# Iepakojuma materiāls

Materiāls, kas uzglabāšanas un pārvadāšanas laikā paredzēts starpprodukta vai AFV aizsargāšanai.

# Izejvielas

Vispārīgs termins, ko lieto, lai apzīmētu izejvielas, reaģentus un šķīdinātājus, kurus paredzēts izmantot starpproduktu vai AFV izgatavošanā.

# Izgatavošana

Visas ar AFV izgatavošanu saistītās operācijas no materiālu saņemšanas posma līdz apstrādei un AFV iepakošanai.

# Iznākums, paredzamais

Materiāla daudzums vai teorētiskā iznākuma procentuālais daudzums, ko paredzams iegūt kādā konkrētā izgatavošanas posmā un kas noteikts, pamatojoties uz iepriekšējiem laboratorijas, izmēģinājumu vai ražošanas datiem.

# Iznākums, teorētiskais

Daudzums, ko varētu izgatavot kādā konkrētā izgatavošanas posmā, ja nebūtu izgatavošanas zudumu un kļūdu, un kas noteikts, pamatojoties uz izmantojamā materiāla daudzumu.

# Izšķirīgi svarīgs [faktors]

Raksturo procesa posmu, procesa stāvokli, testa prasību vai citu attiecīgu rādītāju vai elementu, kas jākontrolē atbilstīgi iepriekš noteiktiem kritērijiem, lai nodrošinātu konkrētās AFV atbilstību specifikācijai.

# Kalibrēšana

Pierādījums tam, ka konkrēts instruments vai ierīce ģenerē rezultātus noteiktā mērījumu intervālā, salīdzinot ar rezultātiem, kuri atbilstīgā mērījumu diapazonā minēti atsauces standartā vai izsekojamības standartā.

# Karantīna

Fiziski izolētu vai citā veidā efektīvi nošķirtu materiālu statuss līdz lēmuma pieņemšanai par to sertificēšanu vai izbrāķēšanu.

# Kontrole ražošanas gaitā (jeb procesa kontrole)

Pārbaudes, ko izgatavošanas laikā veic, lai uzraudzītu un vajadzības gadījumā koriģētu procesu un/vai lai nodrošinātu starpprodukta vai AFV atbilstību specifikācijām.

# Kvalificēšana

Darbība, ar ko pierāda un dokumentē to, ka iekārtas vai palīgsistēmas ir atbilstoši uzstādītas, strādā pareizi un faktiski nodrošina gaidīto rezultātu. Kvalificēšana ir validācijas sastāvdaļa, bet atsevišķu kvalificēšanas posmu veikšana nenozīmē procesa validāciju.

# Kvalitātes kontrole (KK)

Specifikāciju izpildes pārbaude vai testēšana.

# Kvalitātes nodrošināšana (KN)

To pasākumu kopums, kas organizēti, lai nodrošinātu visu AFV kvalitātes atbilstību paredzētajai izmantošanai, kā arī kvalitātes sistēmu uzturēšanu.

# Kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība(-as)

No izgatavošanas neatkarīga organizatoriska vienība, kas atbildīga gan par kvalitātes nodrošināšanu, gan par kvalitātes kontroli. Atkarībā no organizācijas lieluma un struktūras tā var būt gan kā atsevišķas KN un KK vienības, gan kā viens cilvēks vai cilvēku grupa.

# Līgumražotājs

Ražotājs, ko sākotnējais ražotājs pilnvarojis, lai veiktu daļu ražošanas operāciju.

# Materiāls

Vispārīgs termins, ko izmanto, lai apzīmētu neapstrādātos materiālus (izejvielas, reaģentus, šķīdinātājus), pārstrādes palīglīdzekļus, starpproduktus, AFV un iepakošanas un marķēšanas materiālus.

# Novirze

Novirze no apstiprinātiem norādījumiem vai noteiktiem standartiem.

# Pamata atsālnis

Šķīdums, kas paliek pēc kristalizācijas vai izdalīšanas procesa. Pamata atsālņa sastāvā var būt neizreaģējuši materiāli, starpprodukti, AFV un/vai piemaisījumi. To var izmantot papildu apstrādei.

# Parakstījies (paraksts)

Konkrētu darbību vai pārskatu veikušās personas identifikācijas pieraksts. Tas var izpausties kā iniciāļi, ar roku rakstīts pilns paraksts, personīgais zīmogs vai apstiprināts un drošs elektroniskais paraksts.

# Paraksts (parakstījies)

Sk. terminu “parakstījies”.

# Partija

Sk. terminu “sērija”.

# Partijas numurs

# Sk. terminu “sērijas numurs”

# Pārstrādes palīglīdzekļi

Materiāli, izņemot šķīdinātājus, ko izmanto kā palīglīdzekļus starpprodukta vai AFV ražošanā un kas paši nepiedalās ķīmiskajā vai bioloģiskajā reakcijā (piemēram, filtrēšanas palīglīdzekļi, aktivētā ogle utt.).

