



## Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции

### МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО И ХРАНИТЕ

#### Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции (обн., ДВ, бр. 49 от 2006 г.; изм. и доп., бр. 6 и 85 от 2010 г., бр. 66 от 2011 г. и бр. 91 от 2014 г.)

**§ 1.** В § 1 от допълнителните разпоредби се правят следните изменения и допълнения:

1. В т. 53 думите „Активна фармацевтична субстанция, използвана като изходна суровина“ се заменят с „Изходен материал за активна фармацевтична субстанция“.

2. Създават се т. 125 – 144:

125. „Подход на групиране“ е научен подход за валидиране, основан на риска, при който се използват само партиди, притежаващи крайните предварително определени и обосновани характеристики, напр. концентрация, размер на партидата и/или размер на опаковката. Самата разработка предполага, че валидирането на партиди с крайни характеристики е представително и за валидирането на такива от междинните нива. Когато се валидира диапазонът на концентрациите, този подход е приложим, ако концентрациите са еднакви или много близки по състав, напр. таблетки с различни компресирани тегла, получени от сходен гранулат, или капсули с различен размер, напълнени с един и същ основен материал. Подход на групиране може да се прилага за различни размери на опаковката или за различни количествени съдържания в една и съща система за опаковане.

126. „Проверка на почистването“ е събиране на доказателства чрез химичен анализ след всяка партида/серия, показващи, че остатъците от предишния продукт или почистващите препарати са намалени под научно определеното максимално допустимо ниво на пренасяне.

127. „Съпътстващо валидиране“ е валидиране при извънредни обстоятелства, обосновано от значителната полза за пациента, при което протоколът за валидиране се изпълнява едновременно с пускането на валидационните партиди на пазара.

128. „Текущ контрол на процеса“ е алтернативен подход за валидиране на технологичните процеси, при който по време на производствения процес непрекъснато се осъществяват наблюдение и оценка.

129. „Стратегия за контрол“ е планиран набор от контролни дейности, основани на съвременните разбирания за продукта и процеса, който гарантира ефективността на процесите и качеството на продукта. Контролните дейности могат да включват параметри и характеристики, свързани с лекарствени вещества, продуктови материали и компоненти, условия за работа на съоръжения и оборудване, контроли в рамките на процеса, спецификации на краен продукт и свързаните с тях методи и честота на мониторинг и контрол.

130. „Критичен параметър на процеса (КПП)“ е параметър на процеса, чиято променливост влияе върху критична качествена характеристика и следователно трябва да се наблюдава или контролира, за да се гарантира, че процесът води до желаното качество.

131. „Критична качествена характеристика (ККХ)“ е физично, химично, биологично или микробиологично свойство или характеристика, които следва да бъдат в рамките на одобрени граници, обхват или разпределение, за да се гарантира желаното качество на продукта.

132. „Пространствен дизайн“ е многомерната комбинация и взаимодействие на входните променливи, напр. материални характеристики, и параметрите на процеса, за които е доказано, че гарантират качеството. Работата в рамките на пространствения дизайн не се счита за промяна. Излизането от пространствения дизайн се счита за промяна и по правило изисква допълнително регулаторно одобрение. Пространственият дизайн се предлага от заявителя и е обект на регулаторна оценка и одобрение.

133. „Управление на знанията“ е систематичен подход за придобиване, анализиране, съхраняване и разпространяване на информация.

134. „Жизнен цикъл“ са всички етапи от съществуването на даден продукт, оборудване или съоръжение от първоначалното му разработване или използване до прекратяване на употребата.

135. „Текущ контрол на процеса“ е документирано доказателство, че процесът остава под контрол по време на търговското производство.

136. „Операционална квалификация (ОК)“ е документирана проверка, че съоръженията, системите и оборудването, монтирани или модифицирани, функционират нормално в целия очакван функционален диапазон.

137. „Реализиране на продукт“ е постигане на продукт с качествени характеристики, които отговарят на потребностите на пациентите, здравните специалисти, регулаторните органи и изискванията на клиента.

138. „Заложено в проекта качество“ е систематичен подход, който започва с предварително определени цели и подчертава разбирането за продуктите и процесите, както и контрола на процесите, базиран на сериозни научни изследвания и управление на риска за качеството.

139. „Симулирани вещества“ са материали, които се доближават до физичните и когато е възможно, до химичните характеристики на продукта (напр. вискозитет, размер на частиците, рН и др.), който е обект на валидиране.

140. „Статус на контрол“ е състояние, при което набор от контролни дейности постоянно гарантира приемливо протичане на процеса и качество на продукта.

141. „Традиционен подход“ е подход в разработването на продукта, при който са зададени стойности и функционални граници на технологичните параметри, за да се гарантира възпроизводимост.

142. „Спецификация на изискванията на потребителя (СИП)“ е набор от изисквания на потребителя и инженерните изисквания, необходими и достатъчни за създаване на изпълняван проект, който отговаря на предназначението на системата.

143. „Сертифициране на партида краен продукт“ е сертифициране в дневник или еквивалентен документ от квалифицираното лице и гарантиране на качеството на партидата преди нейното освобождаване за продажба или дистрибуция.

144. „Потвърждение“ („потвърждавам“ и „потвърден“ имат еквивалентни значения) е подписана декларация от квалифицираното лице, че процесът или изпитването са проведени в съответствие с ДПП и съответния лиценз за употреба, спецификация на продукта и/или техническо споразумение според случая, както е договорено в писмена форма с квалифицираното лице, което отговаря за сертифицирането на партидата на крайния продукт преди освобождаването. Квалифицираното лице, което потвърждава, поема отговорността за потвърдените от него дейности.

**§ 2.** В приложението към чл. 1, ал. 1 се правят следните изменения и допълнения:

1. В глава първа „Основни изисквания при производството на ветеринарномедицински продукти“:

а) в раздел III „Помещения и оборудване“ т. 2.1 се изменя така:

2.1. Кръстосаното замърсяване на всички продукти трябва да се предотврати посредством правилно проектиране и функциониране на производствените съоръжения. Мерките за предотвратяване на кръстосано замърсяване трябва да са пропорционални на рисковете. За оценка и контрол на рисковете трябва да се прилагат принципите на управление на риска за качеството. В зависимост от степента на риска производството и/или опаковането може да се наложи да се извършват в обособени помещения и с посветено оборудване с оглед контролиране на риска, произтичащ от някои ВМП. Обособените помещения са необходими за производство, когато даден ВМП представлява риск поради следните причини:

2.1.1. Рискът не може да бъде контролиран посредством оперативни и/или технически мерки.

2.1.2. Научните данни от токсикологичната оценка не позволяват рискът да бъде контролиран (напр. алергенен потенциал на някои материали, водещи до свръхчувствителност, като бета-лактами антибиотици).

2.1.3. Съответните допустими стойности от остатъчни количества в резултат на токсикологичната оценка не могат да бъдат добре определени посредством валидиран аналитичен метод.“

б) в раздел V „Производство“ се правят следните изменения и допълнения:

ба) точка 1.17 се отменя;

бб) точка 2.1 се изменя така:

„2.1. Производството на нелекарствени продукти трябва да се избягва в зони и с оборудване, предназначено за производството на лекарствени продукти, но когато е обосновано, това може да се разреши при положение, че се прилагат мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване, както е посочено в раздел III. Производството и/или съхранението на промишлени отрови, като пестициди (с изключение на тези, които се използват за производството на лекарствени продукти) и хербициди, не трябва да се разрешава в зони, използвани за производство и/или съхранение на ВМП.“;

бв) точка 2.2 се изменя така:

„2.2. Не трябва да се допуска замърсяване на изходен материал или продукт с друг материал или продукт. Трябва да се оцени рискът от случайна кръстосано замърсяване в резултат на неконтролирана поява на прах, газове, изпарения, аерозоли, генетични материали или организми от активни субстанции, други изходни суровини и продукти в процес на производство, от остатъци по оборудването или дрехите на операторите. Степента на риска варира от естеството на замърсителя и продукта, който е замърсен. Продукти, при които кръстосаното замърсяване е най-критично, са такива, които се прилагат инжективно и които се приемат в продължение на дълъг период. Въпреки това при всички продукти замърсяването излага на риск безопасността на пациентите в зависимост от естеството и степента на замърсяването.“;

бг) създава се нова т. 2.3:

„2.3. Кръстосаното замърсяване може да се предотврати чрез мерките за проектиране на помещенията и оборудването, описани в раздел III. Това трябва да бъде подкрепено от начина, по който е проектиран и разработен самият процес, както и от прилагането на адекватни технически или организационни мерки, включително ефективни и възпроизводими процеси на почистване, с цел контролиране на риска от кръстосано замърсяване.“;

бд) създават се т. 2.4 и 2.5:

„2.4. За оценяване и контрол на рисковете от кръстосаното замърсяване на произвежданите продукти трябва да се прилага процес на управление на риска, който включва оценка на активността и токсикологична оценка. Тези оценки се извършват съгласно „Насоки за определяне на здравно обосновани експозиционни граници, които се прилагат при идентификацията на риска при производството на различни лекарствени продукти в споделени съоръжения“, публикувани в том 4, част III – документи, свързани с ДПП, от европейското законодателство за фармацевтични продукти (Eudralex). Под внимание трябва да се вземат също и фактори, като проектирането и използването на съоръженията/оборудването, потокът на персонала и материалите, микробиологичен контрол, физико-химичните характеристики на активните субстанции, характеристиките на процеса, процесите на почистване и аналитичните възможности, съотносимите с установените граници, както са определени при изпитванията на продукта. Резултатите от процеса на управление на риска за качеството трябва да бъдат основа при определянето на необходимостта и степента, до която помещенията и оборудването се посвещават за определен продукт или група продукти. Това може да включва посещаване на отделни части от оборудването, които са в контакт с продукта, или посещаване на цялото производствено съоръжение. Когато е обосновано, се приема производствените дейности да могат да бъдат обособени в ограничени самостоятелни зони за производство в рамките на цялото съоръжение, в което се произвеждат различни продукти.

