**МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО, ХРАНИТЕ И ГОРИТЕ**

Проект

**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., бр. 91 от 2014 г. и бр. 32 от 2017 г.)

**§ 1.** В чл. 11 се правят следните изменения:

1. В ал. 1 думите „три години“ се заменят с „една година“;

2. В ал. 2 думaтa „три“ се заменя с „две“;

**§ 2.** В чл. 13, ал. 2 се изменя така:

„(2)Производителят трябва да информира БАБХ за всяко отклонение в качеството на ВМП, което би довело до изтеглянето на продукта от пазара или до продължителното ограничаване на доставките на този продукт.“.

**§ 3.** В чл. 14 се правят следните изменения и допълнения:

1. В ал. 1 след думите „производствения процес“ се добавя „посредством периодични самоинспекции“;

2. В ал. 2 думите „вътрешна инспекция и предписанията“ се заменят със „самоинспекция по ал.1, предписанията и документацията за корективните действия“;

**§ 4.** В § 1 от Допълнителните разпоредби, се правят следните допълнения:

 1. В т. 124 се създават второ и трето изречение: „Параметричното освобождаване за крайно стерилизиран продукт се основава на прегледа на документацията за мониторинг на процеса (например температура, налягане, време за стерилизация), а не на изпитване на проби за конкретни показатели. Заедно със спазването на специфичните изисквания за ДПП, свързани с параметричното освобождаване, този метод осигурява необходимата гаранция за качеството на продукта.“;

2. Създава се точка 145:

 „145. „Изпитване за освобождаване в реално време“ е възможността за оценка и гарантиране на качеството на база на контрол по време на процесите и/или на крайния продукт въз основа на данните от процесите, които обикновено включват обоснована комбинация от регистрираните показатели за материалите и контрола на процесите.“;

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

1. В Глава първа “Основни изисквания при производството на ветеринарномедицински продукти”, Раздел VIII „Оплаквания и изтегляне на продукти” се изменя така:

„Раздел VIII

Рекламации, дефекти в качеството и изтегляне на продукти

Принципи.

С цел опазване на общественото здраве и здравето на животните трябва да бъде въведена система и подходящи процедури за записване, оценяване, проучване и преглед на рекламациите, включително потенциалните дефекти в качеството на ветеринарномедицинските продукти, за да бъде възможно тяхното ефективно и бързо изтегляне от пазара. Принципите за управление на риска за качеството трябва да се прилагат по отношение на разследването и оценката на дефекти в качеството, при процеса на вземане на решения за коригиращи и превантивни действия за изтегляне на продукти, както и при действия, свързани с намаляване на риска. Насоките за тези принципи са представени в Глава 1, Раздел I.

Заинтересованите компетентни органи трябва да бъдат своевременно уведомени в случаите на установено несъответствие с изискването за качество (дефект при производството на продукта, влошаване качеството на продукта, фалшификация, несъответствие с лиценза за употреба или със спецификацията на продукта, или други сериозни проблеми с качеството на продукта) на ВМП, което може да доведе до изтеглянето му от пазара или до ограничаване на доставките.

Не се изисква уведомяване на компетентните органи в случаите, когато се установи несъответствие в качеството на продукт на пазара с лиценза за употреба, при условие че степента на несъответствието отговаря на ограниченията, посочени в Раздел XIV, относно управлението на непланираните отклонения.

При възлагане на дейности на външни изпълнители, в договора трябва да се разпишат отговорностите на производителя, притежателя на лиценза за употреба и/или възложителя, и всяка трета страна във връзка с оценяването, вземането на решение и разпространението на информация, както и за прилагането на мерки за намаляване на риска, свързани с продукта, показал дефект в качеството. Изискванията за договорите са представени в Раздел VII. В договорите също така трябва да се посочва начина за установяване на контакт с лицата от всички страни, които имат отношение с управлението на дефекти в качеството и изтегляне на продукти от пазара.

1. Персонал и организиция.

