РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) 2025/2154 НА КОМИСИЯТА

от 17 октомври 2025 година

за определяне на добра производствена практика за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти, в съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 г. относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО ([1]), и по-специално член 93, параграф 2 от него,

като има предвид, че:

(1) В съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 ветеринарните лекарствени продукти, произведени в Съюза, включително ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за износ, както и ветеринарните лекарствени продукти, внесени в Съюза, трябва да бъдат произведени в съответствие с добра производствена практика и да съдържат като изходни материали само активни вещества, които са били произведени в съответствие с добрата производствена практика за активни вещества.

(2) Комисията трябва да приеме добра производствена практика за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти („активните вещества“), приложими в Съюза. Приложимата в Съюза добра производствена практика следва да продължи да се привежда в съответствие със съответните международни стандарти.

(3) Спазването на изискванията за добра производствена практика за активни вещества, приложими в Съюза, следва да се гарантира от производителите на активни вещества („производителите“). С цел да се избегне налагането на каквито и да е ограничения върху разработването на нови концепции или нови технологии, на производителите на активни вещества следва да се разреши да прилагат алтернативни подходи на установените в настоящия регламент, само ако са способни да докажат, че алтернативният подход е в състояние да постигне същите цели и че качеството и чистотата на активните вещества са гарантирани.

(4) Производството на стерилни активни вещества води до специфични рискове, които следва да бъдат разгледани с оглед на гарантиране на качеството на тези активни вещества. За тази цел стерилизацията и асептичната подготовка на стерилните активни вещества следва да се извършват в съответствие с изискванията, установени в приложение I към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 на Комисията ([2]) относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти.

(5) Производството на активни вещества от биологичен произход притежава специфични характеристики, които следва да бъдат разгледани с оглед на гарантиране на качеството на тези активни вещества. За тази цел следва да се прилагат установените в приложение II към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 изисквания относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, когато това е уместно.

(6) Производството на активни вещества от растителен произход притежава специфични характеристики, които следва да бъдат разгледани с оглед на гарантиране на качеството на тези активни вещества. За тази цел следва да се прилагат установените в приложение III към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 изисквания относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, когато това е уместно.

([1]) ОВ L 4, 7.1.2019 г., стр. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 на Комисията от 17 октомври 2025 година за определяне на добра производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти в съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L, 2025/2091, 27.10.2025 г., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Често пъти активните вещества, използвани във ветеринарни лекарствени продукти за борба с паразитите, предназначени за целевите видове пчели, и активните вещества, използвани във ветеринарни лекарствени продукти за борба с ектопаразитите за външно приложение, се произвеждат, за да се използват в други видове продукти, и необходимото за производството на ветеринарни лекарствени продукти количество е твърде малко, за да бъде икономически изгодно. За да се гарантира наличието на ветеринарни лекарствени продукти за борба с паразитите при пчелите и на ветеринарни лекарствени продукти за борба с ектопаразитите, настоящият регламент не следва да се прилага за производството на тези активни вещества. Производственият процес обаче следва да бъде подходящ, за да се гарантират качеството и чистотата на активните вещества. Освен това следва да се спазват спецификациите, предоставени от производителя на ветеринарния лекарствен продукт.

(8) Когато е налице непрекъснат процес — от получаването или изолирането на активно вещество от биологичен източник до производството на крайния продукт — както например в случая на ветеринарни лекарствени продукти, които се състоят от клетки, ваксини на вирусна основа или фаготипове, целият производствен процес е предмет на Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти и следователно настоящият регламент не следва да се прилага по отношение на тях.

(9) Когато е налице непрекъснат процес — от производството на активното вещество газ до производството на крайния продукт — целият производствен процес е предмет на Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти и следователно настоящият регламент не следва да се прилага по отношение на тях.

(10) Производителите следва да гарантират идентичността, целостта, проследимостта и постоянното качество на активните вещества по време на тяхното производство. За да постигнат тази цел, производителите следва да прилагат цялостна система за управление на качеството.

(11) Чрез прегледите на качеството на продуктите производителите следва да проверяват последователността на съществуващите процеси, целесъобразността на настоящите спецификации, да откриват тенденции и да откриват подобрения на продуктите и процесите. Когато е целесъобразно, резултатите от тези прегледи следва да водят до прилагането на коригиращи или превантивни мерки.

(12) С цел да се гарантира, че активните вещества отговарят на необходимите стандарти за качество и са в съответствие с условията на разрешението за търговия, както и с добрата производствена практика, производителите следва да извършват редовни самоинспекции.

(13) За да се гарантира качеството на активните вещества, производителите следва да разполагат с достатъчен брой компетентен персонал с ясно определени отговорности. На персонала следва да се осигури първоначално и текущо обучение, свързано с възложените задачи.

(14) В рамките на целия производствен процес следва да се поддържат подходящи хигиенни стандарти.

(15) С оглед осигуряване на качеството на активните вещества производителите следва да разполагат с подходящи помещения и оборудване за производството и контрола на активните вещества, както и с подходящи помещения за съхранение на материалите и продуктите. Тези помещения и оборудване следва да се поддържат по подходящ начин. Квалификацията и валидирането на помещенията и оборудването, включително съоръженията за комунални услуги и системите, използвани при производството на активните вещества, следва да бъдат установени като основно изискване на добрата производствена практика.

(16) С цел да се гарантира, че използването на компютризирани системи не увеличава рисковете за качеството на активните вещества следва да се определят някои изисквания за използването на такива системи.

(17) Като ключов компонент на системата за управление на качеството следва да се въведе цялостна система за документиране. Системата за документиране следва да гарантира, че са определени подходящи инструкции и спецификации, включително съответните процедури за контрол и мониторинг, с цел осигуряване на качеството на активните вещества. Освен това системата за документиране следва да гарантира, че всички дейности, които пряко или косвено могат да повлияят на качеството на активните вещества, надлежно се регистрират и че целостта на данните се поддържа през съответния срок на съхранение.

(18) Следва да се определят изисквания относно обработката на материали и продукти, квалификацията на доставчиците, предотвратяването на кръстосано замърсяване и операциите по опаковане.

(19) За да се гарантира качеството на активното вещество и неговите междинни продукти следва да се извършват производствен контрол и контрол в процеса на производството.

(20) Следва да се въведат процедури за лабораторен контрол, за да се гарантира, че материалите не се освобождават за употреба и продуктите не се освобождават за доставка, докато не се провери тяхното качество. В този смисъл лабораторният контрол следва да обхваща вземане на проби, осигуряване на спецификации и провеждане на изпитвания, както и организационни мерки, документация и процедури за освобождаване.

(21) Правилното вземане на проби е от съществено значение за осигуряване на качеството на произвежданите продукти. Референтните проби следва да се съхраняват като запис на партидата активно вещество и за оценка в случай на изследвания на качеството.

(22) Производителите следва да въведат система за регистриране и разследване на предполагаеми дефекти и оплаквания, свързани с качеството, за да се осигурят бързо установяване на проблемите, свързани с качеството, и разрешаването им. Освен това следва да се установят процедури за справяне с изтеглянето на продукти.

(23) Следва да се установят определени изисквания за гарантиране, че възлагането на външни изпълнители на дейности, свързани с производството и контрола на активни вещества, не увеличава рисковете за качеството на активните вещества. По-специално възлагането на дейности на външни изпълнители следва да се извършва в писмена форма и да има ясно разграничение на отговорностите на всяка от страните.

(24) Производството на някои видове активни вещества е обусловено от специални съображения. При производството на активни вещества или техни междинни продукти, произведени чрез клетъчно култивиране или ферментация, и при производството на газове от активни вещества следва да бъдат въведени допълнителни изисквания. Поради това е необходимо да се определят някои корекции на изискванията за добра производствена практика или, при необходимост, допълнителни изисквания за тези продукти.

(25) Въпреки че установените в настоящия регламент изисквания за добра производствена практика остават в съответствие с приложимите изисквания съгласно Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([3]), на компетентните органи и заинтересованите страни следва да се даде време да се запознаят с разпоредбите на настоящия регламент. Поради това прилагането му следва да бъде отложено.

(26) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по ветеринарните лекарствени продукти,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

ГЛАВА I

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

Член 1

Предмет и приложно поле

1. В настоящия регламент се определят изискванията за добра производствена практика за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти („активни вещества“).

2. Настоящият регламент се прилага за производството на стерилни активни вещества само до момента непосредствено преди стерилизацията на активното вещество. Стерилизацията и асептичната подготовка се извършват в съответствие с изискванията, установени в приложение I към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти.

([3]) Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 година относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Производството на биологични активни вещества съответства на допълнителните изисквания, предвидени в приложение II към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на активните вещества, посочени в параграф 7.

4. Производството на растителни активни вещества подлежи на допълнителните изисквания, установени в приложение III към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти.

5. Настоящият регламент, с изключение на глава XVII от него, се прилага за производители на активни вещества, различни от веществата, посочени в параграф 7 от настоящия член.

6. Глава XVII се прилага за субекти, участващи в преопаковането или преетикетирането на активни вещества, различни от веществата, посочени в параграф 7 от настоящия член.

7. Настоящият регламент не се прилага за следните активни вещества:

а) активни вещества, които да бъдат използвани във ветеринарни лекарствени продукти за борба с паразитите, предназначени за целевите видове пчели,

б) активни вещества, които да бъдат използвани във ветеринарни лекарствени продукти за борба с ектопаразитите за външно приложение върху животни,

в) биологични активни вещества, когато е налице непрекъснат процес — от получаването или изолирането на активно вещество от биологичен източник до производството на крайния продукт,

г) газове, когато е налице непрекъснато производство и не е възможно междинно съхранение на газ между производството на активното вещество и производството на ветеринарния лекарствен продукт.

8. Глава VII не се прилага за производството на газове от активни вещества, извършвано чрез въздушно разделяне.

9. Членове 48 и 49 не се прилагат за производството на газове от активни вещества, за които първоначалните изследвания на стабилността са заменени с библиографски данни.

10. Член 50 не се прилага за производството на газове от активни вещества, освен ако не е посочено друго.

11. Въпреки че спазването на изискванията, установени в настоящия регламент, показва съответствие с добрата производствена практика, производителят на активни вещества („производителят“) може да прилага алтернативни подходи на предвидените в настоящия регламент, когато е надлежно обосновано, че с алтернативния подход могат да бъдат постигнати същите цели и че се гарантират качеството и чистотата на активното вещество.

Член 2

Определения

За целите на настоящия регламент се прилагат следните определения:

1) „подписан (подпис)“ означава регистриране на физическото лице, което е извършило определено действие или преглед. Това регистриране може да бъде под формата на инициали, пълен саморъчен подпис, личен печат или усъвършенстван електронен подпис съгласно определението в член 3, точка 11 от Регламент (ЕС) № 910/2014 на Европейския парламент и на Съвета ([4]);

2) „управление на риска за качеството“ означава систематизиран процес, прилаган както проактивно, така и ретроспективно, за оценка, контрол, обмен на информация и преглед на риска за качеството на активното вещество;

3) „междинен продукт“ означава материал, произведен по време на етапите на обработка на активно вещество, който претърпява допълнителна молекулярна промяна или пречистване, преди да се превърне в активно вещество;

([4]) Регламент (ЕС) № 910/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 23 юли 2014 г. относно електронната идентификация и удостоверителните услуги при електронни трансакции на вътрешния пазар и за отмяна на Директива 1999/93/ЕО (ОВ L 257, 28.8.2014 г., стр. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) „квалификация“ означава процесът на доказване, че субектите, помещенията, оборудването, съоръженията за комунални услуги, системите или материалите са подходящи за предвидената задача и могат да доведат до очакваните резултати;

5) „контрол в процеса на производството“ означава проверките, извършвани по време на производството, за да се наблюдава и, ако е необходимо, да се коригира процесът, така че да се гарантира, че междинният продукт или активното вещество отговаря на изискваните спецификации;

6) „валидиране“ означава процесът на доказване, че даден метод или процес е подходящ за своята предвидена употреба;

7) „партида“ означава определено количество материали или продукт, което е преминало един(и) и същ(и) процес(и), така че може да се очаква, че ще бъде хомогенно. В случай на непрекъснато производство партидата съответства на определена част от продукцията, характеризираща се с предвидената за нея хомогенност;

8) „суровина“ означава изходни материали, реагенти и разтворители, предназначени за употреба при производството на междинни продукти или активни вещества;