2.5. Резултатите от процеса на управление на риска за качеството служат за основа при определяне на обхвата на техническите и организационните мерки, необходими за контрол на риска от кръстосано замърсяване. Това включва, но не се ограничава само до:

2.5.1. Технически мерки:

2.5.1.1. Обособени производствени съоръжения (помещения и оборудване).

2.5.1.2. Самостоятелни производствени зони с отделно производствено оборудване и отделна система за отопление, вентилация и климатизация (HVAC). Може да се наложи и изолиране на определени съоръжения от тези, които се използват в други зони.

2.5.1.3. Планирането на производствения процес и проектирането на помещенията и оборудването да са такива, че да се сведат до минимум възможностите за кръстосано замърсяване по време на работа, поддръжка и почистване.

2.5.1.4. Използване на „затворени системи“ за обработка и пренос на материали/продукти между оборудването.

2.5.1.5. Използване на физически прегради, включително изолатори, като ограничаващи замърсяването мерки.

2.5.1.6. Контролирано отстраняване на прах в близост до източника на замърсяване, например чрез локално изсмукване.

2.5.1.7. Посещаване само за определен продукт (група продукти) на оборудване, компоненти от оборудване, които са в контакт с продукта, или компоненти, които са трудни за почистване (напр. филтри), както и на инструменти за поддръжка.

2.5.1.8. Използване на технологии за еднократна употреба;

2.5.1.9. Използване на оборудване, което е проектирано да се почиства по-лесно.

2.5.1.10. Подходящо използване на въздушни шлюзове и диференциално налягане за предотвратяване на замърсяване по въздушен път в обособена зона.

2.5.1.11. Минимизиране на риска от замърсяване поради рециркулация или повторно навлизане на непречистен или недостатъчно пречистен въздух.

2.5.1.12. Използване на системи с доказана ефективност за автоматично почистване на място.

2.5.1.13. Обособяване на отделни зони за измиване, сушене и съхранение на оборудването в общите миялни помещения.

2.5.2. Организационни мерки:

2.5.2.1. Посещаване на цялото производствено съоръжение или на отделно оборудване за производство на кампанийен принцип (разделяне във времето) с последващо валидирано почистване.

2.5.2.2. Съхранение на специфичното предпазно облекло в самите зони, където се обработват продукти с висок риск от кръстосано замърсяване.

2.5.2.3. Проверката на степента на почистването след всяко кампанийно производство следва да се използва за потвърждаване на ефективността на подхода за управление на риска за качеството при продукти, за които се счита, че са високорискови.

2.5.2.4. В зависимост от риска от замърсяване да се извършва проверка на чистотата на повърхности, които не са в контакт с продукта, както и мониторинг на въздуха в производствената зона и/или прилежащите зони с оглед демонстриране на ефективността на мерките за контрол срещу въздушно замърсяване или замърсяване вследствие на механичен пренос.

2.5.2.5. Специфични мерки за боравене с отпадъци, замърсена вода от миенето и замърсено облекло.

2.5.2.6. Описване на разпиляване, инциденти или отклонения от процедурите.

2.5.2.7. Самите методи за почистване на помещенията и оборудване да не водят до риск от кръстосано замърсяване.

2.5.2.8. Водене на подробни записи на процесите по почистването за гарантиране изпълнение на почистването съобразно утвърдените процедури, както и поставяне на обозначения за хигиенния статус на оборудването и производствените зони.

2.5.2.9. Използване на общите помещения за миене на кампанийен принцип.

2.5.2.10. Надзор върху поведението на служителите по време на работа за гарантиране ефективността на обучението и съответствието с изискванията за контрол съгласно утвърдените процедури.“;

бв) досегашната т. 2.3 става т. 2.6;

бж) точки 4.1 – 4.3 се изменят така:

„4.1. Изборът, квалификацията, одобрението и поддържането на доставчиците на изходни материали, както и закупуването и приемането им трябва да бъдат документирани като част от системата по качество. Нивото на надзор трябва да бъде пропорционално на рисковете за отделните материали, като се вземат предвид произходът им, производственият процес, сложността на веригата на доставка и крайното включване на материала във ВМП. Трябва да се поддържа съответната документация, доказваща одобрението на всеки доставчик/материал. Персоналът, участващ в тези дейности, трябва да притежава актуални познания за доставчиците, веригата на доставка и съответните рискове. Когато е възможно, изходните материали трябва да се закупуват директно от производителя им.

4.2. Изискванията за качество, заложи от производителя за изходните материали, трябва да бъдат обсъдени и съгласувани с доставчиците. Съответните аспекти на производството на изходните материали, както и изискванията за контролните изпитвания, боравенето, етикетирването, опаковането и разпространението им, жалбите и процедурите за тяхното неодобряване и изтеглянето им от пазара трябва да бъдат документирани под формата на официално споразумение или спецификация по отношение на качеството.

4.3. За одобряване и поддържане на доставчиците на активни субстанции и помощни вещества се изисква следното:

4.3.1. Активни субстанции:

Трябва да има проследимост на веригата на доставка, както и да се извършва официална оценка и периодична проверка на свързаните рискове по отношение на веригата от изходните материали за производство на активни субстанции до крайните ВМП. Предприемат се мерки за намаляване на рисковете за качеството на активните субстанции.

Записите за веригата на доставка и за проследяването на всяка активна субстанция (включително изходните материали за производство на активни субстанции) трябва да бъдат налични и съхранявани от производителите/вносителите на ВМП.

На производителите и дистрибуторите на активни субстанции трябва да се провеждат одити за потвърждение, че отговарят на изискванията на съответните добри производствени и добри дистрибуторски практики. Притежателят на лиценз за производство на ВМП може да провери това съответствие или самостоятелно, или посредством орган, действащ от негово име съгласно сключен договор. Притежателят на лиценз за производство на ВМП определя необходимостта от извършване на такива одити на базата на оценка на риска.

Одитите трябва да са с подходяща продължителност и обхват, за да се гарантира, че е направена пълна и ясна оценка на добрите производствени практики, като особено внимание се обръща на потенциалното кръстосано замърсяване от други налични материали в

обекта. Докладът трябва да отразява в пълна степен извършеното и констатираното по време на одита, като всички установени несъответствия трябва да са ясно идентифицирани. Всички необходими корективни и превантивни мерки трябва да бъдат приложени.

Следващи одити се извършват през интервали, определени в процеса на управление на риска за качеството с цел да се гарантира поддържането на стандартите и използването на одобрена верига на доставки.

#### 4.3.2. Помощни вещества:

Помощните вещества и техните доставки трябва да се контролират по подходящ начин на базата на резултатите от управлението на риска за качеството.

4.3.3. При всяка доставка на изходен материал контейнерите трябва да се проверяват за цялост на опаковката, а когато се налага – включително и за печат, както и за съответствието между заявката за доставка, доставените количества и съответствието на етикетите на доставчика и одобрения производител с информацията за доставчика, налична при производителя на ВМП. Проверките при получаване на всяка доставка трябва да се документират.“;

#### бз) създават се т. 4.12 и 4.13:

„4.12. Производителите на ВМП носят отговорност за извършване на изпитвания на изходните материали съгласно методите и спецификациите, посочени в документацията за издаване на лиценз за употреба на съответните ВМП. Те могат да използват част или пълния резултат от изпитванията, проведени от одобрения производител на изходния материал, но трябва да извършат най-малко тест за идентичност на всяка партида съгласно глава трета, раздел VII.

4.13. Обосновката за възлагане на тестването на подизпълнител трябва да бъде мотивирана и документирана и да са изпълнени следните изисквания:

4.13.1. Специално внимание трябва да се обръща на контрола на разпространението (транспорт, търговия на едро, складиране и доставка) с оглед запазване качеството на изходните материали и да се гарантира, че резултатите от тестовете продължават да са валидни за доставения материал.

4.13.2. Производителят на лекарствени продукти трябва да извършва одити (самостоятелно или чрез трети страни) на обекта/ите, където се провеждат тестовете (включително вземането на проби) на изходните материали, през интервали, определени на базата на оценка на риска, с оглед осигуряването на съответствие с ДПП и със спецификациите и методите за изпитване, описани в лиценза за употреба на ВМП.