1.1. Производителят определя длъжностно лице/а за управление на рекламациите, проучване на дефекти в качеството, вземане на решения за мерките, които да се предприемат при управление на всеки потенциален риск, свързан с тези теми, включително изтеглянето на продукта от пазара. Това длъжностно лице/а трябва да е преминало подходящо обучение, да притежава необходимия опит и да бъде независимо от звеното за продажби и маркетинг. Ако определеното длъжностно лице не е квалифицираното лице, участвало в сертифицирането на съответната партида/и, то трябва своевременно и официално да уведомява квалифицираното лице за всички проучвания, предприети мерки за намаляване на риска и действия по изтегляне на продукта от пазара.

1.2. Производителят трябва да осигури достатъчно обучен персонал и ресурси за обработка, оценка, проучване и преглед на рекламации и дефекти в качеството, както и за прилагане на действия за намаляване на риска. Също така трябва да разполага с достатъчно обучен персонал и ресурси за управление на взаимодействията с компетентните органи.

1.3. Производителят може да вземе решение за съдаване и използване на интердисциплинарни екипи, които включват подходящо обучен персонал за управление на качеството.

1.4. В случаи, при които получаването и обработката на рекламации и дефекти в качеството се управлява централизирано в рамките на дадена компания (организация), ролите и отговорностите на съответните заинтересовани страни трябва да бъдат точно определени и документирани. Централизираното управление не трябва да води до забавяне на проучване и последващото управление на проблема.

2. Процедури за управление и проучване на рекламации, отнасящи се до предполагаеми дефекти в качеството.

2.1. Действията и мерките, които се предприемат при получаване на рекламации, свързани с възможни дефекти в качество на ВМП, както и изтегляне от пазара, трябва да бъдат разписани в утвърдени писмени процедури – добавя се „писмени“.

Всички оплаквания трябва да бъдат документирани, проучени и оценени, за да се установи дали се отнасят до потенциален дефект в качеството или до друга причина.

2.2. Специално внимание трябва да се обърне на установяването дали рекламацията или съмнението за дефект в качество са свързани с фалшифициране на продукта.

2.3. Не всички получени рекламации се отнасят за действителни дефекти в качеството. В тази връзка рекламациите, които не сочат потенциален дефект в качеството, трябва да бъдат документирани и съобщени на съответната група или лице, отговорно за проучването и управлението на рекламации от такъв вид, например при настъпили предполагаеми неблагоприятни реакции.

2.4. Производителят трябва да изготви и утвърди процедури, които да улесняват искането за проучване на качеството на дадена партида ВМП, с цел подпомагане проверките относно предполагаемата неблагоприятна реакция.

2.5. Производителят трябва да разполага с писмени процедури за провеждане на проучването за установяване на дефект в качеството, които да включват най-малко следното:

а) описание на докладвания дефект в качеството;

б) определяне на степента на дефекта в качеството; проверката или изпитването на референтни и/или музейни мостри се счита като част от този процес, а в някои случаи е необходим преглед на партидната документация, сертифицирането на партидата и на документацията за дистрибуция на партидата (особено за термолабилните продукти);

в) необходимост от изискване на мостра или връщане на дефектния продукт от страна на подателя на рекламацията, а при предоставяне на мостра, необходимостта от провеждане на подходящо оценяване;

г) оценка на риска въз основа на тежестта и степента на дефекта в качеството;

д) процес на вземане на решения за необходимостта от предприемане на потенциални действия за намаляване на риска в търговската мрежа, напр. изтегляне на партидата или продукта, или прилагане на други мерки;

е) оценка на въздействието, което изтеглянето на продукта от пазара може да окаже върху наличността на ВМП, във връзка със здравеопазването на животните, както и необходимостта от уведомяване на съответните органи за това въздействие;

ж) вътрешна и външна комуникация, която е нужна за предоставяне на информацията, свързана с дефекта в качеството на продукта и резултатите от проведеното проучване;

з) установяване на потенциалната основна причина/и за дефекта в качеството;

и) необходимостта от определяне и прилагане на подходящи коригиращи и превантивни действия във връзка с проблема и оценка на ефективността на предприетите мерки.