9) „зона“ означава пространство. Конкретен набор от помещения в сграда, свързани с производството на един или повече продукти, които имат общ въздухообработващ агрегат, се счита за една зона;

10) „кръстосано замърсяване“ означава замърсяване на материал или продукт с друг материал или продукт;

11) „карантина“ означава изолирането — физически или по друг ефективен начин — на материали, междинни продукти или активни вещества, до получаване на решение за тяхното освобождаване или отказване;

12) „повторна обработка“ означава въвеждането на междинен продукт или активно вещество, включително онези, които не съответстват на стандартите или спецификациите, обратно в производствения процес и повтаряне етапа на кристализация или други подходящи етапи на химична или физична обработка, които са част от установения производствен процес; продължаването на производствения етап, след извършване на контролно изпитване в процеса на производството и резултатът е показал, че етапът не е завършен, се смята за част от нормалния процес, а не за вторична обработка,

13) „кампанийно производство“ означава производство на последователни серии от партиди от един и същ продукт в определен период от време, последвано от строго спазване на предварително установени мерки за контрол, преди преминаването към друг продукт. Използването на едно и също оборудване за различни продукти е възможно при кампанийното производство, при условие че се прилагат подходящи мерки за контрол;

14) „насипен продукт“ означава всеки продукт, който е преминал всички етапи на преработка преди етапа на опаковане на крайния продукт;

15) „смесване“ означава процес на комбиниране на материали в рамките на една и съща спецификация с цел постигане на хомогенен междинен продукт или активно вещество;

16) „първичен референтен стандарт“ означава вещество, за което с помощта на голям брой аналитични изпитвания е доказано, че е автентичен материал с висока чистота и че е получен от официално признат източник, приготвен е чрез независим синтез, получен е от съществуващ производствен материал с висока степен на чистота или е приготвен чрез последващо пречистване на съществуващ производствен материал;

17) „вторичен референтен стандарт“ означава вещество, използвано като референтен стандарт за рутинни лабораторни анализи, което е с установено качество и чистота, доказани при сравнение с първичен референтен стандарт;

18) „референтна проба“ означава проба от партида материали, използвани в производството на активните вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти, която се съхранява с цел да бъде анализирана, ако възникне необходимост от това по време на срока на годност на съответната партида;

19) „преработка на активно вещество“ означава подлагане на междинен продукт или активно вещество, които не съответстват на стандартите или спецификациите, на един или повече производствени етапи, различни от установения производствен процес, за да се получи междинен продукт или активно вещество с приемливо качество;

20) „матерен разтвор“ означава остатъчна течност, която остава след процесите на кристализация и изолация;

21) „класическа ферментация“ се отнася за онези процеси за производство на активни вещества, използвани като изходни материали, с помощта на микроорганизми, съществуващи в природата или модифицирани по конвенционални методи като облъчване или химически индуцирана мутагенеза.

Член 3

Начален момент за производството на активни вещества

1. Началният момент, в който започва производството на активно вещество, се определя в съответствие с приложението към настоящия регламент. Основанията за приложения подход се документират.

2. От момента, определен в съответствие с параграф 1, се прилагат изискванията, посочени в настоящия регламент.

ГЛАВА II

СИСТЕМА ЗА УПРАВЛЕНИЕ НА КАЧЕСТВОТО

Член 4

Въвеждане на система за управление на качеството

1. Производителите разполагат с цялостна система за управление на качеството, проектирана да гарантира качеството на активните вещества.

2. Съответствието с добрата производствена практика и с условията на разрешението за търговия, когато това е приложимо, е съществена част от системата за управление на качеството.

Член 5

Изисквания за системата за управление на качеството

1. Проектирането на системата за управление на качеството почива върху следните принципи на управление на риска:

а) оценката на рисковете за качеството се основава на научни познания, опит в процеса и в крайна сметка е свързана със защитата на ползвателя и безопасността на третираните животни;

б) равнището на усилията, на формализирането и документирането на процеса на управление на риска за качеството е съизмеримо с равнището на риска.

2. Производителят документира системата за управление на качеството и наблюдава нейната ефективност.

3. В системата за управление на качеството се уточняват:

а) организационната структура на производителя;

б) процедурите, процесите, ресурсите и дейностите, необходими за осигуряване на качеството и чистотата на активното вещество;

в) лицата, упълномощени да освобождават активни вещества и техни междинни продукти.

4. Със системата за управление на качеството се гарантира, че:

а) има достатъчен брой персонал с необходимата квалификация и подходящо обучение и ясно разпределение на отговорностите, включително отговорностите на ръководния персонал;

б) създадено е звено по качеството, което е независимо от производството и изпълнява отговорности както за осигуряване на качеството, така и за контрол на качеството;

в) помещенията и оборудването съответстват на предвиденото за тях приложение и се поддържат по подходящ начин;

г) всички свързани с качеството дейности се записват към момента на тяхното извършване и в документацията се посочва лицето, извършило вписването;

д) съществува подходяща система за документиране, с която се гарантира, че са определени подходящи спецификации за материалите, използвани в производството на активното вещество и неговите междинни продукти, че процедурите за производство и контрол на качеството са ясно определени и че се води подходяща документация;

е) производственият процес се преглежда систематично, за да се гарантира, че с него може постоянно да се доставя продукт с необходимото качество в съответствие със приложимите спецификации;

ж) извършват се подходящи проверки, включително контрол и валидиране в процеса на производството;

з) резултатите от наблюдението на продукта и на процеса се вземат предвид в контекста на освобождаването на партидата и при разследването на отклоненията;

и) установяват се дефекти в качеството, отклонения и други проблеми или необичайни събития, които могат да окажат влияние върху качеството на активното вещество, разследват се причините и се предприемат подходящи коригиращи и/или превантивни мерки;

й) са въведени мерки за прогнозна оценка на планираните промени и тяхното одобрение преди въвеждането им, като се вземат предвид приложимите регулаторни изисквания, както и за оценка на въведените промени (контрол на промените);

к) преди задоволителното завършване на оценката от звеното по качеството не се освобождават или използват каквито и да е материали,

л) въведени са процедури за своевременно уведомяване на ръководството за регулаторни инспекции, сериозни несъответствия в ДПП, дефекти на продуктите и свързани с тях действия;

м) съществува процес на самоинспекция и/или одит на качеството, с който редовно се оценява ефективността на системата за управление на качеството.

Член 6

Отговорности на звеното по качеството

1. Звеното по качеството отговаря както за осигуряване на качеството, така и за контрола на качеството.

2. Отговорностите на звеното по качеството включват, наред с друго, следните елементи:

а) освобождаване или отхвърляне на активни вещества и техни междинни продукти;

б) създаване на система за освобождаване или отхвърляне на суровини, междинни продукти, опаковъчни материали и материали за етикетиране;

в) преглед на партидната документация и документацията от лабораторния контрол за критичните за процеса параметри преди освобождаването на активното вещество;

г) одобряване на:

  и) спецификации и основни производствени инструкции,

  ii) процедури, влияещи върху качеството на активните вещества или техните междинни продукти,

  iii) производители на междинни и активни вещества по договор,

  iv) процедури, потенциално влияещи върху качеството на активното вещество или неговите междинни продукти,

д) преглед и одобрение на всички подходящи документи, свързани с качеството,

е) гарантиране, че:

  и) критичните отклонения се разследват и се отстраняват,

  ii) се извършват самоинспекции и/или вътрешни одити,

  iii) свързаните с качеството оплаквания се разследват и се разрешават,

  iv) за поддръжката и калибрирането на критично оборудване се използват ефективни системи,

v) материалите са изпитвани по подходящ начин и резултатите са докладвани,

vi) са налични данни за стабилност, които да обосноват повторното изпитване на активни вещества или междинни продукти, при необходимост,

ж) се извършват прегледи на качеството на продуктите, посочени в член 8.

3. Отговорностите на звеното по качеството се документират в писмена форма и не се делегират.

Член 7

Отговорности на производственото звено

Отговорностите за производствените дейности се документират в писмена форма и включват най-малко следните елементи:

— изготвяне, преразглеждане, одобряване и разпространение на инструкциите за производство на активни вещества или техни междинни продукти в съответствие с писмени процедури;

— производство на активни вещества, а когато е необходимо и на междинни продукти в съответствие с предварително одобрени инструкции;

— преглед на цялата документация при производството на партидата и гарантиране, че тя е надлежно попълнена и подписана;

— докладване и оценка на всички отклонения при производството, разследване на критични отклонения и документиране на заключенията;

— почистване, а когато е необходимо — дезинфекция на производствените помещения;

— извършване на калибриране и съхранение на записите от това калибриране;

— поддържане на помещенията и оборудването и водене на документация за дейностите по поддръжката;

— преглед и одобрение на протоколите и докладите от валидирането;

— оценка на предложените промени в продукт, процес или оборудване;

— осигуряване на квалификацията на новите и модифицираните съоръжения и оборудване.

Член 8

Прегледи на качеството на продукта

1. Прегледите на качеството на продукта се провеждат и документират ежегодно за всяко активно вещество, като се вземат предвид предишните прегледи, и включват поне преглед на следните елементи:

а) критичен контрол в процеса на производството и резултати от критичните изпитвания на активното вещество,

б) всички партиди, които не са в съответствие с утвърдените спецификации,

в) всички критични отклонения или несъответствия и свързаните с тях разследвания,

г) всички промени, извършени в производствения процес или методите за анализ,

д) резултатите от програмата за мониторинг на стабилността,

е) всички връщания, оплаквания и изтегляния от пазара, свързани с качеството,

ж) адекватността на коригиращите действия.

2. Резултатите от прегледа на качеството на продукта се оценят и се изготвя заключение за необходимостта от предприемане на коригиращи и/или превантивни действия. Причините за коригиращите действия се документират и одобрените коригиращи действия се провеждат своевременно и ефективно.

Член 9

Самоинспекции

1. Провеждат се редовни самоинспекции за наблюдение на изпълнението на мерките относно персонала, помещенията, оборудването, документацията, производството, контрола на качеството, системата за управление на качеството, освобождаването на партиди и мерките за разглеждане на оплаквания и изтегляния от пазара, свързани с качеството.

2. При самоинспекциите се проверява пригодността на мерките, посочени в параграф 1, като се гарантира, че активните вещества отговарят на изискваните стандарти за качество и са в съответствие с добрата производствена практика.

3. Самоинспекциите се документират. Докладите включват направените наблюдения и, когато е приложимо, предложения за коригиращи мерки. Предприетите впоследствие действия също се документират.

ГЛАВА III

ПЕРСОНАЛ

Член 10

Общи изисквания към персонала

1. На всеки производствен обект има достатъчен брой персонал с необходимата квалификация и практически опит, свързани с предвидените операции. Индивидуалните отговорности на персонала се определят ясно.

2. Консултантите притежават подходящо образование, обучение и опит, за да могат да дават консултации по определената тема. Квалификацията и видът на услугите, предоставяни от консултантите, се документират.

Член 11

Обучение

1. Целият персонал преминава първоначално и продължаващо обучение, свързано с възложените му задачи. На персонала, чиито задължения включват работа в производствени и складови зони или в контролни лаборатории, се осигурява обучение по системата за управление на качеството и добрата производствена практика. Персоналът, работещ в зони, в които замърсяването представлява опасност, като например чисти зони или зони, в които се работи с високоактивни, токсични, инфекциозни или сенсибилизиращи материали, преминава специално обучение. Обучението включва също и програмите за хигиена, посочени в член 12.

2. Практическата ефективност на обучението се оценява периодично. Документацията от обученията се съхранява.

Член 12

Хигиена

1. Създават се подробни програми за хигиена, адаптирани към различните нужди в рамките на производствения обект. Тези програми включват процедури, които се отнасят до здравето, хигиенните практики и облеклото на персонала. Особено внимание се обръща на хигиенните мерки, необходими за производството на стерилни и биологични препарати. Хигиенните процедури се спазват стриктно от всяко лице, което влиза в производствените и контролните зони.

2. Лица, които страдат от заразно заболяване или имат отворени рани по откритите части на тялото, не извършват дейности, при които може да се наруши безопасността или качеството на активните вещества.

3. Всяко лице, влизащо в производствените зони, носи защитно облекло, подходящо за извършваните операции, което се сменя при необходимост. Облеклото и неговото качество са подходящи за процеса и степента на чистота на работната зона. То се носи по начин, който предпазва продукта от риск от замърсяване.

4. Избягва се директен контакт между оператора и открития продукт, както и с всяка част от оборудването, която влиза в контакт с продуктите.