4.13.3. Сертификатът за анализ, издаден от производителя/доставчика на изходен материал, трябва да бъде подписан от определено лице, притежаващо подходящата квалификация и опит. Подписът гарантира, че всяка партида е проверена за съответствие с договорената спецификация на продукта, освен ако такива гаранции не са осигурени отделно.

4.13.4. Производителят на ВМП трябва да притежава опит в работата с производителя (доставчика) на изходния материал, включително да е извършвал оценка на предишни партии и да е получавал съответстващи резултати, преди да пристъпи към редуциране на тестовете, които сам извършва. Трябва да се вземат под внимание всички значителни промени в производствените процеси или в изпитванията.

4.13.5. През интервали, определени на базата на оценка на риска, производителят на ВМП трябва да извършва самостоятелно или чрез одобрена лаборатория по договор пълнен анализ на изходните материали за сравняване на получените резултати със сертификата за анализа от производителя или доставчика на изходния материал с оглед гарантиране надеждността на одобрения производител/доставчик. Ако при анализи се установи несъответствие, трябва да се проведе разследване и да се вземат съответни мерки. Докато тези мерки не бъдат изпълнени, сертификатът за анализ от производителя или доставчика на изходния материал не може да бъде приеман.“;

#### би) създава се т. 9.6:

„9.6. Производителят на ВМП трябва да докладва на притежателя на лиценза за употреба на ВМП за всички обстоятелства, свързани с производствените дейности, които могат да доведат до непредвидени ограничения в доставките на даден продукт. Това трябва да се извършва своевременно, за да се даде възможност на притежателя на лиценза за употреба да информира регулаторните органи за тези ограничения.“;

#### в) в раздел VI „Контрол на качеството“ се създава т. 7:

##### 7. Технически трансфер на методите за изпитване.

7.1. Преди трансфер на метод за изпитване трансфериращата страна трябва да потвърди, че методът за изпитване е в съответствие с посоченото в документацията за издаване на лиценза за употреба на ВМП или в друга утвърдена техническа документация. Първоначалното валидиране на метода за изпитване трябва да бъде проверено, за да се гарантира съответствието на проведеното валидиране с актуалните насоки, публикувани от Международната организация за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на ветеринарни лекарствени продукти (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)). Извършва се документиран критичен анализ, за да се установи дали е необходимо да бъде проведено допълнително валидиране преди започване на процеса на технически трансфер.

7.2. Трансферът на методите за изпитване от една лаборатория (трансферираща лаборатория) в друга (получаваща лаборатория) трябва да бъде описан в подробен протокол.

7.3. Протоколът за трансфер трябва да включва най-малко следните параметри:

7.3.1. Описание на изпитването, което трябва да бъде извършено, и съответния/те метод/и за изпитване, които са обект на трансфера;

7.3.2. Посочване на изискванията при необходимост от допълнително обучение.

7.3.3. Описание на стандартите и пробите, които трябва да се изследват.

7.3.4. Посочване на условията за транспортиране и съхранение на подлежащите на изпитване продукти/материали.

7.3.5. Критерии за приемане, които трябва да се основават на актуалните данни от валидирането на методите за изпитване и да са в съответствие с насоките, публикувани от VICH.

7.4. Всички отклонения от протокола се проучват преди приключване на процеса на технически трансфер. Докладът от извършен технически трансфер трябва да включва сравнителни резултати от трансферния процес, както и данни за допълнително ревалидиране на метод за изпитване, когато това е необходимо.

7.5. При трансфер на някои специфични методи за изпитване (напр. спектроскопия в близката инфрачервена област) следва да се вземат предвид насоките, публикувани и в други европейски ръководства.“

2. В глава трета „Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти“ се правят следните изменения и допълнения:

#### а) раздел XIII „Квалификация и валидиране“ се изменя така:

##### „Принципи

Настоящият раздел описва принципите за квалификация и валидиране, които са приложими към помещенията, оборудването, съоръженията и процесите, използвани при производството на ВМП, и може също да се ползва като допълнителни насоки за активните субстанции, без да въвежда допълнителни изисквания към глава трета. Изискване на добрата производствена практика (ДПП) е производителите да контролират критичните аспекти на различните операции чрез извършване на квалификация и валидиране през целия жизнен цикъл на продукта и процеса. Всички планирани промени в съоръжения, оборудване, помещения и процеси, които могат да повлияят на качеството на продукта, се документират и се оценява въздействието им върху валидационния статус или стратегията за контрол. Компютризираните системи, използвани при производството на ВМП, се валидират в съответствие с изискванията на глава трета, раздел X.

Съответните концепции и насоки, публикувани от Международната организация за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на лекарствени продукти (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Medicinal Products (ICH)) в документите Q8, Q9, Q10 и Q11, също следва да се вземат под внимание.

##### Общи положения

През целия жизнен цикъл на даден ВМП следва да се прилага подход за управление на риска за качеството. Като част от системата за управление на риска за качеството решенията относно обхвата и степента за извършване на квалификация и валидиране трябва да се базират на обосновава и документирана оценка на риска на помещенията, оборудването, съоръженията и процесите. Ретроспективното валидиране вече не се счита за приемлив подход.

Данните в подкрепа на квалификацията и/или валидирането, които са получени от източници, различни от собствените програми на производителя, могат да се използват, при условие че този подход е обосновава и е налице достатъчна гаранция, че по време на придобиването на тези данни е упражняван контрол.

1. Организиране и планиране на дейностите по квалификация и валидиране.

1.1. Всички дейности по квалификация и валидиране се планират, като се взема предвид жизненият цикъл на помещенията, оборудването, съоръженията, процесите и продуктите.

1.2. Квалификация и валидиране се извършват само от подходящ обучен персонал, който спазва утвърдени процедури.

1.3. Персоналът, участващ в квалификация и валидиране, трябва да докладва за извършените от него дейности на лица, определени съгласно фармацевтичната система по качество на производителя, като тези лица може да не са ръководителите на управление на качеството и/или осигуряване на качеството. Въпреки това през целия цикъл на квалификация и валидиране трябва да има подходящ надзор върху качеството.

1.4. Ключовите елементи от програмата за квалификация и валидиране в обекта следва да бъдат ясно дефинирани и документираны в общ план за валидиране (ОПВ) или еквивалентен документ.

1.5. Общият план за валидиране или еквивалентният на него документ трябва да определя системата за валидиране и да включва или да препраща към най-малко следната информация:

- 1.5.1. Политика за квалификация и валидиране.
- 1.5.2. Организационна структура, включително ролите и отговорностите за дейностите по квалификация и валидиране.
- 1.5.3. Кратко описание на съоръженията, оборудването, системите, процесите в обекта и техния квалификационен и валидационен статус.
- 1.5.4. Контрол на промените и управление на отклоненията при квалификация и валидиране.
- 1.5.5. Ръководство за разработване на критерии за приемане.
- 1.5.6. Позовавания на съществуващи документи.
- 1.5.7. Стратегиата за квалификация и валидиране, включително реквалификация/ревалидиране, когато е приложимо.
- 1.6. При големи и сложни проекти планирането е от ключово значение и в тези случаи се предпочитат отделни валидационни планове с цел по-голяма яснота.

1.7. При квалификационните и валидационните дейности следва да се прилага подход за управление на риска за качеството. Във връзка с извършени промени по време на фазата на разработване на проекта или по време на комерсиалното производство на продуктите оценките на риска се повтарят при необходимост. Начинът, по който оценките на риска се използват в подкрепа на дейностите по квалификация и валидиране, трябва ясно да бъде документиран.

1.8. Дейностите по квалификация и валидиране трябва да включват подходящи проверки, за да се гарантира целостта на всички получени данни.

2. Документация, включително ОПВ.

2.1. Добрите практики за документиране са важни за управлението на данните през целия жизнен цикъл на продукта.

2.2. Всички документи, генерирани по време на квалификацията и валидирането, трябва да бъдат одобрени и утвърдени от определен персонал в съответствие с фармацевтичната система по качество.

2.3. Взаимовръзката между документите в комплексни проекти за валидиране трябва да бъде ясно дефинирана.

2.4. Протоколите за валидиране се изготвят в съответствие с определените критични системи, свойства, параметри и критерии за приемане.

2.5. Квалификационните документи при необходимост могат да се съчетават, напр. инсталационна квалификация (ИК) и операционна квалификация (ОК).

2.6. Когато протоколите за валидиране и друга документация се предоставят от изпълнителя на валидационните дейности по договор, определен персонал от производствения обект трябва преди одобряването им да потвърди тяхната пригодност и спазването на вътрешните процедури. Тези протоколи може да бъдат придружени и от допълнителна документация/протоколи от изпитвания преди въвеждането им в приложение.

2.7. Всички значителни промени в одобрен протокол по време на изпълнение, напр. критерии за приемане, работни параметри и др., трябва да бъдат документираны като отклонение и научно обосновани.