3. Проучване и вземане на решения.

3.1. Информацията от всички рекламации, свързани с възможни дефекти в качеството, трябва да бъде документирана, включително и оригиналните данни. Валидността и обхвата на всички докладвани дефекти в качеството трябва да бъдат документирани и оценени в съответствие с принципите за управление на риска, за да се подпомогне вземането на решения относно степента на разследване и прилагане на необходимите мерки и действия.

3.2. При установяване или съмнение за наличие на дефект в качеството на продукта в дадена партида, трябва да се извършва проверка и на други партиди от този продукт, а в някои случаи и на други продукти, за да се определи дали и те са засегнати. Особено внимание при тези проверки се обръща на партидите, които може да съдържат части или компоненти от партидата с установен дефект в качеството.

3.3. Проучванията на дефекти в качеството трябва да включват преглед на предишни доклади за дефекти в качеството или всякаква друга, свързана с това информация за специфични или повтарящи се проблеми, изискващи внимание и евентуални последващи действия.

3.4. Решенията, които се вземат по време на проучването на дефект в качеството, трябва да отразяват нивото на риска, породен от дефекта, както и сериозността на всяко несъответствие с лиценза за употреба, спецификацията на продукта или с изискванията за Добрата производствена практика. Решенията трябва да бъдат взети своевременно, за да се гарантира, че безопасността на животните се запазва по начин, който е съизмерим с нивото на риска.

3.5. В ранните етапи на проучването не винаги е на разположение изчерпателна информация за естеството и степента на дефекта в качеството. В такива случаи е необходимо процесът на вземане на решения да гарантира, че предприетите действия за намаляване на риска са подходящите към този момент. Всички решения и мерки, взети в резултат на установения дефект в качеството, трябва да бъдат документирани.

3.6. Производителят трябва своевременно да информира притежателя на лиценза за употреба или негов упълномощен представител, както и засегнатите компетентни органи за установения дефект в качеството в случаите, когато мерките за намаляване на риска от този дефект налагат да се предприемат действия за изтегляне на продукта от пазара или до необичайни ограничения в доставките му.

4. Анализ на основните причини и предприемане на коригиращи и превантивни действия.

4.1. При проучването на дефектите в качеството трябва да се прилага подходящо ниво на анализ на основните причини. В случаите, в които не може да се определи реалната причина за дефекта в качеството, трябва да се идентифицира най-вероятната причина, като усилията и вниманието се насочат към нея.

4.2. Когато има съмнения или се установи, че причината за дефекта в качеството е човешка грешка, трябва официално да се обоснове и да се предприемат мерки, които гарантират, че процесът, процедурите или системните грешки и проблеми, ако има такива, не се пренебрегват.

4.3. Необходимо е да се определят и предприемат подходящи коригиращи и превантивни мерки при установяване на дефект в качеството. Ефективността на тези мерки трябва да бъде наблюдавана и оценявана.

4.4. Трябва да се прави преглед на записите за дефекти в качеството и редовно да се извършват анализи на тенденциите за индикации за специфични или повтарящи се проблеми, които изискват внимание.

5. Изтегляне на продукти от пазара и други действия за намаляване на риска.

5.1. Производителят трябва да разполага с писмени процедури за предприемане на действия по изтегляне на продукт от пазара или други действия за намаляване на риска. Трябва редовно да се прави преглед на процедурите и да се актуализират, когато е необходимо.

5.2. След пускането на даден ВМП на пазара, всяко негово връщане в резултат на установен дефект в качеството му трябва да се разглежда и управлява като изтегляне от пазара. Тази разпоредба не се прилага при връщането или вземането на мостри от продукта от търговската мрежа с цел провеждане на разследване или докладване на дефект в качеството.

5.3. Действията по изтегляне на продукти от пазара се организират по начин, който позволява да започнат незабавно и по всяко време. В някои случаи може да се наложи предприемане на действия по изтегляне на продукта още преди да е установена основната причина и степента на дефекта в качеството с цел защита здравето на животните.