5. Храненето, пиенето, дъвченето или пушенето и съхранението на храна, напитки, пособия за пушене в производствените и складовите зони се забранява.

ГЛАВА IV

ПОМЕЩЕНИЯ

Член 13

Общи изисквания към помещенията

1. Помещенията, използвани за производството на активни вещества, са подходящи за планираните операции. По-специално помещенията са проектирани или пригодени, оборудвани, експлоатирани, почиствани и поддържани така, че да се сведе до минимум възможността за външно замърсяване, кръстосано замърсяване, рискът от грешки и всякакво неблагоприятно въздействие върху качеството на активните вещества.

2. Потокът материали и персонал, преминаващ през помещенията, се планира така, че да се избегнат объркванията или замърсяване.

3. Обособяват се определени зони или се въвеждат системи за контрол за следните дейности:

а) получаване, идентификация, вземане на проби и поставяне под карантина на постъпващите материали, които ще бъдат освободени или отхвърлени,

б) производствени операции,

в) лабораторни операции,

г) опаковъчни операции и операции по етикетиране,

д) поставяне под карантина преди освобождаване или отхвърляне на активни вещества и техни междинни продукти,

е) вземане на проби от активни вещества и техни междинни продукти,

ж) съхранение на освободени материали,

з) съхраняване на отхвърлени материали преди по-нататъшно разпореждане с тях (например връщане, повторна обработка или унищожаване).

4. Осигуряват се подходящи помещения за измиване, както и тоалетни за персонала. Помещенията за измиване се поддържат в чисто състояние и са снабдени с топла и студена вода, според случая, сапун или препарат за измиване, както и с устройства за изсушаване на ръцете или кърпи за еднократна употреба. Помещенията за измиване и тоалетните са отделени от производствените зони.

5. При необходимост се осигуряват и помещения за вземане на душ или смяна на облеклото.

6. Лабораторните зони и операции обикновено са отделени от производствените зони.

7. Чрез дерогация от параграф 6 лабораторните зони могат да бъдат разположени в производствените зони, при условие че се спазват следните условия:

а) операциите в производствения процес не влияят неблагоприятно върху прецизността на лабораторните измервания,

б) лабораторията и дейностите, извършвани в нея, не влияят неблагоприятно на производствения процес или на активните съставки и техните междинни продукти.

8. Всички съоръжения за комунални услуги, влияещи върху качеството на продукта, се подлагат на квалификация и се наблюдават (например пара, газове, сгъстен въздух, отопление, вентилация и климатизация). В случай на надвишаване на границите за тези съоръжения за комунални услуги се предприемат действия. Необходимо е да има налични чертежи на тези системи за комунални услуги.

9. При необходимост се осигуряват подходящи системи за вентилация, филтриране на въздуха и изпускателни системи. Тези системи са проектирани и изградени така, че да се намалят до минимум рисковете от замърсяване и кръстосано замърсяване и включват оборудване за контрол на атмосферно налягане, микроорганизми, когато е необходимо, прах, влажност и температура, подходящи за съответния етап на производство. Особено внимание се обръща на свеждането до минимум на рисковете от замърсяване и кръстосано замърсяване на местата, където активните вещества са изложени на въздействие от околната среда.

10. Ако въздухът в производствените зони е циркулационен се вземат подходящи мерки за контрол на рисковете от замърсяване и кръстосано замърсяване.

11. Постоянно инсталираните тръбопроводи се идентифицират по подходящ начин чрез идентификация с индивидуални линии, документация, системи за компютърен контрол или други средства.

12. При необходимост канализационните тръби са с подходящ размер и са снабдени с въздушен отвор или подходящо устройство, за да бъде предотвратено обратно изтичане.

13. Във всички зони се осигурява подходящо осветление за улесняване на почистването, поддръжката и правилното провеждане на операциите.

14. Каналните води, сметта и останалите отпадъци във и от сградите и площите в непосредствена близост се отстраняват по безопасен, навременен и хигиеничен начин. Контейнерите и тръбопроводите за отпадъчни материали са ясно обозначени.

15. За всеки производствен обект се изготвя основен документ на производствения обект, в който се предоставя подробно описание на помещенията, на дейностите, извършвани в производствения обект, и на въведената система за качество. При изготвяне на основния документ на производствения обект се следва образецът, предоставен в приложение VI към Регламент за изпълнение C(2025) 3700 на Комисията относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти.

Член 14

Вода

1. Водата, използвана при производствения процес на активните вещества, е подходяща за тази цел.

2. Освен ако няма основание за друго, водата, използвана при производството на активни вещества, съответства най-малко на качеството на питейната вода.

3. Когато питейната вода не е с необходимото качество, за да се гарантира качеството на активното вещество, и има по-строги спецификации за качеството на водата, се установяват подходящи спецификации за физико-химичните, микробиологичните свойства, нежеланите организми и/или ендотоксините.

4. В случаите, при които водата, използвана при производството на активни вещества, се подлага на обработка от производителя, за да се постигне определено качество, процесът на обработка се валидира и наблюдава и се определят граници на действие, за да се гарантира качеството на водата.

5. Водата, използвана през етапите на крайна изолация и пречистване при производството на нестерилно активно вещество, предназначено за производство на стерилен ветеринарен лекарствен продукт, се наблюдава и контролира за общо микробно число, нежелани организми и ендотоксини.

Член 15

Ограничаване

1. Освен ако не са установени и поддържани валидирани процедури за инактивиране и почистване, когато се използват материали с инфекциозен характер или с висока фармакологична активност или токсичност се използват специални производствени зони.

2. Наред с други се установят и прилагат подходящи мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване от персонал или материали, които се придвижват от една зона в друга.

3. Производствените дейности (включително претегляне, смилане или опаковане) на силно токсични нефармацевтични материали, като биоциди и продукти за растителна защита, не се извършват в помещения, използвани за производство на активни вещества.

4. Работата със силно токсични нефармацевтични материали и тяхното съхранение се разделят от активните вещества.

5. За определяне на необходимостта и степента, в която производствените зони могат да се използват за производството на множество активни вещества, и за ограничаване на риска от замърсяване, се използва всеобхватна и ефективна система за качество, включваща подходящ контрол на качеството и управление на риска за качеството.

Член 16

Хигиенизиране и поддръжка

1. Определянето на отговорността за хигиенизирането и описването на графиците за почистване, методите, оборудването и материалите, които ще се използват при почистване на сгради и помещения се установяват в писмени процедури.

2. Използването на подходящи родентициди, инсектициди, фунгициди, фумиганти и почистващи и дезинфекциращи продукти, за да се предотврати замърсяването на оборудването, суровините, опаковъчните материали или материалите за етикетиране, активните вещества или техните междинни продукти, се установява в писмени процедури.

ГЛАВА V

ОБОРУДВАНЕ

Член 17

Проектиране и конструкция

1. Оборудването за производствени операции на активни вещества или техни междинни продукти отговаря на следните условия:

а) да е с подходяща конструкция и достатъчни размери, както и да е подходящо разположено и оценено като годно за предназначението си,

б) да е почистено, дезинфекцирано, при необходимост, и поддържано,

в) да е конструирано така, че контактните повърхности да не променят качеството на продуктите извън установените спецификации за активното вещество,

г) да се използва само за операциите, за които е преминало квалификация.

2. Главното оборудване и постоянно инсталираните производствени линии за производство на активни вещества или техни междинни продукти се обозначават по подходящ начин.

3. Веществата, необходими за работата на оборудването, използвано при производствените операции, като смазочни вещества, затоплящи течности или охладители, не влизат в контакт с активните вещества или техните междинни продукти. Отклоненията от това изискване се оценяват, за да се провери дали няма неблагоприятни влияния върху пригодността за употреба на активните вещества или техните междинни продукти. Когато е възможно, при работата на оборудването, използвано при производствените операции, се използват смазочни материали и масла със степен на чистота за хранителни цели.

4. Когато е подходящо се използва затворено или изолирано оборудване. Когато се използва открито оборудване или оборудването се отваря, се вземат допълнителни предпазни мерки за свеждане до минимум на риска от замърсяване.

5. Производителите гарантират, че се поддържат актуални схеми за оборудването, използвано при производствените операции и критичните инсталации, като инструменти и системи за комунални услуги.

Член 18

Поддръжка и почистване

1. Производителите установяват:

а) графици и процедури, включващи възлагане на отговорностите за поддръжката на оборудването, използвано при производствени операции,

б) писмени процедури за почистване на оборудването и последващото му пускане за производството на активни вещества и техни междинни продукти.

2. Процедурите за почистване са достатъчно детайлно разписани, за да бъде дадена възможност за почистване на всякакъв тип оборудване по възпроизводим и ефективен начин, и включват описание на следното:

а) възлагане на отговорности за почистване на оборудването,

б) графици за почистването, включващи при необходимост и дезинфекция,

в) методите и материалите, включително степента на разреждане на почистващите агенти, използвани за почистване на оборудването,

г) инструкции за демонтиране и монтиране на всяка част от оборудването, за да се осигури правилно почистване, при необходимост,

д) инструкции за премахване или заличаване на идентификацията на предишна партида,

е) инструкции за предпазване на чистото оборудване от замърсяване преди използването му;

ж) проверка за чистота на оборудването непосредствено преди използване, ако е практично,

з) определяне на максималното време между приключването на обработката и почистването на оборудването, когато е целесъобразно.

3. Оборудването и приборите се почистват, съхраняват, а когато е необходимо и се дезинфекцират или стерилизират, за да се предпазят от замърсяване или наличие на материал от предишно производство, който може да промени качеството на активните вещества или техните междинни продукти извън определеното от техните спецификации.

4. Когато оборудването е предназначено за непрекъснато производство или за кампанийно производство на последователни партиди от едно и също активно вещество или негов междинен продукт, то се почиства на подходящи интервали, за да се предотвратят натрупването или преносът на замърсители.

5. Оборудването, което не е предназначено за непрекъснато производство или за кампанийно производство на последователни партиди от едно и също активно вещество или негов междинен продукт, се почиства между производствата на различните материали, за да се предотврати кръстосано замърсяване.

6. Определят се критерии за приемане на остатъчните количества и за избор на процедури за почистване и почистващи агенти, а основанията за избирането им се документират.

7. Оборудването се идентифицира с подходящи средства по отношение на съдържанието и хигиенното му състояние.

Член 19

Калибриране

1. Производителите гарантират, че са изпълнени следните изисквания:

а) оборудването за контрол, претегляне, измерване, наблюдение и изпитване, което е от критично значение за осигуряване на качеството на активното вещество или неговите междинни продукти, се калибрира в съответствие с писмените процедури и по утвърден график;

б) калибрирането на оборудването се извършва с помощта на стандарти, които осигуряват проследимост до сертифицирани стандарти, когато има такива;

в) документация от калибрирането, посочено в буква б), се съхранява;

г) статусът на калибрирането на оборудването, което е от критично значение за качеството на активните вещества или техните междинни продукти, е известен и може да бъде проверен;

д) инструменти, които не отговарят на критерии за калибриране, не се използват.

2. Отклоненията от одобрените стандарти за калибриране на критичното оборудване се разследват, за да се прецени дали могат да повлияят на качеството на активните вещества или на техните междинни продукти, произведени с това оборудване от последното калибриране насам.

Член 20

Компютризирани системи

1. Компютризираните системи, свързани с добрите производствени практики за активни вещества, се валидират, като се вземат предвид разнообразието, сложността и критичността на компютризираната система.

2. Извършената подходяща инсталационна и операционна квалификация доказва пригодността на компютърния хардуер и софтуер за изпълнение на определените задачи.

3. За предлагания в търговската мрежа софтуер, който е преминал квалификация, не се изисква прилагане на същото ниво на изпитване, както при непредлагания в търговската мрежа софтуер. Когато съществуващата компютризирана система не е била валидирана по време на инсталирането ѝ, се извършва ретроспективно валидиране при наличие на подходящата документация.

4. Компютризираните системи разполагат с контролни механизми, предотвратяващи неразрешения достъп, промени в данните и пропуски в данните. Всички промени в данните се записват и се преглеждат в рамките на одитната следа.

5. Работата и поддръжката на компютризираните системи се извършва съгласно наличните писмени процедури.

6. Когато се въвеждат на ръка данни с критично значение, е необходима допълнителна проверка на точността им от втори оператор или от самата система.