2.8. Резултатите, които не отговарят на предварително определените критерии за приемане, се регистрират като отклонение и се проучват подробно в съответствие с утвърдени процедури. Потенциалното им влияние върху валидирането се обсъжда в доклада за валидиране.

2.9. Прегледът и заключенията от валидирането се докладват и получените резултати се обобщават и сравняват с критериите за приемане. Последващи промени в критериите за приемане трябва да бъдат научно обосновани и се изготвя окончателна препоръка в съответствие с резултата от валидирането.

2.10. Пристъпването към следващия етап в процеса на валидиране се разрешава от определен персонал или с одобряване на доклада за валидиране, или с отделен документ. Може да се предостави условно одобрение за пристъпване към следващия етап от валидирането, когато определени критерии за приемане не са напълно изпълнени или възникнало отклонение не е приключено, но е налице документирана оценка, че това няма да доведе до значимо въздействие върху следващата дейност.

3. Етапи на квалификация на помещенията, оборудване, съоръжения и системи.

3.1. При извършване на дейностите по квалификация трябва да се вземат предвид всички етапи от първоначалното изготвяне на спецификацията на изискванията на потребителя до приключване на използването на дадено помещение, оборудване, съоръжение или система. Основните елементи, както и някои възможни критерии (макар че това зависи от индивидуалните особености на проекта и може да има различия), които могат да бъдат включени във всеки етап, са:

3.2. Спецификация на изискванията на потребителя (СИП).

Спецификацията на помещенията, оборудването, съоръженията или системите се определя в СИП и/или функционална спецификация. Основните изисквания за качеството се залагат на този етап и рисковете във връзка с ДПП трябва да се намалят до приемливо ниво. СИП следва да бъде отправна точка през целия цикъл на валидиране.

3.3. Квалификация на дизайна (КД).

При този елемент от квалификацията на помещенията, оборудването, съоръженията или системите се доказва и документира съответствието на проекта с ДПП. Изискванията, заложи в СИП, се проверяват и потвърждават по време на квалификация на дизайна.

3.4. Изпитване за приемане при доставчика (ИПД)/Изпитване за приемане на място (ИПМ). При необходимост (особено ако включва нова или сложна технология) дадено оборудване може да се оцени от неговия производител преди доставката му.

3.5. Преди монтажа на оборудването при необходимост неговият доставчик трябва да потвърди съответствието му със СИП/функционалната спецификация.

3.6. Когато е обосновано, може да се провери документацията и да се извършат някои тестове във връзка с ИПМ или на друг етап, без да е необходимо да се повтарят на място в производствения обект, където оборудването е доставено и са извършени ИК и ОК. Това се допуска, ако може да се докаже, че функционалността на оборудването не е засегната при транспортирането и монтажа.

3.7. Изпитването за приемане при доставчика може да се допълни от извършване на ИПМ след получаване на оборудването в производствения обект.

3.8. Инсталационна квалификация (ИК). Инсталационната квалификация се извършва на оборудване, помещения, съоръжения и системи.

3.9. Инсталационната квалификация включва, без да се ограничава до:

3.9.1. Проверка на правилното монтиране на компоненти, измервателна апаратура, оборудване, тръбопроводи и други елементи спрямо инженерните чертежи и спецификации.

3.9.2. Проверка за правилно монтиране спрямо предварително определени критерии.

3.9.3. Събиране и съпоставяне на функционалните и работните инструкции на доставчика и изискванията за поддръжка.

3.9.4. Калибриране на измервателната апаратура.

3.9.5. Проверка на използваните конструктивни материали.

3.10. Операционна квалификация (ОК). Операционната квалификация обикновено следва ИК, но в зависимост от сложността на оборудването може да се извършат едновременно.

3.11. Операционната квалификация включва, без да се ограничава до:

3.11.1. Изпитвания, разработени на основата на познанието на процесите, системите и оборудването, за да се гарантира, че системата функционира, както е проектирана.

3.11.2. Изпитвания за проверка на горните и долните работни граници и/или в условия на „най-лош случай“.

3.12. Успешното приключване на ОК позволява завършването на стандартните оперативни процедури за работа и почистване, обучението на операторите и изискванията за превантивна поддръжка.

3.13. Квалификация на поведението (КП). Квалификацията на поведението обикновено следва успешно приключилите ИК и ОК. В някои случаи е необходимо КП да се извърши едновременно с ОК или с валидирането на процеса.

3.14. Квалификацията на поведението включва, без да се ограничава до:

3.14.1. Изпитвания, при които се използват материали за производство, квалифицирани заместители или симулиран продукт с доказано равностойно поведение при нормални условия на работа и най-лош случай за размер на партида. Честотата на вземане на проби за контрол на процеса трябва да бъде обоснована.

3.4.2. Изпитванията следва да обхващат целия работен диапазон на процеса, освен ако не е налично документирано доказателство от етапите на разработване, което определя точно работния диапазон.

4. Реквалификация.

4.1. Помещенията, оборудването, съоръженията и системите трябва да се оценяват с подходяща честота, за да се потвърди статусът им на контрол.

4.2. Когато е необходимо ревалидиране и такова се извършва през определен период, срокът трябва да бъде обоснован и да са определени критериите за оценка. Оценява се и възможността за настъпване на малки промени с течение на времето.

5. Валидиране на процес.

Общи положения

5.1. Изискванията и принципите за валидиране на процес се прилагат при производството на всички лекарствени форми. Те обхващат първоначалното валидиране на нови процеси, последващото валидиране на модифицирани процеси, производствен трансфер и текущия контрол на процеса. За успешно валидиране се изисква процесът на разработване на продукта да е бил последователен и ясен.

5.2. При валидиране на процес е необходимо да се вземат под внимание и публикуваните от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) текущи насоки за валидиране на процес.

5.2.1. Текущите насоки за валидиране на процес предоставят информация и данни, които обикновено се включват в документацията за издаване на лиценз за употреба на лекарствен продукт. Въпреки това изискванията на ДПП за валидиране са приложими през целия жизнен цикъл на процеса.

5.2.2. Този подход осигурява връзка между разработването на продукта и развитието на производствения процес и осигурява валидирането и статуса на контрол над процесите по време на рутинното търговско производство на продукта.

5.3. Производствените процеси могат да бъдат разработени чрез традиционен подход или чрез подход на продължаваща проверка. И в двата случая процесите трябва да бъдат доказано ясни и да гарантират постоянно качество на продукта преди пускането му на пазара. Производствените процеси с традиционния подход подлежат на проспективно валидиране съгласно предварителна програма, когато това е възможно, преди сертифицирането на продукта. Ретроспективното валидиране не е приемлив подход.

5.4. Валидирането на процесите за нови продукти трябва да обхваща всяка предлагана концентрация и място на производство. Групиране при валидиране на нови продукти се допуска за добре познати процеси, включително от етапа на разработване, в съчетание с подходяща програма за текущ контрол.

5.5. При валидиране на процеси за продукти, производството на които се трансферира от един обект в друг или в рамките на един обект, броят на валидационните партии може да се намали чрез използването на подхода на групиране. В този случай се изисква да бъде на разположение цялата първоначална документация от валидирането на процесите, свързани с тези продукти. Когато е обосновано, използването на подхода на групиране е приложимо и при валидиране на процеси, свързани с нови концентрации, размери/видове опаковки и размери на партидите.

5.6. При трансфериране на утвърдени продукти от един производствен обект в друг производственият процес и контролът трябва да отговарят на лиценза за употреба и на актуалните стандарти за издаване на лиценз за употреба за такива продукти. Ако е необходимо, се извършват промени в лицензите за употреба на продуктите.

5.7. При валидиране на процесите трябва да се установи дали всички качествени характеристики и параметри на технологичните процеси могат да бъдат постоянно поддържани. Начинът, по който дадени параметри на процеса и качествени характеристики са определени като критични или некритични, ясно се документира, като се отчетат и резултатите от извършената оценка на риска.

5.8. Обикновено размерът на партидите, произведени с цел валидиране на процес, съпада с размера на планираните търговски партии, а използването на различен размер на партида следва да бъде обосновано.

5.9. Помещенията, оборудването, съоръженията и системите, използвани при валидиране на процес, трябва да са квалифицирани. Методите за изпитване трябва да са валидирани за предназначението им.

5.10. За всички продукти, независимо от използвания подход за валидиране, документацията от развойните проучвания или от други източници трябва да бъде достъпна в производствения обект, освен ако не е обосновано друго, и да служат за основа за дейностите по валидиране.

5.11. В процеса на валидиране може да се включва персонал от производството, от развойната дейност или от друг обект. Валидационните партии следва да се произвеждат само от обучен персонал в съответствие с ДПП и при използване на одобрена документация. Очаква се производственият персонал да участва в производството на тези партии, за да се повишат познанията за продукта.

5.12. Преди производството на валидационни партии се извършва квалификация на доставчиците на критичните изходни и опаковъчни материали, в противен случай се представя обосновка съгласно принципите за управление на риска за качеството.

5.13. Когато е извършвана обосновка на пространствения дизайн или са използвани математически модели за потвърждение на стратегията за контрол на процесите, документацията за тях трябва да е на разположение в обекта.