5.4. Документацията за разпространението на партиди/продукти трябва да е лесно достъпна за лицата, отговорни за изтеглянето на продукти от пазара, и да съдържа информация за търговците на едро и преките им клиенти, вкл. адрес, телефон и/или факс, в работно и извънработно време, номерата на партидите и доставените количества, както и информация за изнесените ВМП и мостри.

5.5. След провеждане на консултация със съответните компетентни органи трябва да се вземе решение до какво ниво изтеглянето на продукта да обхване търговската мрежа, като се има предвид потенциалния риск за животните и въздействието от предложеното изтегляне на продукта. Компетентните органи също трябва да бъдат информирани писмено и в случаите, когато не се предлага изтеглянето на партида с дефект в качеството на продуктите, поради изтекъл срок на годност на партидата (напр. продукти с кратък срок на годност).

5.6. Всички заинтересовани компетентни органи трябва да бъдат предварително писмено информирани в случаите, когато предстои изтегляне на даден ВМП от пазара. При сериозен риск за здравето на животните, както и с цел намаляване на риска, могат да се предприемат спешни действия за изтегляне на продукта от пазара още преди уведомяването на компетентните органи. Когато е възможно трябва да се направят опити за предварително съгласуване на действията по изтегляне на продукта със съответните компетентни органи.

5.7. Необходимо е да се направи оценка на въздействието на предложеното изтегляне на продукта върху различните пазари. В случай, че изтеглянето на продукта може да окаже различен ефект върху различните пазари е необходимо да се разработят подходящи специфични мерки за намаляване на риска при всеки отделен пазар, които да бъдат съгласувани със съответните компетентни органи. Решенията за изтегляне от пазара трябва да са съобразени с терапевтичните цели за употребата на продукта и риска от неговия недостиг на съответния пазар, на който няма лицензиран за употреба алтернативен продукт. Всяко решение да не се предприемат действия за намаляване на риска, които обикновено биха били необходими, трябва да бъде предварително съгласувано с компетентния орган.

5.8. Изтеглените продукти трябва да бъдат обозначени и да се съхраняват отделно в зона с ограничен достъп, докато бъде взето решение за тяхното направление. За всички изтеглени партиди трябва да бъде направено официално разпореждане, а предприетите действия да се документират. Обосновката за всяко решение за преработване на изтеглените продукти трябва да се документира и да се обсъди със съответния компетентен орган. Също така вземането на решение трябва да е съобразено с оставащия срок на годност за всяка партида, която ще бъде преработена и пусната на пазара.

5.9. Действията по изтеглянето на продукта от пазара се документират и се съставя окончателен протокол, в който се прави рекапитулация между доставеното и изтегленото количество продукти/партиди.

5.10. Ефективността на процедурите за изтегляне на продукти трябва да се оценява периодично, за да се потвърди тяхната приложимост. Оценяването трябва да обхваща случаите на изтегляне в рамките на работното и извън работното време време, както и да включва препоръки за евентулно прилагане на действия за симулирано изтегляне на продукти от пазара. Оценката на ефективността трябва да бъде обоснована и документирана.

5.11. Освен изтеглянето на продукти от пазара могат да се прилагат и други действия за намаляване на риска в контекста на управлението на риск, възникнал от дефект в качеството. Такива действия могат да включват предупредителни съобщения до ветеринарните специалистите във връзка с употребата на продукти с потенциален дефект в качеството. Решения за такива действия трябва да се вземат след разглеждане на всеки случай поотделно и след обсъждане със съответните компетентни органи.“;

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

 а) в Раздел I „Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти“ точка 11.3. се изменя така:

„11.3. Валидирането на асептичните процеси включва симулиране на
процеса, като се използват хранителни среди. Изборът на хранителната
среда трябва да е такъв, че формата й, от една страна, да е
еквивалентна на фармацевтичната форма на ВМП, а от друга - да е
подбрана така, че да е подходяща за стерилизация. Формата на
хранителната среда трябва да е еквивалентна на фармацевтичната форма на
ВМП. Процесът на симулация трябва да имитира в най-голяма степен,
доколкото е възможно, рутинен асептичен производствен процес, като
включва всички критични стъпки в тяхната последователност. Трябва да се вземат под внимание различните намеси, за които се знае, че могат да произтекат по време на нормалния производствен процес, както и ситуациите познати като най-лош случай. За целите на първоначалното валидиране, симулирането на процеса трябва да бъде извършено чрез три последователни успешни симулационни теста за всяка работна смяна. Процесът на симулация се повтаря през определени интервали от време, както и след всяка по-значителна промяна на климатичната система, оборудването, процесите и броя на работните смени. Обикновено тестовете за симулиране на процеса трябва да се повтарят два пъти в годината за всяка работна смяна и процес. Броят на напълнените с хранителна среда контейнери трябва да е
достатъчен, за да бъде достоверно изпитването. За малки партиди броят
на контейнерите, напълнени с хранителна среда, трябва да е най-малко
равен на размера на партидата ВМП. Целта трябва да бъде нулев растеж и
трябва да се прилага:
а) когато се пълнят по-малко от 5000 единици; в този случай не трябва
да бъдат открити контаминирани единици;
б) когато се пълнят от 5000 до 10 000 единици; в този случай наличието
на една контаминирана единица води до започване на разследване и
извършване на преценка за евентуално повторно пълнене, а при наличие на
две контаминирана единици трябва да се извърши преценка за
необходимостта от повторна валидация и последващо разследване;
в) когато се пълнят повече от 10 000 единици; в този случай при наличие
на една контаминирана единица трябва да се извърши проучване, а при
наличие на две контаминирани единици трябва да се извърши преценка за
необходимостта от повторна валидация и последващо разследване.“.

б) Раздел XV „Параметрично освобождаване на партиди ВМП“ се изменя така:

„Раздел XV

Изпитвания за освобождаване в реално време и параметрично освобождаване на партиди ВМП

Принципи.

Лекарствените продукти, когато отговарят на одобрените за тях спецификации и са произведени съгласно изискванията на ДПП, се освобождават за продажба чрез провеждане на пълния набор изпитвания на активните субстанции и/или на крайните продукти, както е определено в лиценза за употреба на съответния ВМП. При определени обстоятелства, и когато е разрешено, за освобождаване на партиди може да се използва информацията, събрана по време на производствения процес, въз основа на познанията за продукта и разбирането на процеса, вместо провеждане на изпитване на крайния продукт. Всяка отделна дейност, необходима за тази форма на освобождаване на партиди, трябва да бъде интегрирана в Системата за качество на фармацевтичните продукти (СКФК).

Обхват.

Този раздел има за цел да представи основните изисквания за прилагане на изпитването за освобождаване в реално време (ИОРВ) и параметричното освобождаване, при които контролът на критичните параметри е разрешен като алтернатива на рутинното изпитване на активните субстанции и/или крайните продукти. Специфична цел на този раздел е да включи прилагането на ИОРВ на всеки етап от производствения процес и за всеки вид крайни продукти или активни субстанции, включително междинните им продукти.

1. Изпитване за освобождаване в реално време.

1.1. При прилагане на ИОРВ, комбинацията от мониторинг и контрол на процесите може да осигури, когато е разрешено, заместване на изпитването на крайния продукт като част от решението за освобождаване на партиди. Преди одобрението на ИОРВ от регулаторния орган е необходимо да се осъществи взаимодействие и да се проведе обсъждане със заинтересованите регулаторни органи преди и по време на процеса на оценяване. Нивото на взаимодействие зависи от степента на сложност на прилаганата процедура за контрол на ИОРВ.