7. Инциденти, свързани с компютризираните системи, които могат потенциално да повлияят на качеството на активните вещества или техните междинни продукти, на сигурността на записите или на резултатите от изпитванията, се документират и разследват.

8. Промените в компютризираните системи се извършват в съответствие с процедура за контрол на промените и официално се одобряват, документират и изпитват, при необходимост. За всички промени в компютризираната система се води документация, включително и за измененията и подобренията, направени в хардуера, софтуера и други критични компоненти на системата. Тази документация доказва, че компютризираната система се поддържа във валидирано състояние.

9. За да се предотвратят сривове или грешки в компютризираната система, водещи до трайна загуба на документация, се въвежда система за резервно копиране на данни.

10. Защитата на данните се гарантира за всички компютризирани системи.

11. Данните могат да се записват и чрез друго средство като допълнение към компютризираната система.

ГЛАВА VI

ДОКУМЕНТИРАНЕ

Член 21

Система за документиране

1. Създава се и се поддържа система за документиране, която е подходяща за постигане на целите на системата за управление на качеството.

2. Системата за документиране обхваща по изчерпателен начин инструкциите и спецификациите, свързани с производството на активни вещества и техни междинни продукти, както и друга документация, свързана със системата за управление на качеството, и гарантира, че се води документация за дейностите, които могат пряко или косвено да повлияят на качеството на активните вещества или техните междинни продукти. В системата за документиране се уточнява срокът на съхранение за всеки от документите или записите.

3. Цялата документация за производството, контрола и разпространението на партида се съхранява най-малко 1 година след изтичане на срока на годност на партидата.

4. Чрез дерогация от параграф 3 документацията за активни вещества с дати на повторно изпитване се съхранява най-малко 3 години след пълното разпространение на партидата.

5. Съдържанието на документите е недвусмислено и се актуализира.

6. Документацията може да се съхранява в различни форми и установените в настоящата глава изисквания се прилагат независимо от формата. Когато се използват електронни, фотографски носители, видеозаписи или други системи за обработка на данни, съответните системи първо се валидират, за да се гарантира, че тези системи са подходящи за правилното съхранение на данните през необходимия период на съхранение.

7. В случай че се използват техники за намаляване на данните, като например записване на микрофилми или електронни записи, с цел да се съхраняват спецификации, инструкции, процедури или записи, се осигуряват на разположение подходящо оборудване за извличане и средства за създаване на хартиени копия.

8. По време на срока на съхранение на данните документите и записите са леснодостъпни в обекта, където са се извършвали дейностите, описани в тези документи и записи.

9. Електронните подписи върху документите и записите се удостоверяват и защитават.

Член 22

Спецификации

1. Спецификациите се установяват и определят за:

а) суровини,

б) междинни продукти,

в) активни вещества,

г) материали за етикетиране и опаковъчни материали.

2. Спецификации се установяват за всички други материали, използвани по време на производството на активни вещества и техни междинни продукти, които биха могли да окажат критично влияние върху качеството на активните вещества и техните междинни продукти.

3. По отношение на контрола в процеса на производството се установяват и документират критерии за приемане.

Член 23

Почистване, поддръжка на оборудването и документация за използването

1. Документацията за използването, почистването, дезинфекцията и стерилизацията и поддръжката на основното оборудване се съхранява. Тази документация включва:

а) датата и, ако е целесъобразно, часа,

б) продукта и номера на партидата на всяка обработена в оборудването партида,

в) лицето, извършило почистването и поддръжката.

2. Когато оборудването е определено за производството на само едно активно вещество или неговия междинен продукт, не е необходима отделна документация за оборудването, ако при партидите се спазва последователност, която може да бъде проследена.

3. Документацията за използването, почистването, дезинфекцията или стерилизацията и поддръжката на основното оборудване може да бъдат част от документацията на партидата или да се съхранява отделно.

Член 24

Документация за материалите за етикетиране и опаковъчните материали за суровини, междинни продукти и активни вещества

1. Води се подходяща документация, която позволява да се проследи цялата хронология на партидата.

2. За всяка доставка на материали, използвани в производството, включително суровини, междинни продукти, както и материали за етикетиране и опаковъчни материали, се съхранява документация за получаване и обработка на партидите. Тази документация включва:

а) наименованието на производителя на доставения материал,

б) идентичността и количеството на всяка доставка от всяка партида суровини, междинни продукти или опаковъчни материали и материали за етикетиране на активните вещества,

в) наименованието на доставчика,

г) идентификационния номер на доставчика,

д) идентификационния номер, издаден при получаването, и датата на получаване,

е) резултатите от проведените изпитвания или изследвания заедно с направените заключения,

ж) документацията за проследяване използването на материалите,

з) документацията от проведените изпитвания и от прегледа на опаковъчните материали и материалите за етикетиране на активните вещества за съответствие с утвърдените спецификации,

и) окончателното решение за отхвърляне на суровини, междинни продукти или опаковъчни материали и материали за етикетиране на активни вещества.

3. За сравнение с отпечатаните етикети се поддържат основни етикети.

Член 25

Основни производствени инструкции

1. Основните производствени инструкции за всяко активно вещество и негов междинен продукт се изготвят, датират и подписват от едно лице и се проверяват, датират и подписват независимо от лице в звеното по качеството.

2. Основните производствени инструкции, посочения в параграф 1, включват:

а) наименованието на активното вещество или неговия междинен продукт, които се произвеждат, както и референтен код на идентификационния документ, ако това е необходимо;

б) пълен списък на суровините и междинните продукти, обозначени със специфични наименования или кодове, за да могат да се идентифицират конкретни качествени характеристики;

в) точен запис на количеството или съотношението на всяка суровина или междинен продукт, който ще се ползва, включително мерната единица. Когато количеството не е строго определено, се включват изчисленията за размера на всяка партида или количеството произведена продукция. Когато е обосновано се включват отклоненията в количеството суровини или междинни продукти,

г) мястото на производство и основното производствено оборудване, което ще се ползва,

д) подробни производствени инструкции, включително:

— последователности, които да се следват,

— обхват на параметрите на процеса, които ще се ползват,

— указания за вземане на проби и контрол в процеса на производството със съответните им критерии, при необходимост,

— срокове за изпълнение на отделните производствени етапи и пълния процес, при необходимост,

— очакван размер на добивите на съответните производствени етапи или в определени моменти,

— специални указания или предпазни мерки, които трябва да се спазват или препращане към тях, при необходимост,

— указания за съхранение на активното вещество или негов междинен продукт за гарантиране на годността им за употреба, включително материали за етикетиране и опаковъчни материали и специални условия на съхранение със съответните срокове, при необходимост.

Член 26

Производство на партиди и документация от проведения контрол

1. Партидната производствена документация се изготвя за всяко активно вещество и неговия междинен продукт. Тази партидна производствена документация:

а) включва за всяка партида пълната информация, посочена в параграф 2;

б) се проверява преди издаването на протокола, за да се гарантират правилната версия и четливо точно възпроизвеждане на съответната основна производствена инструкция;

в) включва препращане към използваните основни производствени инструкции, в случай че партидната производствена документация е изготвена от отделна част от основната производствена инструкция;

г) е обозначена уникален партиден или идентификационен номер, датирана и подписана при издаване. При непрекъснато производство продуктовият код заедно с датата и часа може да служи като уникален идентификационен номер до определяне на окончателен номер.

2. Партидната производствена документация и документацията от проведения контрол включват:

а) дати и, при необходимост, часове на производството и контрола,

б) идентификация на използваното основно оборудване (например реактори, сушилни, мелници и др.),

в) специфична идентификация на всяка партида, включително тегло, размери и партидни номера на суровините, междинните продукти или други преработени материали, използвани при производството,

г) запис на резултатите от критичните параметри на процеса,

д) извършени вземания на проби,

е) подписи на лицата, извършили и директно наблюдаващи или проверяващи всяка критична стъпка от операцията,

ж) резултати от изпитванията в процеса на производството и лабораторните изпитвания,

з) количество добив в съответните етапи или часове,

и) описание на опаковката и етикета на активното вещество или неговия междинен продукт,

й) представителен етикет на активното вещество или неговия междинен продукт, ако са освободени за продажба,

к) всяко отклонение от процедурите и инструкциите или всяко необичайно събитие, което би могло да повлияе на производството или изпитването на активното вещество, неговата оценка, проведено изследване (ако е приложимо) или позоваване на това изследване, ако се съхранява отделно,

л) резултати от изпитванията при освобождаване.

3. За разследване на критични отклонения от процедурите и инструкциите или всяко необичайно събитие, което би могло да повлияе на производството или изпитването на активното вещество, или несъответствия със спецификацията при партида активно вещество или негов междинен продукт се изготвят и следват писмени процедури. Разследването обхваща и други партиди, които е възможно да са свързани с конкретното отклонение или несъответствие.

Член 27

Документация от лабораторен контрол

1. Документация от лабораторен контрол се изготвя за всяко активно вещество. Тази документация от лабораторния контрол включва пълните данни, получени от всички проведени изпитвания, за да се гарантира съответствието с установените спецификации и стандарти, включително проучвания и анализи, и по-специално следните аспекти:

а) описание на получените проби за изпитване, включително името на материала или източника, партиден номер или друг отличителен код, дата на вземане на пробата, а когато е необходимо — количеството и датата на получаване на пробата за изпитване,

б) описание или препратка към всеки използван метод на изпитване,

в) декларация за теглото или размера на пробата, използвана за всяко изпитване, както е посочено в метода, данни или препращане към подготовката и изпитването на референтни стандарти, реактиви и стандартни разтвори,

г) пълен запис на необработените данни, получени по време на всяко изпитване, като допълнение към диаграми, схеми и спектри от лабораторното оборудване, съответно обозначени, за да идентифицират конкретния изследван материал и партида,

д) запис на всички изчисления, свързани с изпитването, включително например мерни единици, коефициенти на превръщане и коефициенти на еквивалентност,

е) резултатите от проведените изпитвания и начина на сравнение с установените критерии за приемане;

ж) подпис на лицето, което е извършило всяко изпитване, и датата, на която е извършено изпитването;

з) дата и подпис на второ лице, показващ, че първоначалните данни са прегледани за точност, пълнота и съответствие с утвърдените стандарти.

2. Документацията от лабораторния контрол включва също и пълната документация относно:

а) всички изменения на утвърдения метод за анализ,

б) периодично калибриране на лабораторните инструменти, апарати, уреди за измерване и записващи устройства,

в) всички извършени изпитвания за стабилност на активните вещества,

г) проучвания във връзка с отклонения в спецификациите.

Член 28

Производство на партиди и преглед на документацията от лабораторния контрол

1. За преглед и одобрение на партидната производствена документация, посочена в член 26, и документацията от лабораторния контрол, посочена в член 27, се установяват и спазват писмени процедури, за да се гарантира съответствието на активното вещество или неговия междинен продукт с установените спецификации преди освобождаването на партидата.

2. Производствената документация и документацията от лабораторния контрол на некритични етапи от процеса може да се преразглеждат от квалифициран производствен персонал или други звена, които следват процедурите, одобрени от звеното по качеството.

3. Всички доклади за отклонения, разследвания и отклонения в спецификациите се преглеждат като част от прегледа на партидната документация, преди партидата да бъде освободена.

4. Звеното по качеството може да делегира отговорността и правомощията за освобождаване на междинни продукти на производственото звено, с изключение на междинните продукти, изпратени извън контрола на производителя.

ГЛАВА VII

УПРАВЛЕНИЕ НА МАТЕРИАЛИТЕ

Член 29

Работа с материали

1. Работата с материали, включително аспекти, свързани с получаването, идентификацията, карантината, съхранението, обработката, вземането на проби, изпитването и одобряването или отхвърлянето, се извършва в съответствие с писмени процедури или инструкции и се документира по подходящ начин.

2. Доставчиците на материали, използвани в производството на активното вещество, се одобряват от звеното по качеството след проверка на тяхната пригодност. В случай на материали от критично значение е необходима квалификация на доставчиците. Равнището на надзор е пропорционално на рисковете, породени от отделните материали.

3. Всички материали се закупуват в съответствие със съответната спецификация.

4. Когато доставчикът на материал от критично значение не е производителят на този материал, името и адресът на този производител са известни на производителя на междинния продукт или на активното вещество.

5. Промените в източника на доставка на суровини от критично значение се третират съгласно глава XIII.

Член 30

Получаване и поставяне под карантина на постъпващи материали

1. При получаване всеки контейнер или група контейнери с материали се проверява визуално за коректно етикетиране, включително сравняване на наименованието, използвано от доставчика, и това от самия производител, ако се различават.