5.14. Предварително се определят условията, при които валидационни партии могат да се пускат на пазара. Тези партии трябва да са произведени съгласно ДПП, да отговарят напълно на критериите за приемане при валидиране или при подход за текущ контрол на процеса (ако се прилага), както и на лиценза за употреба на ВМП (ако има издаден такъв).

5.15. Съпътстващо валидиране. При извънредни обстоятелства, при доказана полза за пациентите, е допустимо програмата за валидиране да не се изпълни преди започване на рутинното производство, а да се приложи подход на съпътстващо валидиране. Решението за провеждане на съпътстващо валидиране трябва да бъде обосновано, документирано в ОПВ и одобрено от съответния персонал.

5.16. Когато се възприеме подход за съпътстващо валидиране, трябва да има достатъчно данни в подкрепа на заключението, че всички произведени партии имат едни и същи характеристики и отговарят на определените критерии за приемане. Резултатите и заключението се документират и се предоставят на квалифицираното лице преди сертифицирането на партидата.

5.17. Традиционен подход за валидиране на процес. При традиционния подход определен брой партии краен продукт се произвеждат при рутинни условия, за да се потвърди възпроизводимостта.

5.18. Броят на произведените партии и на взетите проби трябва да се основава на принципите за управление на риска за качеството, да позволява да се установят нормалните граници на отклонение и тенденция и да предоставя достатъчно данни за оценка. Всеки производител трябва да определи и обоснове броя на партидите, необходими за доказване с висока степен на сигурност, че технологичните процеси са в състояние да осигурят постоянно качество на продукта.

5.19. Приема се, че най-малко три последователно произведени партии при рутинни условия са необходими за валидиране на процес. Броят на валидационните партии може да бъде и друг, обосновано на базата на това, дали се прилагат стандартни методи за производство и дали подобни продукти или процеси вече са внедрени в обекта. Първоначалното валидиране с три партии може да се наложи да бъде допълнено с още данни, получени при производството на следващите партии, като част от подхода за текущ контрол на процеса.

5.20. Съставя се протокол за валидиране, в който са определени критичните параметри на процеса (КПП), критичните качествени характеристики (ККХ) и съответните критерии за приемане, основани на данните, получени по време на разработването, или на други документиранни данни за процеса.

5.21. Протоколите за валидиране включват най-малко следното:

5.21.1. Кратко описание на процеса и препратка към съответното основно партидно досие.

5.21.2. Длъжности и отговорности на лицата, участващи във валидирането.

5.21.3. Посочване на ККХ, които трябва да се проверяват.

5.21.4. Посочване на КПП и границите им.

5.21.5. Посочване на други (некритични) характеристики и параметри, които трябва да се проверяват или проследяват по време на валидирането, както и причините за тяхното включване.

5.21.6. Изброяване на оборудването/съоръженията (включително за измерване/наблюдение/отчитане) и посочване на статуса им на калибриране.

5.21.7. Посочване на аналитичните методи, а когато е необходимо – и данни за тяхното валидиране.

5.21.8. Контролните изпитвания по време на процеса със съответните критерии за приемане, както и причините за извършване на тези изпитвания.

5.21.9. Допълнителни изпитвания, които следва да се проведат спрямо критериите за приемане.

5.21.10. Обоснован план за вземане на проби.

5.21.11. Метод за отчитане и оценка на резултатите.

5.21.12. Процес на освобождаване и сертифициране на партидите (ако е приложимо).

5.22. Текущ контрол на процеса. При продукти, разработени с подход на заложено в проекта качество, за които по време на разработването е установено, че предложената стратегия за контрол гарантира с висока степен на сигурност качеството на продукта, може да се използва подходът за текущ контрол на процеса като алтернатива на традиционното валидиране.

5.23. Методът, по който се контролира процесът, трябва да бъде ясно определен. Трябва да е разработена научно обоснована стратегия за контрол на необходимите характеристики на изходните материали, на критичните качествени характеристики и критичните параметри на процеса, за да се гарантира създаването на продукта. Извършва се редовна оценка на стратегията за контрол. Могат да се използват като инструменти процесно-аналитичните технологии и мултивариантният статистически контрол. Всеки производител трябва да определи и обоснове броя на партидите, необходими за доказване с висока степен на сигурност, че процесите са в състояние да осигурят постоянно качество на продукта.

5.24. Общите принципи, посочени в т. 5.1 – 5.14, са приложими и за текущ контрол на процеса.

5.25. Комбиниран подход. Може да се използва съчетание от традиционния подход за валидиране и текущ контрол на процеса, когато са налице значителни познания и разбиране за продукта и процеса, придобити от производствения опит и предишните данни за

партидите.

5.26. Този подход може да се използва също и при валидиране след извършени промени или по време на текущо валидиране, въпреки че първоначално е бил приложен традиционен подход.

5.27. Текущ контрол на процеса (текущо валидиране) по време на жизнения цикъл.

Точки 5.27 – 5.31 се прилагат и за трите посочени по-горе подхода за валидиране на процес – традиционен, текущ и смесен.

5.28. Производителите трябва да следят за качеството на продукта, за да се гарантира статусът на контрол през целия жизнен цикъл на продукта, с оценяване на съответните тенденции в процеса.

5.29. Степента и честотата на текущото валидиране трябва да се преразглеждат периодично. Във всеки един момент от жизнения цикъл на продукта може да се извършат промени в изискванията, съобразени с актуалното разбиране за процеса и изпълнението му.

5.30. Текущо валидиране на процеса се провежда съгласно одобрен протокол или еквивалентен документ и се изготвя доклад за получените резултати. При необходимост се използват статистически методи с цел подкрепа на заключенията по отношение на променливите данни и гарантирането на статуса на контрол.

5.31. Текущото валидиране трябва да се прилага през целия жизнен цикъл на продукта, за да се потвърждава неговият валидационен статус, както е документиран в прегледа на качеството на продукта. Настъпилите с течение на времето промени също се вземат под внимание, за да се оцени необходимостта от допълнителни действия, например увеличаване на пробовземанията.

6. Верификация на транспорта.

6.1. Крайните ВМП, междинните продукти и пробите се транспортират от производствените обекти в съответствие с условията, посочени в лиценза за употреба, одобрения етикет, спецификацията на продукта или други указания на производителя.

6.2. Приема се, че верификацията на транспорта може да бъде трудно осъществена поради променливите фактори, влияещи върху него, но най-малко транспортните маршрути трябва да бъдат ясно определени. Вземат се под внимание сезонните промени, както и други влияещи фактори.

6.3. Извършва се оценка на риска относно влиянието на други променливи фактори в процеса на транспортиране, различни от тези, които са обект на непрекъснат контрол или наблюдение, като например забавяния по време на транспортирането, повреда на устройствата за мониторинг, необходимост от доливане на течен азот, чувствителност на продукта и др.

6.4. Заради променливите условия при транспортиране трябва да се извършва постоянно наблюдение и отчитане на критичните условия на средата, на които продуктът може да бъде подложен, освен ако не е обосновано друго.

7. Валидиране на опаковката.

7.1. Промените в параметрите на оборудването, особено при първичното опаковане, могат да имат значително въздействие върху целостта и пригодността на опаковката, напр. блистери, сашета и стерилни компоненти, по тази причина оборудването за първично и вторично опаковане на крайни и насипни продукти трябва да е квалифицирано.

7.2. Квалификацията на оборудването, използвано за първично опаковане, се извършва при минималните и максималните функционални граници, определени за критичните параметри на процеса, като температура, скорост на машината, налягане при запечатване и др.

8. Квалификация на съоръжения.

8.1. Качеството на парата, водата, въздуха, други газове и т.н. следва да се потвърди след монтажа, като се спазват стъпките за квалификация, описани в т. 3.

8.2. Времето за извършване и степента на квалификацията трябва да са съобразени с евентуалните сезонни промени и предназначението на съоръжението.

8.3. Когато е налице пряк контакт с продукта (напр. системи за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) или при непряк контакт (напр. чрез теплообменници), се извършва оценка на риска с цел намаляване на потенциалните неблагоприятни въздействия върху продукта.

9. Валидиране на методите на изпитване.

9.1. Когато е необходимо, аналитичните методи на изпитване, използвани при квалификация, валидиране на процеси или почистване, трябва да се валидират с подходящи граници на откриване и количествено определяне съгласно изискванията на глава първа, раздел 6.

9.2. Когато се извършва микробиологично изпитване на продукта, методът се валидира, за да се гарантира, че продуктът не влияе на възстановяването на микроорганизмите.

9.3. Когато се извършва микробиологично тестване на повърхности в чисти помещения, методът на изпитване се валидира, за да се гарантира, че хигиенизиращите средства не влияят на възстановяването на микроорганизмите.

10. Валидиране на почистването.

10.1. Почистването се валидира, за да се потвърди ефективността на процедурите за почистване на всички части от оборудване, които имат контакт с продукта. Симулиращи средства могат да се използват след подходяща научна обосновка. Когато сходни видове оборудване се групират, е необходима обосновка за избора на конкретното оборудване, за което ще се извърши валидиране на почистването.