1.2. При разработването на стратегията за ИОРВ трябва да бъдат установени и изпълнени следните минимални критерии:

 а) измерването и контролът в реално време на съответните характеристики на материалите и параметрите на процеса по време на производствения процес ("in-process"), да се приемат като точна прогноза за характеристиките на крайния продукт;

 б) да се определи обоснована комбинация от оценяваните характеристики на материалите и контролираните параметри на процесите, използвана за заместване на изпитванията на крайния продукт, с помощта на научни доказателства, основани на познания за материалите, продуктите и процесите;

 в) комбинираните измервания на процесите (параметри на процесите и характеристики на материалите) и всички други данни от изпитванията, получени по време на производствения процес е необходимо да осигуряват стабилна основа за ИОРВ и за решението за освобождаване на партидите.

1.3. Стратегията за ИОРВ трябва да бъде интегрирана и контролирана чрез СКФП. Тя трябва да включва или да препраща към информация най-малко за следното:

- управление на риска за качеството, включително процесът за оценка на риска, в съответствие с изискванията на Глава първа, Раздел I и Глава втора, т. 2;

- програма за контрол на промените;

- стратегия за контрол;

- специална програма за обучение на персонала;

- политика за квалификация и валидиране;

- система за управление на отклоненията/коригиращи и превантивни мерки;

- процедура за действия при извънредни ситуации, като повреда на технологичен сензор/ оборудване, използвани в производствения процес;

- програма за периодичен преглед/оценяване на ефективността на плана за ИОРВ за непрекъснато осигуряване на качеството на продукта.

1.4. В съответствие с принципите, описани в Глава първа, Раздел I, Глава втора, т. 17 и Глава трета, Раздел XIII, програмата за контрол на промените е важна част от изпитването за освобождаване в реално време. Всяка промяна, която би могла да повлияе върху производството и изпитването на продуктите или върху валидирането на съоръженията, системите, оборудването, аналитичните методи или процесите, трябва да бъде оценена за евентуален риск за качеството на продуктите и въздействие върху възпроизводимостта на производствения процес. Всяка промяна трябва да бъде обоснована с прилагане на принципите за управление на риска за качеството и документирана. След въвеждането на промяната трябва да се направи оценка, за да се докаже, че няма непредвидено или вредно въздействие върху качеството на продукта.

1.5. Трябва да се разработи стратегия за контрол не само за наблюдение на процеса, но и за поддържане определено състояние на контрол и гарантиране на постоянно производство на продукт с необходимото качество. Стратегията за контрол трябва да посочва и обосновава определените контролни параметри по време на процеса, характеристиките на материалите и показателите на процеса, които изискват наблюдение и трябва да се основават на познанията за продукта, неговият състав и процеса. Стратегията за контрол е динамична и може да се променя през жизнения цикъл на продукта, което изисква прилагането на подхода за управление на риска за качеството. Стратегията за контрол също така трябва да включва план за вземане на проби и критериите за приемане / отхвърляне.

1.6. Персоналът трябва да премине през специфично обучение за ИОРВ по отношение на технологиите, принципите и процедурите. Ключовият персонал трябва да има необходимия опит и познания за продуктите и процесите. Успешното прилагане на ИОРВ изисква участие на мултидисциплинарен екип със съответния опит по конкретни теми, като инженеринг, анализ, хемометрично моделиране или статистика.

1.7. Важна част от стратегията за ИОРВ е политиката за валидиране и квалификация, с насоки към съвременните аналитични методи. Особено внимание трябва да се обърне на квалификацията, валидирането и управлението на методите за анализ в реално време и онлайн, при които вземането на проби се осъществява непосредствено от производственото оборудване.

1.8. Всяко отклонение или грешка в процеса трябва да се разследват подробно, както и всички неблагоприятни тенденции, показващи промяна в контрола, трябва да се проследяват по подходящ начин.

1.9. Непрекъснатото проучване чрез събиране и анализ на данни през жизнения цикъл на продукта е важен елемент и трябва да се включи като част от СКФП. С напредъка на технологиите могат да се наблюдават някои тенденции в данните, които са приемливи за процеса към този момент. Производителите трябва да правят научна оценка на данните, ако е целесъобразно съвместно с регулаторните органи, за да определят как и дали тези тенденции показват възможности за подобряване на качеството и / или постоянството на процеса.