2. Повреди по контейнерите и всякакви други проблеми (например доказателства за нарушаване на целостта на печата или доказателства за нарушения на целостта на опаковката), които могат да повлияят неблагоприятно върху качеството на материала, се разследват.

3. Постъпващите материали се поставят под физическа или административна карантина непосредствено след получаването, докато освобождаването им бъде разрешено от отговорното лице след проверка на съответствието с приложимите спецификации.

4. Преди постъпващите материали да бъдат смесени с тези в наличност (например разтворители или наличности в силози), те се идентифицират като съответстващи, изпитани при необходимост и освободени. За предотвратяване поставянето на входящи материали погрешка при вече налични такива има налични процедури.

5. Когато за доставка на насипни суровини не се използват специално предназначени контейнери, се гарантира отсъствието на кръстосано замърсяване в контейнера. Такава гаранция може да бъде предоставена чрез един или повече от следните елементи:

— сертификат за почистване,

— изпитване за следи от примеси,

— одит на доставчика.

6. Големите контейнери за съхранение със съответните колектори, линии за пълнене и разтоварване се идентифицират по подходящ начин.

7. Всеки контейнер или група контейнери с постъпващи материали получава и се идентифицира с отличителен код, партиден номер или номер на получаване. Този номер се използва при регистриране разположението на всяка партида.

8. Въвежда се система за идентифициране статуса на всяка партида при приемане и поставяне под карантина.

Член 31

изпитване на постъпващи материали

1. За проверяване на идентичността на всяка партида постъпващ материал се извършва най-малко едно изпитване. Вместо изпитвания може да се ползва сертификат за анализ на доставчика, при условие че производителят разполага със система за оценяване на доставчици.

2. Одобряването на доставчик включва оценка, която дава необходимите доказателства (например история на спазване на изискванията), че производителят може постоянно да осигурява материали, отговарящи на съответните спецификации.

3. Преди да се съкрати броят на вътрешните изпитвания на постъпващите материали, се прави пълен анализ на най-малко три партиди такива материали. Този пълен анализ се извършва през подходящи интервали и се сравнява със сертификатите за анализ на доставчика.

4. Надеждността на сертификатите за анализ се проверява през редовни интервали.

5. Чрез дерогация от параграф 1 спомагателните вещества, опасните или силно токсичните суровини, други специални материали или материали, прехвърлени в друго звено под контрола на производителя, не е необходимо да бъдат изпитвани, ако е получен сертификат за анализ от доставчика, показващ, че тези материали отговарят на установените спецификации. Визуалната проверка на контейнерите, етикетите и записът на партидните номера спомагат за установяването на идентичността на тези материали. Липсата на изпитване на място на тези материали се обосновава и документира.

Член 32

Вземане на проби от постъпващи материали

1. Персоналът, отговарящ за вземането на проби, преминава обучение относно техниките и оборудването за вземане на проби, рисковете от кръстосано замърсяване, предпазните мерки, които трябва да се вземат по отношение на нестабилни или стерилни вещества, необходимостта от документиране на всякакви неочаквани или необичайни обстоятелства, както и други аспекти, свързани с прилагането на процедурите за вземане на проби.

2. Пробите са представителни за партидата материал, от която са взети. Вземането на проби се извършва в съответствие с писмени процедури, в които се посочва най-малко следното:

а) броят контейнери, от които трябва да се вземе проба,

б) от коя част на контейнера трябва да се вземе проба,

в) количеството проба, която трябва да се вземе от всеки контейнер.

3. Броят на контейнерите за вземане на проби и размерът на пробата се основават на план за вземане на проби, който взема предвид следното:

а) критичното значение на постъпващия материал,

б) изменчивостта на материала,

в) история на спазване на изискванията от страна на доставчика,

г) количеството проба, необходимо за анализ.

4. Вземането на проба се извършва на определени места и съгласно процедури, определени за предотвратяване на замърсяването на взетата проба и замърсяването на други материали.

5. Контейнерите, от които се вземат проби, се отварят внимателно и след това се затварят. Те се обозначават, за да се посочи, че от тях е взета проба.

6. На съдовете за съхранение на проби се поставя етикет, на който се посочват съдържанието, партидният номер, датата на вземане на пробите и опаковките, от които са взети пробите.

Член 33

Повторна оценка на материалите

Всички материали се подлагат на повторна оценка, когато е необходимо, за да се определи годността им за употреба (например след дълъг период на съхранение или излагане на топлина или влага).

ГЛАВА VIII

ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ В ПРОЦЕСА НА ПРОИЗВОДСТВОТО

Член 34

Производствени операции

1. Суровините за производството на активни вещества или техните междинни продукти се претеглят или оразмеряват при подходящи условия, които не повлияват на годността им за употреба.

2. Везните и измервателните уреди са с подходящ диапазон и точност, за да се осигури прецизността на операциите по претегляне.

3. Когато материалът е отделен за по-нататъшна употреба при производствените операции, той се получава в подходящ контейнер, който е обозначен, така че да съдържа следната информация:

а) наименование на суровината или код на артикула,

б) входящ или контролен номер,

в) тегло или количество на материали в новия контейнер,

г) дата на повторна оценка или повторно изпитване, когато е необходимо.

4. Критичните дейности, включително критичните операции по претегляне, измерване или разделяне, се проверяват или се подлагат на еквивалентен контрол. Преди употреба производителят гарантира, че производственият му персонал потвърждава, че материалите са същите, като специфицираните в партидната документация на предвиденото за производство активно вещество или неговия междинен продукт.

5. Реалните добиви на определени етапи от производствения процес се сравняват със съответните очаквани добиви. Очакваните добиви в съответните им рамки се установяват на базата на предишни лабораторни данни, данни от експериментално производство или производствени данни. Отклонения в добива, свързани с критични етапи от процеса, се разследват, за да се определи въздействието им или потенциалното им въздействие върху полученото качество на засегнатите партиди.

6. Всяко отклонение в добива се документира и обяснява. Всяко критично отклонение се разследва.

7. Статутът на обработката на основните единици от оборудването се отбелязва или върху отделните единици от оборудването, или чрез подходяща документация, компютърна контролна система или други средства.

8. Материалите, които ще се подлагат на преработка или повторна обработка, се контролират надлежно, за да се предотврати неразрешена употреба.

Член 35

Срокове

Когато в основните инструкции за производство са посочени срокове, тези срокове се спазват, за да се гарантира качеството на активните вещества и на техните междинни продукти. Отклоненията от сроковете се документират и оценяват.

Член 36

Контрол и вземане на проби в процеса на производството

1. Разработват се писмени процедури за наблюдение на напредъка и контрол на протичането на производствените етапи, на които се дължи изменчивостта в качеството на активните вещества и техните междинни продукти. Контролът в процеса на производството и критериите за неговото за приемане се определят въз основа на информацията, получена по време на етапа на разработка, или на данни за минали периоди.

2. Критериите за приемане, както и видът и обхватът на изпитването могат да зависят от:

а) естеството на произвеждания междинен продукт или активно вещество,

б) провежданата реакция или етап на процеса,

в) степента, до която с процеса се въвежда изменчивост в качеството на активното вещество или неговия междинен продукт.

3. По-малко строгият контрол в процеса на производството може да е подходящ при ранните етапи на обработка, докато по-строгият контрол може да е подходящ за по-късните етапи на обработка (например етапи на изолиране и пречистване).

4. Контролът в процеса на производството и наблюдението на процеса от критично значение, включително точките и методите за контрол, се заявяват в писмена форма и се одобряват от звеното по качеството.

5. Контролът в процеса на производството може да се извършва от квалифициран персонал от производствения отдел. Процесът може да бъде коригиран без предварително одобрение от отдела по качеството, в случай че тези корекции са направени в рамките на установените граници, одобрени от отдела по качеството. Всички изпитвания и резултати се документират изцяло като част от партидната документация.

6. Методите за вземане на проби за междинни материали, междинни продукти и активни вещества се посочват в писмени процедури. Тези процедури са разработени така, че да предотвратят замърсяване на материала, от който е взета пробата и на други междинни продукти или активни вещества. Въвеждат се процедури за осигуряване на целостта на пробите след събирането им.

7. Провеждат се проучвания във връзка с отклонения в спецификациите.

8. Чрез дерогация от параграф 7 не се изискват проучвания във връзка с отклонения в спецификациите за изпитванията в процеса на производството, които се извършват с цел наблюдение или коригиране на процеса.

Член 37

Смесване на партиди междинни продукти или активни вещества

1. Партиди, които имат отклонения в спецификациите, не се смесват с други партиди с цел спазване на спецификациите.

2. Всяка партида, която участва в смесването:

а) е произведена по установен процес и

б) е изследвана индивидуално и е установено, че отговаря на съответните спецификации преди смесване.

3. Допустимите операции по смесване включват:

а) смесване на малки партиди, за да се увеличи размерът на партидата,

б) смесване на остатъци (например относително малки количества изолиран материал) от партиди от един и същ междинен продукт или активно вещество с цел да се получи една партида.

4. Процесите на смесване се контролират и документират по подходящ начин, а смесената партида се изследва, за да се гарантира, че отговаря на установените спецификации, при необходимост.

5. Партидната документация на процеса на смесване позволява проследимост на всяка партида, включена в сместа.

6. Когато физичните характеристики на активното вещество са от критично значение (например активни вещества, предназначени за приложение в твърди перорални фармацевтични форми или суспензии), операциите по смесването се валидират по отношение на хомогенността на комбинираната партида. Валидирането включва изпитване на критични характеристики (например разпределение на частиците по големина, обем на плътност и плътност след слягане), които могат да се повлияят от процеса на смесване.

7. Когато смесването може да повлияе неблагоприятно върху стабилността, се провежда изпитване за стабилност на крайната смесена партида.

8. Срокът на годност или датата за повторен анализ на смесената партида се определя от датата на производство на най-старите остатъци или партида в сместа.

Член 38

Контрол на замърсяването

1. Пренасянето на остатъчни материали в последващи партиди не води до пренасяне на продукти от разграждането или микробно замърсяване, които могат да променят неблагоприятно установения профил на примесите на активното вещество.

2. Производствените операции се извършват по начин, който предотвратява замърсяването на активните вещества или техните междинни продукти с други материали.

3. При работа с активните вещества след пречистване се вземат предпазни мерки за избягване на замърсяване.

ГЛАВА IX

ОПАКОВАНЕ И ЕТИКЕТИРАНЕ

Член 39

Общи изисквания относно опаковането и етикетирането

1. Разработени са писмени процедури за получаването, идентификацията, поставянето под карантина, вземането на проби, изследването или изпитването, освобождаването и работата с опаковъчните материали и материалите за етикетиране.

2. Опаковъчните материали и материалите за етикетиране отговарят на утвърдени спецификации. Опаковъчните материали и материалите за етикетиране, които не отговарят на спецификациите, се отхвърлят, за да се избегне използването им в операции, за които са неподходящи.

Член 40

Контейнери

1. Контейнерите осигуряват адекватна защита на активните вещества или техните междинни продукти срещу разваляне или замърсяване по време на транспортирането и съхранението им.

2. Контейнерите са чисти и ако се изисква от естеството на активните вещества или техните междинни продукти — дезинфекцирани, за да се гарантира годността им за планираната употреба. Контейнерите не трябва да имат свойства на реактиви, добавъчни или абсорбиращи вещества, за да не променят качеството на активните вещества или на техните междинни продукти извън установените гранични стойности.

3. Когато контейнерите се използват повторно, те се почистват в съответствие с документирани процедури и всички предишни етикети се премахват или заличават.

Член 41

Отпечатване и контрол на етикети

1. Достъпът до зони за съхранение на етикети се ограничава само за упълномощен персонал.

2. Използват се процедури за съгласуване на количествата отпечатани, използвани и върнати етикети, както и за оценка на несъответствия между броя етикетирани контейнери и броя отпечатани етикети. Такива несъответствия са обект на разследване, което се одобрява от звеното по качеството.

3. Всички етикети, означени с партиден номер или друга маркировка, свързана с партидата, които са излишни, се унищожават. Върнатите етикети се запазват и съхраняват по начин, който осигурява правилна идентификация и предотвратява обърквaне на етикети.

4. Остарелите и излезлите от употреба етикети се унищожават, като този процес се записва.