# Piemaisījums

Starpprodukta vai AFV nevēlama sastāvdaļa.

# Piemaisījumu raksturojums

Identificētu vai neidentificētu AFV esošu piemaisījumu apraksts.

# Piesārņojums

Nevēlama ķīmisku vai mikrobioloģisku piemaisījumu vai svešķermeņu iekļūšana izejvielās, starpproduktos vai AFV vai uz to virsmas izgatavošanas, paraugu ņemšanas, iepakošanas vai pārpakošanas, uzglabāšanas vai pārvadāšanas laikā.

# Primārais references standarts

Viela, kas atbilstoši visaptverošiem analītiskiem testiem ir atzīta par autentisku materiālu, kura tīrības pakāpe ir augsta. Šī standartviela var būt: 1) iegūta no oficiāli atzīta avota; 2) iegūta neatkarīgā sintēzes procesā; 3) iegūta no esoša izgatavošanas materiāla ar augstu tīrību; 4) iegūta esoša izgatavošanas materiāla turpmākas attīrīšanas procesā.

# Procedūra

To piesardzības pasākumu un citu veicamo darbību dokumentēts apraksts, kas tieši vai netieši saistīti ar starpprodukta vai AFV ražošanu.

# Procesa kontrole

Sk. terminu “kontrole ražošanas gaitā”.

# Ražošana

Visas operācijas saistībā ar materiālu saņemšanu, AFV izgatavošanu, iepakošanu, pārpakošanu, marķēšanu, pārmarķēšanu, kvalitātes kontroli, izlaidi, uzglabāšanu un izplatīšanu, kā arī attiecīgās kontroles.

# Savstarpēja piesārņošana

Materiāla vai produkcijas piesārņošana ar citu materiālu vai produkciju.

# Sekundārais references standarts

Atzītas kvalitātes un tīrības viela, kas pierādīta salīdzinājumā ar primāro atsauces standartu un ko izmanto par standartvielu parastajā laboratorijas analīzē.

# Sērija (jeb partija)

Konkrēts daudzums materiāla, kas kādā procesā vai virknē procesu saražots tā, lai noteiktās robežās tas būtu homogēns. Nepārtrauktas izgatavošanas gadījumā sērija var būt kāda noteikta saražotās produkcijas frakcija. Sērijas apjomu var definēt vai nu kā konkrētu daudzumu vai apjomu, ko saražo noteiktā laikposmā.

# Sērijas numurs (jeb partijas numurs)

Unikāla skaitļu, burtu un/vai simbolu kombinācija, pamatojoties uz kuru, identificē sēriju (vai partiju) un var noteikt tās izgatavošanas un izplatīšanas faktus.

# Šķīdinātājs

Neorganisks vai organisks šķidrums, ko starpprodukta vai AFV ražošanā izmanto par šķīdinātāju šķīdumu vai suspensiju gatavošanā.

# Specifikācija

Testu saraksts, norādes uz analītiskajām procedūrām un atbilstīgi akceptēšanas kritēriji, kas ietver skaitliskus ierobežojumus un diapazonus, vai citi kritēriji, kuri attiecas uz aprakstītajiem testiem. Specifikācijā nosaka to kritēriju kopumu, kuriem materiālam jāatbilst, lai to uzskatītu par pieņemamu paredzētajam mērķim. “Atbilstība specifikācijai” nozīmē to, ka materiāls, ja to testē saskaņā ar specifikācijā uzskaitītajām analītiskajām procedūrām, atbilst uzskaitītajiem akceptēšanas kritērijiem.

# Starpprodukts

Materiāls, ko iegūst AFV ražošanas procesa posmos un ko, pirms tas kļūst par AFV, turpmāk pārveido vai attīra molekulārā līmenī. Starpproduktus var ķīmiski izdalīt, bet var arī neizdalīt. (Piezīme. Minētā rokasgrāmata attiecas tikai uz tiem starpproduktiem, kas saražoti pēc tā laikposma, ko uzņēmums noteicis kā AFV izgatavošanas procesa sākuma punktu.)

# Validācija

Dokumentēta programma, kuras īstenošana ļauj droši apgalvot, ka konkrēts process, metode vai sistēma pastāvīgi darbojas, iegūstot rezultātus, kas atbilst iepriekš noteiktiem akceptēšanas kritērijiem.

# Validācijas protokols

Rakstisks plāns, kurā noteikts, kā veicama validācija un definēti akceptēšanas kritēriji. Piemēram, ražošanas procesa protokolā nosaka apstrādes iekārtas, izšķirīgi svarīgos procesa parametrus un darbības diapazonus, preparāta īpašības, paraugu ņemšanas metodes, testos apkopojamos datus, validācijas ciklu skaitu un pieņemamos testu rezultātus.

# Zāles

Zāļu forma tās galīgajā tiešajā iepakojumā, ko paredzēts laist tirgū. (Atsauce Q1A.)

# Zāļu viela

Sk. terminu “aktīvā farmaceitiskā viela”.