1.10. Когато ИОРВ е одобрено може да се използва като рутинен метод за освобождаването на партиди. В случай, че резултатите при ИОРВ са неуспешни или с тенденция за неуспех, този метод не може да бъде заменен с провеждането на изпитвания на крайния продукт. Всеки проблем трябва да бъде внимателно проучен, а решението за освобождаване на партиди трябва да е съобразено с проблема и резултатите от проучването, както и да е в съответствие с лиценза за употреба и изискванията за ДПП. Тенденциите трябва да се проследяват по необходимия начин.

1.11. Характеристиките (напр. съответствието на състава), които са индиректно контролирани при прилагане на ИОРВ, също трябва да са включени в сертификата за анализ на партидите. Одобреният метод за изпитване на крайния продукт трябва да бъде посочен в сертификата, а резултатите да се представят като „съответства при изпитване”, с бележка под линия: „контролирани с одобрени изпитвания за освобождаване в реално време”.

2. Параметрично освобождаване и стерилизация.

2.1. Тук са представени насоките за параметрично освобождаване, което се определя като освобождаване на партида крайно стерилизиран продукт въз основа на прегледа на критичните параметри за контрол на процеса, вместо да се изисква изпитване на крайния продукт за стерилност.

2.2. Изпитването за стерилност на крайния продукт има ограничени възможности за откриване на микробиологично замърсяване (бионатоварване), тъй като се използват малък брой проби спрямо общия размер на партидата, както и това, че хранителната среда може да стимулира растежа само на някои, но не и на всички микроорганизми. Следователно изпитването на крайния продукт за стерилност дава възможност за откриване на по-големите пропуски в системата за осигуряване на стерилността (т.е. пропуски, които водят до замърсяване на голям брой единици от продукта в партидата и/или до замърсяване със специфични микроорганизми, чийто растеж се стимулира от използваната хранителна среда). За разлика от това, данните, получени по време на in-process контрола (напр. бионатоварване на продукта преди стерилизацията или мониторинга на средата) и чрез мониторинг на съответните параметри по време на стерилизацията може да предоставят по-точна и адекватна информация за осигуряване на стерилността на продукта.

2.3. Параметричното освобождаване може да се прилага само за продукти, които се подлагат на стерилизация в крайната им опаковка, като се използва влажна топлина (пара), суха топлина или йонизираща радиация (дозиметрично освобождаване), в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея.

2.4. За да се приложи този метод, производителят трябва да има достатъчно дълъг производствен опит, приемлива история за съответствие с изискванията на ДПП и да разполага с надеждна програма за осигуряване на стерилност, за да се гарантира последователен контрол на процеса.

2.5. Програмата за осигуряване на стерилност трябва да бъде документирана и да включва най-малко идентификация и мониторинг на критичните параметри на процеса, разработване и валидиране на процеса на стерилизиция, валидиране на целостта на контейнерите/опаковките, контрол на бионатоварването, програма за мониторинг на средата, план за разделяне (сегрегация) на продуктите, оборудване, услуги, програма за проектиране и квалификация на съоръженията, програма за поддръжка и калибриране, програма за контрол на промените, обучение на персонала, както и управление на риска за качеството.

2.6. Управлението на риска е основно изискване при параметричното освобождаване и трябва да се фокусира върху намаляване на факторите, които увеличават риска от невъзможност да се постигне и поддържа стерилност във всяка единица продукт от партидата. При разглеждане на нов продукт или процес за параметрично освобождаване, трябва да се извърши оценка на риска по време на разработването на процеса, включително оценка на производствените данни от съществуващи продукти, ако е приложимо. Ако се разглежда съществуващ продукт или процес, оценката на риска трябва да включва оценка на наличните вече данни.

2.7. Персоналът, участващ в процеса на параметрично освобождаване, трябва да има опит в следните области: микробиология, осигуряване на стерилност, инженеринг, производство и стерилизация. Квалификацията, опитът, компетентността и обучението на персонала, ангажиран в параметричното освобождаване, трябва да бъдат документирани.