5. Устройствата за печатане, използвани за отпечатване на етикети за опаковъчните операции, се контролират, за да се гарантира, че цялата отпечатана информация отговаря на партидната производствена документация.

6. Етикетите, отпечатани за дадена партида, се проверяват внимателно за точна идентификация и съответствие със спецификациите в основната производствена документация. Резултатите от тази проверка се документират.

7. В партидната производствена документация се включва отпечатан етикет, използван за съответната партида.

Член 42

Опаковъчни операции и операции по етикетиране

1. Въвеждат се документирани процедури за гарантиране използването на подходящи опаковъчни материали и етикети.

2. Предприемат се подходящи мерки, за да се избегне обърквaне на опаковъчни материали или етикети. Операциите, извършвани с различни междинни продукти или активни вещества са физически или пространствено разделени.

3. Етикетите върху контейнерите с междинни продукти или активни вещества съдържат наименованието или идентификационния код, партидния номер на продукта и условията за съхранение, когато тази информация е с критично значение за осигуряване на качеството на активното вещество или неговите междинни продукти.

4. Когато междинният продукт или активното вещество са предназначени за прехвърляне извън контрола на производителя, на етикета се обозначава наименованието и адресът на производителя, количеството на съдържанието, специалните условия за транспортиране, както и всички други специални изисквания. За междинни продукти или активни вещества, които имат срок на годност, той се указва на етикета и в сертификата за анализ. За междинни продукти или активни вещества, на които е извършвано повторно изпитване, датата на повторното изпитване се обозначава на етикета и в сертификата за анализ.

5. Помещенията за опаковане и етикетиране се инспектират непосредствено преди употреба, за да се гарантира, че всички материали, които не са необходими за предстоящата опаковъчна операция, са премахнати. Тази проверка се документира в партидната производствена документация, дневника на съответното съоръжение или друга система за документиране.

6. Опакованите и етикетирани междинни продукти или активни вещества се проверяват, за да се гарантира, че контейнерите и опаковките в партидата са с правилен етикет. Тази проверка е част от операциите по опаковане. Резултатите от тези проверки се записват в партидната документация или документацията от проведения контрол.

7. Контейнерите с междинен продукт или активно вещество, които са транспортирани извън границите на контрол на производителя, се пломбират така, че ако пломбата е повредена или липсва, получателят да бъде осведомен, че е възможно съдържанието да е променено.

ГЛАВА X

СЪХРАНЕНИЕ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Член 43

Условия на съхранение и процедури за складиране

1. Всички материали, използвани за производството на активни вещества, се съхраняват и обработват при подходящи условия (например контролирана температура и влажност, когато е необходимо), за да се гарантира тяхното качество и да се предотврати разграждане, замърсяване и кръстосано замърсяване.

2. Когато условията на съхранение са от критично значение за запазването на характеристиките на материалите, за тези условия се съхраняват записи.

3. Материалите, съхранявани във влакнести барабани, чували или кутии, се съхраняват далеч от пода и, при необходимост, на подходящо разстояние, за да е възможно да се извършват почистване и проверка.

4. Материалите се съхраняват за срок, който не оказва неблагоприятно влияние върху качеството им. Материалите се проверяват, така че първо да се използват най-старите запаси.

5. Някои материали в подходящи контейнери могат да се съхраняват на открито, при условие че етикетите за идентифициране останат четливи и контейнерите са почистени по подходящ начин преди отваряне и употреба.

6. Отхвърлените материали се идентифицират и се проверяват в рамките на система за поставяне под карантина, предназначена да предотврати неразрешеното им използване при производството.

7. За съхранение на карантинирани, отхвърлени, върнати или изтеглени материали се осигуряват отделни зони.

Член 44

Процедури за разпространение

1. Активните вещества и техните междинни продукти се освобождават за разпространение към трети лица само след като са били освободени от звеното по качеството.

2. Активните вещества и техните междинни продукти могат да бъдат прехвърляни под карантина към друго звено в рамките на контрола на производителя само ако за това има разрешение от звеното по качеството и ако са налице подходящи проверки и документация.

3. Активните вещества и техните междинни продукти се транспортират по начин, който да не влияе неблагоприятно на тяхното качество.

4. Специалните условия за транспортиране или съхранение на активно вещество или междинен продукт се указват върху етикета.

5. В случай на дейности, възложени на външни изпълнители, както е посочено в глава XVI, производителят („възложител по договора“) гарантира, че на изпълнителя („изпълнител по договора“) е предадена подходяща информация за изпълнението на възложените на външни изпълнители дейности и че изпълнителят по договора спазва подходящите условия за транспортиране и съхранение.

6. Въвежда се система, чрез която може да се проследи разпространението на всяка партида междинен продукт или активно вещество, за да се позволи неговото изтегляне от пазара.

ГЛАВА XI

ЛАБОРАТОРНИ ПРОВЕРКИ

Член 45

Общи проверки

1. Всички спецификации, планове за вземане на проби и процедури за изпитване са научнообосновани и подходящи, за да се гарантира, че суровините, междинните продукти, активните вещества, опаковъчните материали и материалите за етикетиране отговарят на установените стандарти за качество и чистота.

2. Спецификациите и процедурите за изпитване са в съответствие с условията на разрешението за търговия. Възможно е да има спецификации в допълнение към тези в условията на разрешението за търговия.

3. Спецификациите, плановете за вземане на проби и процедурите за изпитване, включително промените в тях, се изготвят от подходящото организационно звено и се проверяват и одобряват от звеното по качеството.

4. За активните вещества се установяват подходящи спецификации в съответствие с приетите стандарти и съгласувано с производствения процес.

5. Спецификациите за активното вещество включват контрол на примесите (например органични примеси, неорганични примеси и остатъчни разтворители). Ако активното вещество има спецификация за микробиологична чистота, се установят подходящи граници за общо микробно число и недопустими микроорганизми и производството се съобразява с тях. Ако активното вещество има спецификация за ендотоксини, се установяват и спазват подходящи граници на действие.

6. Лабораторните проверки се наблюдават и документират по време на изпълнението.

7. Установяват се процедури за разследване и документиране на резултати във връзка с отклонения в спецификациите. Тези процедури изискват анализ на данните, оценка на критичното значение на резултата във връзка с отклонения в спецификациите, разпределение на задачите за корективни действия и заключения. Всяко повторно вземане на проби или повторен анализ след получаване на резултати във връзка с отклонения в спецификациите се извършват съгласно документирана процедура.

8. Установяват се процедури за приготвянето на реагенти и стандартни разтвори и тяхното етикетиране. При необходимост за аналитични реактиви или стандартни разтвори се поставят датите на изтичане на срока на годност.

9. Първичните референтни стандарти са подходящи за предвидената им употреба. Източникът на всеки първичен референтен стандарт се документира. Документация се поддържа за съхранението и употребата на всеки първичен референтен стандарт в съответствие с препоръките на доставчика.

10. Първични референтни стандарти, получени от официално признат източник, могат да се използват, без да се изпитват, ако се съхраняват при условия, съответстващи на препоръките на доставчика.

11. Когато не е наличен първичен референтен стандарт от официално признат източник, се установява „вътрешен първичен референтен стандарт“. За да се установи пълната идентичност и чистота на вътрешния първичен референтен стандарт се извършва подходящо изпитване. За това изпитване се поддържа подходяща документация.

12. Вторичните референтни стандарти се подготвят, идентифицират, изпитват, одобряват и съхраняват по подходящ начин. Пригодността на всяка партида вторични референтни стандарти се определя преди първоначалното им използване чрез сравняване с първичен референтен стандарт. Всяка партида вторични референтни стандарти се подлага периодично на повторна квалификация по разписан протокол.

Член 46

Провеждане на изпитвания

1. За всяка партида активно вещество и неговите междинни продукти се провеждат подходящите лабораторни изпитвания, за да се определи съответствието им със спецификациите.

2. Профил на примесите, описващ идентифицираните и неидентифицираните примеси, налични в типична партида, произведена от специфичен контролиран производствен процес, се установява за всяко активно вещество. Профилът на примесите включва:

а) профилът на примесите включва идентичността на примеса или някакво качествено аналитично указание (например време на задържане),

б) границите на всеки идентифициран примес,

в) класификация на всеки идентифициран такъв (например неорганичен, органичен, разтворител).

3. Чрез дерогация от параграф 2, профилите на примесите не са необходими за активни вещества от растителен или животински тъканен произход.

4. Профилът на примесите се сравнява на подходящи интервали с профила на примесите в условията на разрешението за употреба или сравнен с данни за минали периоди с цел да се открият промени в активното вещество, произтичащи от изменения в суровините, операционните параметри на оборудването или производствения процес.

5. Подходящи микробиологични изпитвания се провеждат за всяка партида междинен продукт или активно вещество, когато има определено микробиологично качество.

Член 47

Сертификати за анализ

1. При поискване се издават сертификати за анализ за всяка партида междинен продукт или активно вещество.

2. Сертификатът за анализ съдържа най-малко:

а) наименованието на междинния продукт или активното вещество, включително, при необходимост, неговата степен на чистота,

б) партидния номер,

в) датата на освобождаване,

г) за междинни продукти или активни вещества с определен срок на годност — срока на годност,

д) за междинни продукти или активни вещества, на които е извършено повторно изпитване — датата на повторното изпитване,

е) всяко изпитване, проведено съгласно основните или клиентски изисквания, включително границите на приемане и получените числени резултати, при необходимост.

3. В сертификатите се съдържат дата и подпис на упълномощено лице от звеното по качеството и се посочват наименованието, адресът и телефонният номер на първоначалния производител.

4. Когато анализът е направен от субекти, извършващи преопаковане или повторна обработка, сертификатът за анализ включва името, адреса и телефонният му номер, както и препратка към наименованието на първоначалния производител.

5. Когато се издават нови сертификати от името на субекти, извършващи преопаковане или повторна обработка, в тях трябва се посочва наименованието, адресът и телефонният номер на лабораторията, извършила анализа. Сертификатите съдържат и препратка към наименованието и адреса на първоначалния производител и оригиналния сертификат на партидата, като се прилага копие от него.

Член 48

Програма за постоянен контрол на стабилността

1. Производителите въвеждат документирана програма за постоянен контрол на стабилността, за да следят данните за стабилността на активните вещества. Резултатите се използват за потвърждаване на пригодността на условията за съхранение и датите за повторно изпитване или срока на годност.

2. Процедурите за изпитване, използвани при изпитванията за стабилност, са подходящи за активното вещество и са валидирани.

3. Пробите за стабилност се съхраняват в контейнери, симулиращи пазарния контейнер.

4. Първите три от партидите в етапа на производство се включват в програмата за постоянен контрол на стабилността, за да се потвърди датата за повторно изпитване или на срока на годност.

5. Чрез дерогация от параграф 4 когато данни от предходни изследвания показват, че активното вещество се очаква да остане стабилно за поне две години, могат да се ползват по-малко от три партиди.

6. След включването в програмата за постоянен контрол на стабилността на първите три партиди в етапа на производство, в програмата се включва най-малко една партида годишно от произведеното активно вещество, освен ако през дадена година не са произведени никакви партиди или различната честота е обоснована по друг начин.

7. При активни вещества с кратък срок на годност изследванията за стабилност се извършват по-често. Когато съществуват данни, потвърждаващи, че стабилността на активното вещество не е нарушена, може да се обмисли премахването на специфични интервали на изпитване.

8. При необходимост изпитването за стабилност на активните вещества се извършва в съответствие с условията, посочени в Насоките за стабилност: изпитвания за стабилност на нови ветеринарни лекарствени вещества и лекарствени продукти ([5]).

Член 49

Определяне на срока на годност и дата за повторно изпитване

1. Когато междинен продукт е предназначен за прехвърляне извън контрола на производителя и е определен срокът на годност или датата за повторно изпитване, е налична помощна информация за стабилността (например публикувани данни и резултати от изпитвания).

2. Срокът на годност или датата за повторно изпитване на активно вещество се базира на оценката на данни, получени от изследвания за стабилност.

3. Предварителните срокове на годност или дати за повторно изпитване на активно вещество се базират на експериментално произведени партиди, при които са изпълнени следните условия:

а) в експериментално произведените партиди са използвани методи и процедура, които симулират крайния процес, който ще се използва в етапа на производство,

б) качеството на активното вещество е представително за материала, който ще се произвежда в етапа на производство.

Член 50

Съхранение на проби

1. Референтните проби се съхраняват за целите на възможна бъдеща оценка на качеството на партидите активно вещество, а не за целите на бъдещо изследване на стабилността.