10.2. Визуалната проверка на чистотата е важна част от критериите за приемане при валидиране на почистването, но не се допуска този критерий да се използва самостоятелно. Неколкократните почиствания с последващи тестове до постигането на приемливи резултати не се счита за приемлив подход.

10.3. Програмата за валидиране на почистването може да изисква допълнително време, като за някои продукти (напр. лекарствени продукти в процес на разработване) може да е необходима проверка на почистването след всяка партида. Трябва да са налични достатъчно данни от проверките на почистването в подкрепа на заключението, че оборудването е чисто и годно за следваща употреба.

10.4. Валидирането трябва да е съобразено с нивото на автоматизация на процеса на почистване. Когато се използва автоматичен процес, трябва да се валидира нормалният функционален диапазон на съоръженията и оборудването.

10.5. За всички процеси на почистване се извършва оценка за определяне на променливите фактори, които влияят на ефективността и изпълнението на почистването, напр. оператори, детайлност на описаното в процедурите, като време на изплакване и т.н. Ако са идентифицирани променливи фактори, валидирането на почистването трябва да се основава на подхода за най-лош случай.

10.6. Границите за пренасяне на остатъци от продукт трябва да се основават на токсикологична оценка съгласно глава първа, раздел V. Обосновката на избраните граници се документира в оценка на риска, която включва всички подкрепящи данни. Установяват се граници за отстраняването на използваните почистващи препарати. Критериите за приемане трябва да са съобразени с потенциалния кумулативен ефект от множеството елементи на оборудването.

10.6.1. Терапевтичните макромолекули и пептиди се разграждат и денатурират при много високо или много ниско рН и/или топлина, като по този начин стават фармакологично неактивни. Токсикологична оценка може да не е необходимо да се прилага в тези случаи.

10.6.2. Ако не е възможно да се провеждат тестове за специфични остатъчни продукти, могат да бъдат изследвани други представителни параметри, напр. общ органичен въглерод (ООВ) и проводимост.

10.7. Рискът от замърсяване с микроби и ендотоксини трябва да се вземе предвид при изготвянето на протоколи за валидиране на почистването.

10.8. Трябва да се вземе предвид влиянието на времето между производство и почистване и между почистване и следваща употреба на оборудването, за да се определят времената за максимален престой на непочистено и почищено оборудване.

10.9. При кампанияно производство оценката на почистването след приключване на производството се основава на най-продължителната кампанияна серия (измерена във време и/или брой партиди) и тя е основа за валидиране на почистването.

10.10. Когато се използва подходът на най-лош случай като модел за валидиране на почистването, трябва да се представи научна обосновка за избора на продукта в най-лошия случай и се оценява влиянието на новите продукти на обекта. Критериите за определяне на най-лош случай може да включват разтворимост, възможност за почистване, токсичност и активност.

10.11. Протоколите от одобряване на почистването следва да посочват или да дават препратка за местата, от които се вземат проби, обосновката за избора на тези места, както и да определят критериите за приемане.

10.12. Вземането на проби се извършва с натривка и/или смив, или по друг начин в зависимост от естеството на производственото оборудване. Материалите и методът за вземане на проби не трябва да влияят на резултата. Трябва да се докаже, че е възможно възстановяване на търсеното вещество от пробите от всички материали в контакт с продукта и при всички използвани методи за вземане на проби.

10.13. Процедурата за почистване трябва да се изпълни подходящ брой пъти съгласно оценка на риска и получените резултати трябва отговарят на критериите за приемане, за да се докаже, че методът на почистване е валидиран.

10.14. Когато процесът на почистване е неефективен или неподходящ за дадено оборудване, трябва да се използва посветено оборудване или да се предприемат други подходящи мерки за всеки продукт, както е посочено в глава първа, раздели III и V.

10.15. Когато се извършва ръчно почистване на оборудване, от особено значение е ефективността на ръчното почистване да се проверява през определени интервали.

11. Контрол на промените.

11.1. Контролът на промените е важна част от фармацевтичната система за качество.

11.2. Необходимо е наличието на писмени процедури, описващи действията, които се предприемат, ако се предложи планирана промяна в изходен материал, продуктов компонент, процес, оборудване, сгради, продуктова гама, метод на производство или изпитване, размер на партидата, пространствен дизайн или всяка друга промяна по време на жизнения цикъл на продукта, която може да повлияе на качеството или възпроизводимостта на продукта.

11.3. Когато е използван подходът на пространствен дизайн, въздействието на евентуалните промени върху пространствения дизайн трябва да се разглеждат спрямо представените данни в регистрационната документация на продукта и се оценява необходимостта от предприемане на регулаторни действия.

11.4. Управлението на риска за качеството се използва за оценка на планираните промени, за да се определи потенциалното им въздействие върху качеството на продуктите, фармацевтичната система за качество, документацията, одобряването на технологичните дейности, регулаторния статус, калибрирането, поддръжката и др., за да се избегнат непредвидени неблагоприятни последици, както и за да се планират необходимите дейности по ревалификация, валидиране на процес и верификация.

11.5. Промените следва да бъдат разрешени и одобрени от определени лица в съответствие с фармацевтичната система за качество.

11.6. Трябва да се прегледат доказателствените данни, напр. копия на документи, за да се потвърди, че потенциалното въздействие на дадена промяна е оценено преди окончателното ѝ одобряване.

11.7. Когато е необходимо, след въвеждане на промяна нейната ефективност трябва да се оцени, за да се потвърди успешното ѝ прилагане.”;

b) раздел XIV „Сертифициране от квалифицираното лице и освобождаване на партиди ветеринарномедицински продукти“ се изменя така:

#### „Раздел XIV

#### Сертифициране от квалифицираното лице и освобождаване на партиди ветеринарномедицински продукти

##### Обхват

Този раздел съдържа указания за сертифициране от квалифицираното лице и освобождаването за продажба в Европейския съюз на партида ВМП, лицензиран за употреба, или партида ВМП, произведена за изнасяне.

Основните изисквания за освобождаване на партидите от даден ВМП се определят от неговия лиценз за употреба.

##### 1. Общи положения.

1.1. Крайната отговорност за ВМП през целия му жизнен цикъл за неговата безопасност, качество и ефикасност се носи от притежателя на лиценза за употреба.

Отговорност на квалифицираното лице е да гарантира, че всяка отделна партида се произвежда и проверява в съответствие с действащото законодателство в държавата членка, в която се извършва сертифицирането, в съответствие с изискванията на лиценза за употреба и Добрата производствена практика.

1.2. Процесът на освобождаване за продажба на партидите се състои от:

a) проверка на производството и изпитването на партидата в съответствие с процедурите, определени за освобождаване на партида;

b) сертифицирането на партида краен ВМП от квалифицираното лице означава, че партидата е произведена и окачествена в съответствие с изискванията на лиценза за употреба и изискванията за ДПП;

в) при предаването на партида краен продукт в склад с наличности, освободени за продажба и/или за изнасяне, трябва да се вземе предвид сертифицирането от квалифицираното лице; ако прехвърлянето се извършва на място, различно от мястото на сертифициране, условията за тази дейност трябва да бъдат документирани и определени в писмено споразумение между страните.

1.3. Целта на контрола при освобождаване на партидите е:

a) да се удостовери и гарантира, че партидата е произведена и контролирана в съответствие с изискванията на лиценза за употреба;

b) да се удостовери и гарантира, че партидата е произведена и контролирана съгласно изискванията за ДПП;

в) да се гарантира, че всички законови разпоредби са изпълнени;

г) да се установи наличието на условия за бързо идентифициране на квалифицираните лица, участвали в сертифицирането или потвърждаването (информацията, необходима за потвърждаването, когато отговорностите на квалифицираното лице за партидата се прехвърлят между обекти, е представена в т. 5.4), и проследяване на съответната документация, в случай че е необходимо да се проучи даден дефект по отношение на качеството или да се изтегли определена партида от пазара.

2. Процес на сертифициране.

2.1. Всяка партида краен продукт трябва да бъде сертифицирана от квалифицирано лице, установено на територията на ЕС, преди да бъде освободена за продажба или доставка в ЕС или за износ. Сертифицирането може да се извършва само от квалифицирано лице на производителя и/или вносителя, посочено в лиценза за употреба.

2.2. Всяко квалифицирано лице, участващо в сертифицирането или потвърждаването на партида, трябва да притежава задълбочени познания за дейностите, за които носи отговорност. Квалифицираните лица трябва да могат да докажат своето непрекъснато обучение по отношение на типа продукти, производствените процеси, техническите постижения и промените в изискванията за ДПП.

2.3. Възможно е няколко обекта да участват в различните етапи на производство, внасяне, изпитване и съхранение на партидата, преди тя да бъде сертифицирана. Независимо от броя на включените обекти квалифицираното лице, сертифициращо крайния продукт, трябва да гарантира, че са извършени всички необходими дейности съгласно приетите системи за качество на фармацевтичните продукти, за да се осигури съответствието на партидата с изискванията за ДПП, лиценза за употреба и всички други нормативни разпоредби в държавата членка, в която се извършва сертифицирането.