2.8. Всяка предложена промяна, която може да повлияе върху осигуряванетото на стерилността, трябва да се документира в системата за контрол на промените и да бъде прегледана от подходящ квалифициран персонал с необходимия опит в осигуряването на стерилност.

2.9. Необходимо е да се разработи програма за мониторинг на микробиологичното замърсяване на продукта преди стерилизацията му, както и съответните компоненти, които да послужат за подпомогане на параметричното освобождаване. Бионатоварването трябва да се определя за всяка партида. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация трябва да се основават на най-лошия случай и да са представителни за партидата. Всички организми, открити по време на тестовете за бионатоварване, трябва да бъдат идентифицирани, за да се потвърди, че не са спорообразуващи, тъй като те могат да бъдат по-устойчиви на процеса на стерилизация.

2.10. Бионатоварването на продуктите трябва да бъде сведено до минимум чрез подходящо проектиране на производствената среда и процесите с помощта на:

 - подходяща конструкция на оборудването и съоръженията, която позволява ефективно почистване, дезинфекция и хигиенизиране;

 - наличие на подробни и ефективни процедури за почистване, дезинфекция и хигиенизиране;

 - използване на микробни филтри, където е възможно;

 - наличие на производствени практики и процедури, които насърчават хигиената на персонала и налагат подходящ контрол на облеклото;

 - подходящи микробиологични спецификации за суровините, междинните продукти и помощните средства за процесите (напр. газове).

2.11. За водни разтвори или други потенциално податливи на микробиологично замърсяване форми на продукти трябва да се определи времето между разтварянето на изходните суровини, филтрирането и стерилизацията, за да се сведе до минимум възможността за микробиологично замърсяване и увеличаване на ендотоксините (ако е приложимо).

3. Процес на стерилизация.

3.1. Квалификацията и валидирането са критични дейности, с които се гарантира, че оборудването, използвано за стерилизация, може да осигури по систематичен начин необходимите параметри, както и че устройствата за мониторинг осигуряват верификацията на процеса на стерилизация.

3.2. Трябва да се планира периодично реквалифициране на оборудването и ревалидиране на процесите в съответствие с изискванията Глава трета, Радел I и Раздел XIII.

3.3. Подходящото измерване на критичните показатели на процеса на стерилизацията е критично изискване на програмата за параметрично освобождаване. Трябва да се определят необходимите стандарти за устройствата, използвани за измерване на параметрите по време на процесите, а калибрирането им трябва да отговаря на националните или международните стандарти.

3.4. Критичните параметри на процеса трябва да се определят, дефинират и да подлежат на периодична преоценка. Работният диапазон трябва да се определя въз основа на процеса на стерилизация, възможностите на процеса, границите на толеранс на калибриране и критичността на параметрите.

3.5. Данните от мониторинга на стерилизатора трябва да показват, че валидираните условия, необходими за осъществяване на процеса, се постигат при всеки цикъл. Критичните процеси трябва да са обект на специално наблюдение по време на етапа на стерилизация.

3.6. Записите на данните от стерилизацията трябва да включват всички критични параметри на процеса. Документацията за извършената стерилизация трябва да се проверява за съответствие със спецификациите от най-малко две независими системи. Тези системи могат да се състоят от двама души или от валидирана компютърна система плюс един човек.

3.7. След като параметричното освобождаване е одобрено от регулаторния орган, решенията за освобождаване или отхвърляне на партидите трябва да се основават на одобрените спецификации и на прегледа на данните за контрол на критичните процесите. Всички рутинни проверки на стерилизатора, промените, отклоненията, непланираните и планирани дейности по поддръжката трябва да бъдат документирани, оценени и одобрени преди пускане на продуктите на пазара. При несъответствие с изискванията за параметрично освобождаване, крайният продукт не може да бъде освободен, дори и да е преминал теста за стерилност.“.

**ЗАКЛЮЧИТЕЛНА РАЗПОРЕДБА**

**§ 6.** Наредбата влиза в сила от деня на обнародването й в “Държавен вестник”.

**РУМЕН ПОРОЖАНОВ**

*Министър на земеделието, храните и горите*