2. Референтните проби от всяка партида активно вещество се съхраняват една година след датата на изтичане на срока на годност на партидата или три години след нейното разпространение, като се взема предвид по-дългият срок.

3. За активни вещества с дата за повторно изпитване подобни референтни проби се съхраняват три години след окончателното разпространение на партидата от производителя.

4. Референтните проби се съхраняват в същата опаковка, в която се съхранява активното вещество, или в такава, която е еквивалентна или по-защитена от търговската опаковка.

5. Мострите са в количества, достатъчни за провеждане най-малко на два пълни анализа, а когато няма монография от фармакопеята — два пълни анализа по спецификация.

([5]) Насоки на Европейската агенция по лекарствата относно стабилността: изпитвания за стабилност на нови ветеринарни лекарствени вещества и лекарствени продукти (EMEA/CVMP/VICH/899/99)

ГЛАВА XII

ВАЛИДИРАНЕ

Член 51

Политика и методика на валидиране

1. Цялостната политика и методика на производителите за валидиране, включително валидирането на производствените процеси, процедурите за почистване, методите за анализ, процедурите за контролни изпитвания в процеса на производството, компютризираните системи и назначаването на лица, отговорни за проектирането, прегледа, одобряването и документирането на всеки етап от валидирането, се установяват и документират.

2. Критичните параметри или характеристики на процеса за активните вещества се определят по време на етапа на разработване или от данни за минали периоди и се определят границите, необходими за възпроизводимите операции, включително:

а) критичните продуктови характеристики на активното вещество,

б) параметрите на процеса, които могат да засегнат критичните качествени характеристики на активното вещество,

в) границата за всеки критичен параметър на процеса, който ще се използва при рутинно производство и контрол на процеса.

3. Обхватът на валидирането се увеличава, за да обхване операциите, определени като критични за качеството и чистотата на активното вещество.

Член 52

Валидационна документация

1. Утвърждава се писмен протокол за валидиране, който да определя начина на валидиране на съответния процес. Протоколът се преглежда и се одобрява от звеното по качеството и други определени звена.

2. В протокола за валидиране се определят:

а) критичните производствени стъпки и критериите за приемане,

б) видът валидиране, който трябва да се проведе (например ретроспективно, паралелно),

в) броят повторения на процеса.

3. Изготвя се доклад от валидирането с препратки към протокола за валидиране Докладът от валидирането съдържа:

а) обобщение на получените резултати,

б) всички наблюдавани отклонения от протокола за валидиране,

в) коментари и заключения относно отклоненията по буква б),

г) препоръки за промени с цел коригиране на недостатъците.

4. Всякакви отклонения от протокола за валидиране се документират със съответните обяснения.

Член 53

Квалификация

1. Преди започване на валидирането на процеса се извършва съответната квалификация на критичното оборудване и на помощните системи.

2. Квалификация може да се извърши чрез провеждане на следните дейности заедно или поотделно:

а) квалификация на конструкцията: документирано потвърждение, че предложеният конструктивен проект на съоръженията, оборудването или системите е подходящ за планираната цел,

б) инсталационна квалификация: документирано потвърждение, че оборудването или системите са инсталирани или модифицирани в съответствие с одобрения конструктивен проект, препоръките на производителя и/или изискванията на ползвателя,

в) операционна квалификация: документираното потвърждение, че оборудването или системите, инсталирани или изменени, работят по предназначение в рамките на очакваните работни диапазони,

г) квалификация на поведението: документирано потвърждение, че оборудването и помощните системи във вида, в който са свързани, могат да работят ефективно и възпроизводимо въз основа на одобрените метод и спецификации на процеса.

Член 54

Валидиране на процеса

1. Бъдещото (проспективно) валидиране се използва за всички процеси, свързани с активни вещества.

2. Бъдещото (проспективно) валидиране, извършено за процес, свързан с активно вещество, приключва преди търговското разпространение на ветеринарния лекарствен продукт, произведен от това активно вещество.

3. Чрез дерогация от параграф 1 паралелно валидиране може да бъде проведено в следните случаи:

а) когато няма налични данни от идентични производствени дейности, тъй като са произведени ограничен брой партиди активно вещество,

б) партидите активно вещество се произвеждат рядко, или

в) партидите активно вещество се произвеждат посредством валидиран процес, който е бил променен.

4. Преди завършването на паралелното валидиране партидите могат да бъдат освободени и използвани при производството на ветеринарен лекарствен продукт въз основа на резултатите от проведен пълен мониторинг и изпитване на партидите активно вещество.

5. Чрез допълнителна дерогация от параграф 1 може да бъде извършено ретроспективно валидиране на добре установени процеси, които са били използвани и не са довели до значителни промени в качеството на активното вещество, в резултат на промени в суровините, оборудването, системите, помещенията или производствения процес. Този подход на валидиране може да бъде използван ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

а) критичните качествени характеристики и параметри на процеса са идентифицирани,

б) установени са подходящи критерии за приемане и контрол в процеса на производството,

в) не са установени значителни проблеми в процеса или продукта, които могат да се дължат на причини, различни от грешка на оператора или оборудването и не са свързани с пригодността на оборудването,

г) установени са профили на примесите за съществуващите активни вещества.

6. Партидите, избрани за ретроспективно валидиране, са:

а) представителни за всички партиди, произведени през периода на преглед, включително и за тези, които не са отговорили на спецификациите,

б) достатъчно на брой, за да се демонстрира последователността на процеса.

7. За изпитване за ретроспективно валидиране може да се използват и музейни мостри.

Член 55

Програма за валидиране на процес

1. Броят повторения на процеса с цел валидиране зависи от сложността на процеса или от критичното значение на предвидените промени в него.

2. За бъдещото (проспективно) и паралелното валидиране се ползват най-малко три последователни успешни производствени партиди. При ситуации, в които са необходими допълнителни повторения на процеса, за да се докаже неговата последователност (например сложни процеси с активни вещества или процеси с активни вещества с удължено време за приключване), този брой се увеличава.

3. За ретроспективното валидиране се проучват данните от десет до тридесет последователни партиди, за да се направи оценка на последователността на процеса.

4. Чрез дерогация от параграф 3 за ретроспективното валидиране могат да се изследват и по-малко партиди, ако това е обосновано.

5. Критичните за процеса параметри се контролират и наблюдават по време на проучванията за валидиране на процеса. От валидирането на процеса могат да бъдат изключени параметри на процеса, които не са свързани с качеството, като някои променливи параметри, контролирани с цел да се намали потреблението на енергия или на оборудване.

6. Валидирането на процеса потвърждава, че профилът на примесите за всяко активно вещество е в утвърдените граници. Профилът на примесите е сравним или по-добър от данни за минали периоди и където е подходящо — от профила, определен по време на разработка на процеса или на партиди, използвани за основни клинични и токсикологични изследвания.

Член 56

Периодичен преглед на валидираните системи

1. На валидираните системи и процеси се прави периодичен преглед.

2. Когато не са направени значителни промени в системата или процеса и прегледът на качеството потвърждава, че по системата или процеса се произвежда постоянно материал, отговарящ на спецификациите, не е необходимо повторно валидиране.

Член 57

Валидиране на почистването

1. Процедурите по почистване се валидират. Валидирането на почистването се насочва към ситуации или етапи от процеса, при които замърсяването или пренасянето на материалите носи най-голям риск за качеството на активното вещество.

2. Валидирането на процедурите по почистване отразява действителните модели на използване на оборудването. Ако с едно и също оборудване се произвеждат различни активни вещества или междинни продукти и то се почиства чрез един и същ процес, за валидиране на почистването може да бъде избран представителен междинен продукт или активно вещество. Този избор се основава на:

а) разтворимостта на междинния продукт или активното вещество,

б) трудността на почистване,

в) изчисляване на границите за остатъчни количества, основани на сила на действие, токсичност и стабилност.

3. В протокола от валидиране на почистването се описва:

а) оборудването, което ще се почиства,

б) процедурите,

в) материалите,

г) приемливите нива на почистване,

д) параметрите, които трябва да се наблюдават и контролират,

е) методите за анализ, които се прилагат,

ж) видът на пробите, които ще се вземат, и начинът на вземане и етикетиране.

4. Вземането на проби включва натриване, изплакване или алтернативни методи (например директно извличане), според случая, за да се открият както разтворимите, така и неразтворимите остатъчни количества. Използваните методи за вземане на проби позволяват количествено измерване на нивата на остатъчни количества по повърхността на оборудването след почистването му.

5. Използват се валидирани методи за анализ, които са чувствителни, за да откриват остатъчни количества или замърсители. Границите на откриване за всеки аналитичен метод са достатъчно чувствителни, за да се открие установеното приемливо ниво на остатъчните количества или на замърсителя. Установява се постижимото ниво на възстановяване на метода. Границите на остатъчните количества са практически приложими, постижими, удостоверими и базирани на най-вредното остатъчно количество. Границите може да се определят на базата на най-малко познатото фармакологично, токсикологично или физиологично действие на активното вещество или на неговия най-вреден компонент.

6. Изпитванията на почистването и дезинфекцията на оборудването се отнасят до микробиологичното и ендотоксинното замърсяване за процесите, при които е необходимо да се намалят общият брой микроорганизми или ендотоксините в активното вещество, или други процеси, за които подобно замърсяване може да е от значение (например нестерилни активни вещества, използвани за производството на стерилни продукти).

7. След валидирането процедурите за почистване се наблюдават на определени интервали, за да се гарантира тяхната ефективност, когато се използват при рутинно производство. Когато е възможно, чистотата на оборудването може да бъде контролирана чрез аналитично изпитване и визуален преглед. Визуалният преглед може да позволи да се открият големи замърсявания, концентрирани на малки площи, които биха останали незабелязани при вземане на проби и/или при анализ.

Член 58

Валидиране на методите за анализ

1. Методите за анализ се валидират, освен ако използваният метод е включен в съответната фармакопея или друг признат референтен стандарт. Пригодността на всички използвани методи за изпитване се потвърждава при реални условия и се документира.

2. Валидирането на методите за анализ се извършва в съответствие с изискванията, посочени в насоките за валидиране на аналитични процедури: методика ([6]). Степента на извършеното валидиране на анализа отразява целта на анализа и етапа на производствения процес на активното вещество.

3. За всяка промяна на валидиран метод за анализ се поддържат пълни записи. Тези записи включват причината за извършване на промяната и съответните данни, които удостоверяват, че процедурите за изменение дават резултати, които са еднакво точни и надеждни като установения метод.

ГЛАВА XIII

КОНТРОЛ НА ПРОМЕНИТЕ

Член 59

Общи изисквания за контрол на промените

1. Създава се официална система за контрол на промените с цел извършване оценка на всички промени, които могат да повлияят на производството и контрола на междинните продукти или активното вещество.

([6]) Ръководство на Европейската агенция по лекарствата относно валидирането на аналитични процедури: методика (EMEA/CVMP/VICH/591/98)

2. Идентификацията, документацията, подходящият преглед и одобрение на промени в суровините, спецификациите, методите за анализ, помещенията, системите за поддръжка, оборудването (включително компютърният хардуер и софтуер), етапите на производство, материалите за опаковане, етикетирането и опаковъчните материали се описват чрез писмени процедури.

3. Всички предложения за промени, свързани с добрите производствени практики, се изготвят, преглеждат и одобряват от подходящото организационно звено, а след това и от звеното по качеството.

4. Извършва се оценка на потенциалното влияние на предложените промени върху качеството на активните вещества или междинните продукти. Процедурата за класифициране може да помогне при определяне нивото на изследване, валидиране и документиране, необходими за обосноваване на промените във валидиран процес. Промените се класифицират (например като малки или големи) в зависимост от естеството и степента им, както и от въздействието им върху процеса.

5. Чрез извършването на научна оценка се определя какви допълнителни изпитвания и проучвания за валидиране са подходящи, за да се обоснове промяна във валидиран процес.

6. Когато се извършват одобрените промени, всички засегнати от тези промени документи се преразглеждат и актуализират.

7. След извършване на промяната се прави оценка на първите партиди, произведени или изследвани съгласно нея.

8. Прави се оценка на потенциалната възможност критичните промени да повлияят върху установените дати за повторно изпитване или срока на годност. При необходимост пробите от активните вещества или междинните продукти, произведени при условията на изменения процес, се включват в програма за ускорена стабилност и/или се добавят към програмата за постоянен контрол на стабилността.