2.4. За производствените дейности, извършвани в обекти на територията на ЕС, всеки производител трябва да разполага с поне едно квалифицирано лице.

2.4.1. Когато даден обект изпълнява само частични производствени операции във връзка с партидата, квалифицираното лице в този обект трябва най-малко да потвърди, че операциите, извършени в обекта, са в съответствие с изискванията за ДПП и условията на писменото споразумение, описващо операциите, за които обектът отговаря. Ако квалифицираното лице е отговорно за потвърждаване съответствието на тези производствени дейности с лиценза за употреба, трябва да има достъп до необходимата информация от лиценза за употреба.

2.4.2. Квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен продукт, може да поеме пълна отговорност за всички етапи от производството на партидата или отговорността може да бъде споделена с други квалифицирани лица, потвърдили определени етапи от производството и контрола на партидата. Това може да са квалифицирани лица, които работят за същия притежател на лиценз за производство, или квалифицирани лица, които работят за друг притежател на лиценз за производство.

2.4.3. Всяка споделена отговорност между квалифицираните лица по отношение на съответствието на партидата трябва да бъде посочена в документ, официално одобрен от всички страни. В този документ трябва подробно да се разпише отговорността за оценка на въздействието на всяко отклонение, свързано със съответствието на партидата с ДПП и лиценза за употреба.

2.5. За лекарствени продукти, произведени извън територията на ЕС, физическият внос и сертифицирането са последните етапи на производство, които предхождат освобождаването на партидата за продажба.

2.5.1. Процесът на сертифициране се прилага за всички лекарствени продукти, предназначени за пазарите на ЕС или за износ, независимо от сложността на веригата за доставки и местоположението на участващите производствени обекти.

2.5.2. В съответствие с принципите, описани в т. 2.4, квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен лекарствен продукт, може да вземе под внимание потвърждението от квалифицирано лице и да сподели определени отговорности с други квалифицирани лица по отношение на някои операции от производството и внасянето, които се извършват в други обекти на територията на ЕС и от други притежатели на лицензи за производство, посочени в съответния лиценз за употреба.

2.5.3. Преди сертифицирането на партидата квалифицираното лице трябва да вземе под внимание условията за съхранение и транспортиране на партидата ВМП и на пробата, ако са изпратени поотделно.

2.5.4. Отговорност на квалифицираното лице, което сертифицира партида краен продукт, е да гарантира, че всяка партида на краен ВМП е произведена в съответствие с ДПП и лиценза за употреба. Ако няма споразумение за взаимно признаване или друго подобно споразумение между ЕС и държавата износител, квалифицираното лице също така гарантира, че партидата краен ВМП се подлага в държава членка на пълен качествен анализ, количествен анализ поне на всички активни субстанции, както и всички други изпитвания или проверки, необходими да гарантират, че качеството на ВМП съответства на изискванията на лиценза за употреба.

2.5.5. Пробите от внесен продукт трябва да са представителни за цялата партида. Пробите могат да се вземат след пристигане на партидата в ЕС или на мястото на производствения обект в третата страна в съответствие с технически обоснован подход, документиран в рамките на системата за качество на производителя. Отговорностите по отношение на вземането на проби трябва да са определени в писмено споразумение между обектите. Всички проби, взети извън територията на ЕС, трябва да се изпращат при същите условия на транспортиране, както и партидата, която представляват.

2.5.6. Когато вземането на проби се извършва в обекта на производство в трета страна, техническата обосновка трябва да включва установен процес за управление на качеството на риска, за да се идентифицират и управляват всички рискове, свързани с този подход. Това трябва да бъде документирано и да включва най-малко следните елементи:

а) одит на производствената дейност, включително на дейностите по вземане на проби в обекта в третата страна, и оценка на последващото транспортиране както на партидата, така и на пробите, за да се гарантира, че пробите са представителни за внесената партида;

б) цялостно научно изследване, включително данни в подкрепа на заключенията, че пробите, взети в третата страна, са представителни за партидата след внасяне; това проучване трябва да включва най-малко:

ба) описание на процеса на вземане на проби в третата страна;

бб) описание на условията на транспортиране на пробата и на внесената партида; ако има различия, те трябва да бъдат обосновани;

бв) сравнителен анализ на пробите, взети в третата страна, и пробите, взети след внасянето;

бг) преглед на времевия интервал между вземането на пробите и внасянето на партидата и на база на получените данни да се определят подходящи граници;

в) осигуряване извършването на периодичен анализ на случаен принцип на пробите, взети след внасянето, за да се гарантира запазване на надеждността на пробите, взети в трета страна;

г) преглед на всички неочаквани резултати или резултати, които не отговарят на спецификацията; те могат да имат последствия за надеждността на пробите, взети на мястото на производство в третата страна, и следва да бъдат докладвани пред надзорния орган на мястото, където се извършва сертифицирането; това трябва да се разглежда като потенциален недостатък по отношение на качеството и да се разследва.

2.5.7. Различни внесени партии краен ВМП може да произхождат от една и съща партида на насипен продукт. Квалифицираните лица, които сертифицират отделните партии краен ВМП, могат да базират решението си на изпитването за контрол на качеството на първата внесена партида краен ВМП при условие наличието на документирана обосновка, основа на принципите за управление на риска за качеството. Следва да се вземат под внимание разпоредбите на т. 2.5.6 относно надеждността на пробите, взети в трети страни. Необходимо е наличието на доказателства, че целостта и идентичността на внесената партида краен ВМП са установени чрез документирано потвърждение най-малко на следното:

а) спазени са съответните изисквания за съхранение на насипния продукт преди опаковането;

б) партидата краен ВМП е съхранявана и транспортирана при спазване на определените условия;

в) пратката е била защитена и няма следи от намеса по време на съхранението или транспортирането;

г) продуктът е правилно идентифициран;

д) изпитаните проби са представителни за всички партии краен ВМП, произхождащи от партидата на насипния продукт.

2.6. Квалифицираното лице лично трябва да гарантира, че следните оперативни отговорности са изпълнени преди сертифицирането на партида за освобождаване за продажба или за изнасяне:

а) сертифицирането е в съответствие с условията на лиценза за производство/внасяне;

б) спазени са допълнителните задължения и изисквания на националното законодателство;

в) сертифицирането се отчита в дневник или еквивалентен документ.

2.7. В допълнение квалифицираното лице носи отговорност за осигуряване прилагането и спазването на точки 2.7.1 – 2.7.20. Тези задачи могат да бъдат делегирани на подходящо обучен персонал или трети лица. Квалифицираното лице трябва да разчита на системата за качество на фармацевтичните продукти.

2.7.1. Всички дейности, свързани с производството и изпитването на лекарствения продукт, са извършени в съответствие с изискванията за ДПП.

2.7.2. Цялата верига на доставки на активната субстанция и ВМП до етапа на сертифициране е документирана и достъпна за квалифицираното лице. Това трябва да включва производствените обекти на изходните суровини, опаковъчните материали за лекарствения продукт и всякакви други материали, определени за критични на базата на оценка на риска на производствения процес. Документът трябва да бъде под формата на цялостна схема, която включва всички страни, в т.ч. подизпълнителите на критични дейности, като напр. стерилизация на компонентите и оборудването за асептична обработка.

2.7.3. Всички одити на обектите, включени в производството и изпитването на ВМП, както и в производството на активната субстанция, са били проведени и докладите от одитите са на разположение на квалифицираното лице, което извършва сертифицирането.

2.7.4. Всички обекти за производство, анализ и сертифициране отговарят на условията на лиценза за употреба за съответната територия.

2.7.5. Всички дейности, свързани с производството и изпитването, отговарят на описаните в лиценза за употреба.

2.7.6. Източникът и спецификацията на изходните суровини и опаковъчните материали, използвани в партидата, са в съответствие с лиценза за употреба. Налични са системи за управление на качеството на доставчик, които гарантират доставяне на материали с необходимото качество.

2.7.7. Активните субстанции за ВМП са произведени в съответствие с изискванията за ДПП.

2.7.8. Когато е уместно, статусът по отношение на ТСЕ (трансмисивна спонгиформна енцефалопатия) на всички суровини, използвани в производството на партидата ВМП, трябва да е в съответствие с условията на лиценза за употреба.

2.7.9. Всички записи са завършени и одобрени от съответния квалифициран персонал. Извършени се всички необходими контролни изпитвания по време на производствения процес (in-process) и проверки на самия производствен процес.

2.7.10. Всички процеси, свързани с производството и изпитването, са валидирани. Персоналът е обучен и квалифициран за съответните функции.

2.7.11. Данните от изпитването на качествения контрол на крайния продукт съответстват на спецификацията на крайния продукт, описана в лиценза за употреба, или когато е разрешено, на програмата за изпитване и освобождаване в реално време.

2.7.12. Всички нормативни изисквания за освобождаване за продажба, свързани с производството или изпитването на продукта, са изпълнени. Данните за стабилност са в подкрепа на сертифицирането.

2.7.13. Въздействието на всяка промяна в производството или изпитването на продукта е оценено и са извършени всички допълнителни проверки и изпитвания.

2.7.14. Всички изпитвания, свързани със сертифицирането на партидата (включително на несъответствия със спецификацията или тенденциите), са завършени в степен, достатъчна за сертифицирането.

2.7.15. Всички текущи жалби, разследвания или причини за изтегляния от пазара не променят условията за сертифициране на въпросната партида.

2.7.16. Налични са необходимите технически споразумения.

2.7.17. Програмата за самоинспекции е активна и актуална.

2.7.18. Налични са подходящи механизми за разпространение и доставка.

2.8. За някои продукти може да се прилага специално изисквания, като напр. глава трета „Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти“, раздел II „Производство на радиофармацевтични ВМП“.

2.9. В случай на паралелен внос и паралелно разпространение препакетирането на пуснат на пазара партида трябва да бъде одобрено от компетентния орган на целевия пазар.

2.9.1. Преди сертифицирането на препакетирана партида квалифицираното лице трябва да потвърди спазването на националните изисквания за паралелен внос и правилата на ЕС за паралелна дистрибуция.

2.9.2. Квалифицираното лице на притежателя на лиценз за производство/внасяне, което е посочено в лиценза за употреба като отговорно за сертифицирането на партидата препакетиран краен продукт, удостоверява, че препакетирането е извършено съгласно съответното разрешение, касаещо препакетирания продукт и ДПП.

2.10. Регистриране на сертифицирането от квалифицираното лице.

2.10.1. Сертифицирането на ВМП се регистрира от квалифицираното лице в предвиден за целта дневник или еквивалентен документ. Регистрираните данни показват, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на член 55 от Директива 2001/82/ЕО. Регистрираните данни трябва да се актуализират в хода на операциите, представят се на органите на БАБХ при поискване и се съхраняват най-малко пет години от последното вписване съгласно чл. 353а, ал. 5 ЗВД.

2.10.2. При наличие на доклад за проведен контрол, подписан от квалифицирано лице, или сертификат, издаден от квалифицирано лице съгласно чл. 353а, ал. 2 ЗВД, или друго доказателство за освобождаване за продажба на въпросния пазар, основано на еквивалентна система, не се изисква провеждането на допълнителни проверки на съответната партида при влизане в друга държава членка.

3. Познаването на оценки на ДПП на трети страни, напр. одити. В някои случаи квалифицираното лице може да се позове за правилното функциониране на системата за качество на фармацевтични продукти на обекти, участващи в производството на продукта, на базата на одити, извършени от трети лица.

3.1. Познаването на оценка на трета страна, напр. одити, трябва да съответства на глава първа „Основни изисквания при производството на ветеринарномедицински продукти“, раздел VII „Възлагателно производство и анализ“, с цел правилното определяне, договаряне и контролиране на всяка дейност, възложена на външен изпълнител.

3.2. При одобряването на докладите от одити трябва да се обърне специално внимание на следното:

а) докладът от одита трябва да обхваща общите изисквания за ДПП, като например системата за управление на качество, съответните процедури за производство и контрол на качеството, свързани с доставения продукт, например производство на активната субстанция, изпитванията за контрол на качеството, първична опаковка и пр.; резултатите от всички одитирани области трябва да бъдат точно описани в подробен доклад от одита;

б) трябва да се определи дали производството и контролът на качеството на активната субстанция и на ВМП са в съответствие с изискванията за ДПП или в случай на производство в трети страни, за ДПП, най-малко еквивалентна на посочената в член 50 от Директива 2001/82/ЕО;

в) при възлагане на дейности на външен изпълнител трябва да се провери съответствието с лиценза за употреба;

г) квалифицираното лице трябва да гарантира наличието на писмена окончателна оценка и одобрение на докладите от одити от трети лица; квалифицираното лице трябва да има достъп до цялата документация с цел улесняване прегледа на резултатите от одита и за потвърждаване надеждността на изпълнението на възложената дейност;

д) възложените дейности с критично въздействие върху качеството на продукта трябва да бъдат определени в съответствие с принципите на управлението на риска за качеството, както е описано в част III, том 4 на EudraLex; квалифицираното лице трябва да е запознато с резултатите от одита на дейностите с критично въздействие върху качеството на продукта, преди да сертифицира съответните партии;

е) повторни одити трябва да се извършват в съответствие с принципите на управлението на риска за качеството.

4. Управление на неочаквани отклонения.

При условие че са спазени спецификациите за активните субстанции, помощните вещества, опаковъчните материали и ВМП, квалифицираното лице може да прецени дали да потвърди съответствието, или да сертифицира партида, за която е установено неочаквано отклонение в данните от производствения процес и/или методите за анализ от тези, посочени в лиценза за употреба и/или ДПП. Отклонението трябва да се проучи и да се отстрани основната причина. Това може да изиска подаване на заявление за промяна на лиценза за употреба във връзка с възможността за продължаване производството на продукта.

4.1. Въздействието на отклонението трябва да се оцени съгласно процеса на управление на риска за качеството с помощта на подходящ подход, както е посочено в глава IV, раздел II „Управление на риска за качеството“.

4.2. Процесът на управление на риска за качеството трябва да включва следното:

а) оценка на потенциалното въздействие на отклонението върху качеството, безопасността и ефикасността на въпросната(ите) партида(и) и заключение, че въздействието е незначително;

б) разглеждане на необходимостта от включване на въпросната(ите) партида(и) в програмата за текуща стабилност;

в) за биологичните лекарствени продукти – отчитане на възможността отклонението от одобрения процес да има неочаквано въздействие върху безопасността и ефикасността.

4.3. Като се има предвид, че отговорностите могат да бъдат споделени между повече квалифицирани лица, участващи в производството и контрола на партидата, квалифицираното лице, което сертифицира партида ВМП, трябва да вземе под внимание отклоненията, които потенциално могат да повлияят на съответствието с изискванията за ДПП и/или съответствието с лиценза за употреба.

5. Освобождение за продажба на партида.

5.1. Партиди ВМП могат да се освобождават за продажба или да се пускат на пазара само след сертифициране от квалифицирано лице, както е описано по-горе. До приключване на процеса на сертифициране партидата трябва да остане в обекта на производство или да се постави под карантина в друг обект, одобрен за целта от БАБХ.

5.2. Трябва да се прилагат писмени процедури с мерки, които да гарантират, че несертифицирани партиди няма да се прехвърлят в зони с партиди, освободени за продажба. Мерките могат да включват физическо разделяне и етикетиране или електронно маркиране чрез използване на валидирани компютризиращи системи. Тези мерки за предотвратяване на преждевременно освобождаване за продажба трябва да се прилагат и когато несертифицирани партиди се преместват от един одобрен обект в друг.

5.3. Необходимите стъпки за уведомяване относно сертифицирането от квалифицираното лице на обекта, в който освободените за продажба партиди ще бъдат прехвърлени и откъдето ще се пускат на пазара, трябва да се определят в рамките на техническото споразумение. Уведомяването на обекта от квалифицираното лице трябва да бъде официално и недвусмислено и да е в съответствие с изискванията на глава 4, том 4, част I от EudraLex.

5.4. Съдържание на потвърждението на частично производство на ВМП:

5.4.1. Име на продукта и описание на етапа на производство (напр. парацетамол 500 mg таблетки, първична опаковка в блистери).

5.4.2. Номер на партида.

5.4.3. Име и адрес на обекта, извършил частичното производство.

5.4.4. Посочване на техническото споразумение за качество (в съответствие с раздел VII „Възлагателно производство и анализ“).

5.4.5. Декларация за потвърждение:

„С настоящото потвърждавам, че етапите на производство, посочени в техническото споразумение за качество, са извършени в пълно съответствие с изискванията за ДПП на ЕС и описаните в споразумението условия за осигуряване на съответствие с изискванията на лиценза(ите) за употреба, както е предвидено от възложителя по договор/производителя, който сертифицира и освобождава за продажба партидата.“

5.4.6. Име на квалифицираното лице, потвърждаващо частичното производство.

5.4.7. Подпис на квалифицираното лице, потвърждаващо частичното производство.

5.4.8. Дата на подписване.

5.5. Съдържание на партидния сертификат за ВМП:

5.5.1. Име, концентрация, фармацевтична форма и големина на опаковката (идентични с текста на опаковката на крайния продукт).

5.5.2. Номер на партида на крайния продукт.

5.5.3. Държава(и) на дестинация на партидата, поне когато е в ЕС.

5.5.4. Декларация за сертифициране:

„С настоящото удостоверявам, че всички производствени етапи на тази партида краен продукт са извършени в пълно съответствие с изискванията за ДПП на ЕС и (когато е в рамките на ЕС) с изискванията на лиценза(ите) за употреба на държавата(ите), за които е предначинена партидата ВМП.“

5.5.5. Име на квалифицираното лице, сертифицирало партидата.

5.5.6. Подпис на квалифицираното лице, сертифицирало партидата.

5.5.7. Дата на подписване.“

### Заклучителна разпоредба

§ 3. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в „Държавен вестник“.

Министър: **Христо Бозуков**