9. Производителите на ветеринарния лекарствен продукт се уведомяват за промени в установените производствени процедури и процедурите за контрол на процеса, които могат да повлияят на качеството на активното вещество, използвано във ветеринарния лекарствен продукт.

ГЛАВА XIV

ОТХВЪРЛЯНЕ И ПОВТОРНА УПОТРЕБА НА МАТЕРИАЛИ

Член 60

Отхвърляне

Активни вещества и техни междинни продукти, които не отговарят на утвърдените спецификации, се идентифицират като неотговарящи и се поставят под карантина. Окончателното обезвреждане на отхвърлените материали се записва.

Член 61

Повторна обработка

1. Междинен продукт или активно вещество, включително онези, които не съответстват на стандартите или спецификациите, може да бъде въведено обратно в производствения процес и да бъде подложено на повторна обработка чрез повтаряне на етапа на кристализация или други подходящи етапи на химична или физична обработка (например дестилация, филтруване, хроматография, смилане), които са част от установения производствен процес. Когато такава повторна обработка се прилага при много партиди, тя се включва като част от стандартния производствен процес.

2. Въвеждането на нереагирали материали обратно в процеса и повтарянето на химична реакция се приемат за повторна обработка, освен ако не представляват част от утвърдения процес. Такава повторна обработка се предшества от внимателна оценка, за да се гарантира, че качеството на активното вещество или на неговите междинни продукти не се е влошило вследствие потенциалното образуване на странични продукти или прекомерно реагирали материали.

Член 62

Преработка на активно вещество

1. Партидите, които не отговарят на утвърдените стандарти или спецификации, не се подлагат на преработка освен ако не е извършено разследване за причината за несъответствието.

2. Преработените партиди се подлагат на подходяща оценка, изпитване, изпитване за стабилност, ако е необходимо, и документиране, за да бъде доказано, че преработеният продукт е с качество, еквивалентно на качеството, осигурено при първоначалния процес.

3. Паралелното валидиране може да се използва като подход за валидиране на процедурите за преработка. Когато се преработва само една партида, може да бъде изготвен писмен доклад и партидата може да бъде освободена, ако отговаря на изискванията.

4. Процедурите осигуряват сравняване на профила на примесите на всяка преработена партида с партиди, произведени по утвърдения процес. Когато рутинните методи за анализ са неефективни за характеризиране на преработената партида се използват допълнителни методи.

Член 63

Възстановяване на материали и разтворители

1. Възстановяване (от матерен разтвор или филтрати) на реактиви, междинни продукти или на активното вещество е възможно, когато съществуват одобрени процедури за възстановяване и получените възстановени материали отговарят на съответните спецификации.

2. Разтворителите могат да бъдат възстановени и използвани повторно в същия или в друг процес, ако процедурите за възстановяване са контролирани и наблюдавани така, че съответствието на разтворителите с установените стандарти преди повторна употреба или смесване с други одобрени материали е гарантирано.

3. Пресни и възстановени разтворители и реактиви могат да се комбинират, ако съответните изпитвания са показали тяхната пригодност за планираната употреба.

4. Използването на възстановени разтворители, матерен разтвор и други възстановени материали се документира по подходящ начин.

Член 64

Върнати продукти

1. Върнатите междинни продукти или активни вещества са ясно етикетирани като такива и се поставят под карантина.

2. Когато условията, при които върнатите междинни продукти или активни вещества са били съхранявани или транспортирани преди или по време на връщането им или състоянието на контейнерите им предизвиква съмнения за тяхното качество, върнатите междинни продукти или активни вещества се обработват повторно, преработват се или се унищожават, според случая.

3. Записите за върнатите междинни продукти или активни вещества се поддържат в съответствие с разпоредбите на член 21, параграф 4 от Регламент за изпълнение (ЕС) 2021/1280 на Комисията ([7]).

([7]) Регламент за изпълнение (ЕС) 2021/1280 на Комисията от 2 август 2021 г. относно мерки за добра практика за разпространение на активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти, в съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 279, 3.8.2021 г., стр. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

ГЛАВА XV

ОПЛАКВАНИЯ И ИЗТЕГЛЯНИЯ ОТ ПАЗАРА

Член 65

Процедури за разглеждане на оплаквания и изтегляния от пазара от производители

1. Въвежда се система, която да гарантира, че всички свързани с качеството оплаквания, независимо дали са получени устно или писмено, се документират и задълбочено се разследват и че когато е необходимо, се предприемат подходящи действия, включително изтегляне на активното вещество от пазара. Разработват се оперативни процедури, в които се описват действията, които трябва да се предприемат при получаване на оплакване, свързано с качеството.

2. Документацията относно оплакванията включва следното:

а) име или фирма и постоянен адрес или регистрирано място на стопанска дейност на лицето, подало оплакването,

б) име, длъжност, при необходимост, и данни за връзка на лицето, подало оплакването,

в) естество на оплакването, включително наименование и партиден номер на активното вещество,

г) дата на получаване на оплакването,

д) първоначално предприети действия, включително датите и самоличността на лицето, предприело тези действия,

е) предприети последващи действия, ако има такива;

ж) отговор, изпратен на лицето, подало оплакването, включително дата на изпращане на отговора,

з) окончателно решение по отношение на съответната партида междинен продукт или активно вещество.

3. Когато в дадена партида се открие или има съмнение за дефект в качеството, се преценява дали е необходимо да се проверят други партиди или, според случая, други продукти, за да се определи дали и те са засегнати. Партиди, които може да съдържат части от дефектната партида или компоненти, се разследват.

4. Приоритет по време на разследване е да се осигури предприемането на подходящи мерки за свеждане на риска до минимум. Всички приети решения и мерки отразяват нивото на риск и се документират. Ефективността на предприетите коригиращи и превантивни мерки се наблюдава.

5. Установяват се процедури за изтегляне на активни вещества от пазара, които включват начина на инициира на изтегляне от пазара, лицето, което трябва да бъде информирано в случай на изтегляне (включително съответните органи) и как трябва да се третира изтегленият материал.

ГЛАВА XVI

ДЕЙНОСТИ, ВЪЗЛОЖЕНИ НА ВЪНШНИ ИЗПЪЛНИТЕЛИ

Член 66

Изисквания за дейностите, възложени на външни изпълнители

1. Възлагането на външни изпълнители на дейности, свързани с производството или контрола на активни вещества, се извършва чрез писмен договор, в който се предвижда ясно разграничаване на отговорностите на всяка страна.

2. В договора се вземат предвид следните допълнителни аспекти:

а) изпълнителят по договора спазва добрата производствена практика за активни вещества,

б) изпълнителят по договора разрешава одити от възложителя на договора във връзка с възложените на външни изпълнители дейности,

в) всички записи, свързани с възложените на външни изпълнители дейности, се съхраняват на мястото, където се извършва дейността, и са леснодостъпни,

г) изпълнителят по договора не възлага на подизпълнители нито една от дейностите, които са му възложени с договора, без да е получил писмено разрешение от възложителя по договора,

д) изпълнителят по договора не прави промени в процеса, оборудването, методите за изпитване, спецификациите или други договорни изисквания без писмено разрешение от възложителя по договора.

3. Всички възложени на външни изпълнители производствени или контролни операции отговарят на добрите производствени практики за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти. Специално внимание се обръща на предотвратяването на кръстосано замърсяване и осигуряването на проследимост.

4. Изпълнителите по договора се одитират от възложителя, за да се гарантира спазването на добрите производствени практики за активните вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти, по отношение на специфичните операции, извършвани на обектите по договора.

ГЛАВА XVII

СУБЕКТИ, ИЗВЪРШВАЩИ ПРЕОПАКОВАНЕ И ПРЕЕТИКЕТИРАНЕ

Член 67

Проследимост на активни вещества и междинни продукти

Субектите, извършващи преопаковането или преетикетирането на активни вещества и техни междинни продукти, осигуряват пълна проследимост на активните вещества и междинните продукти, като водят записи в съответствие с член 13, параграф 3 от Регламент за изпълнение (ЕС) 2021/1280 относно добрата дистрибуторска практика за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти.

Член 68

Управление на качеството

1. Преопаковането, преетикетирането и съхранението на активни вещества и техни междинни продукти се извършват съгласно подходящи проверки на добрата производствена практика, за да се избегнат смесване и загуба на идентичността или чистотата на активното вещество или междинния продукт.

2. Преопаковането се извършва при подходящи условия на средата, за да се избегне замърсяване или кръстосано замърсяване.

Член 69

Проучвания на стабилността

Когато при преопаковането на междинен продукт или активно вещество е използван различен тип опаковка от първоначално използвания от производителя на активното вещество или междинния продукт, се извършват изследвания на стабилността, за да се гарантира посоченият срок на годност или датите за повторно изпитване.

Член 70

Обмен на информация

Субектите, извършващи преопаковането или преетикетирането:

а) прехвърлят съответната информация на своите клиенти и компетентни органи в съответствие с разпоредбите на член 19 от Регламент за изпълнение (ЕС) 2021/1280 относно добрата дистрибуторска практика за активни вещества, използвани като изходни материали за ветеринарни лекарствени продукти.

б) гарантират спазването на член 47 по отношение на сертификатите за анализ.

ГЛАВА XVIII

СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА, ПРОИЗВЕДЕНИ ЧРЕЗ КЛЕТЪЧНО КУЛТИВИРАНЕ ИЛИ ФЕРМЕНТАЦИЯ

Член 71

Общи положения

1. Настоящата глава се прилага за активни вещества или техни междинни продукти, произведени от клетъчна култура или ферментация с използване на естествени или рекомбинантни организми.

2. Настоящата глава се прилага от момента, в който флакон от клетъчната банка бъде извлечен за употреба в производството на активно вещество или негови междинни продукти.

3. За активни вещества или междинни продукти, произведени чрез клетъчно култивиране или ферментация, може да е необходим контрол на микробния товар, вирусното замърсяване и ендотоксините по време на производството, както и наблюдение на процеса на подходящи етапи, в зависимост от източника, метода на приготвяне и предвидената употреба на активното вещество или неговия междинен продукт.

4. С цел да се сведе до минимум рискът от замърсяване се използва подходящо оборудване и контрол на околната среда. Критериите за приемане на качеството на околната среда и честотата на мониторинга зависят от етапа на производство и от производствените условия (отворени, затворени или изолирани системи).

5. При проверките на процеса се взема предвид:

а) поддръжката на оперативната клетъчна банка, при необходимост,

б) подходяща инокулация и разширяване на културата,

в) контрол на критичните работни параметри по време на ферментация или клетъчно култивиране,

г) наблюдение на процеса на клетъчен растеж, жизнеспособност (за повечето процеси на клетъчно култивиране) и продуктивност, при необходимост;

д) процедурите по събиране и пречистване, свързани с отстраняване на клетки, отпадни клетъчни продукти и компоненти на хранителна среда, като същевременно активните вещества или техните междинни продукти се предпазват от замърсяване (по-специално от микробиологична природа) и от загуба на качество;

е) наблюдение на микробния товар и, където е необходимо, нивата на ендотоксини на подходящи етапи от производството;

ж) опасения във връзка с вирусната безопасност, както е описано в насоките Q5A на Международния съвет за хармонизация на техническите изисквания към фармацевтичните продукти за хуманна употреба (ICH) ([8]), когато е уместно.

6. При необходимост се демонстрира отстраняването на компоненти на хранителната среда, протеини на клетките гостоприемници, други примеси, свързани с процеса, примеси или замърсители, свързани с продукта.

Член 72

Поддържане на клетъчна банка и водене на документация

1. Достъпът до клетъчни банки се ограничава до упълномощен персонал.

2. Клетъчните банки се съхраняват при условия, необходими за поддържането на клетъчна жизнеспособност и предотвратяване на замърсяване. Трябва да се вземе предвид международното ръководство относно Насоки Q5A на ICH.

3. Използването на флакони с проби от клетъчни банки и условията за съхранение се документират.

4. При необходимост клетъчните банки се наблюдават периодично, за да се определи пригодността им за употреба.

([8]) Насоки Q5A на ICH относно оценка на вирусната безопасност на биотехнологични продукти, получени от клетъчни линии с човешки или животински произход.

Член 73

Клетъчно култивиране или ферментация

1. Когато е необходимо асептично прибавяне на клетъчни субстрати, среди, буфери и газове, по възможност се използват затворени или изолирани системи. Ако инокулацията от първоначалния съд или последващият пренос и добавяне (например среди, буфери) се извършват в отворен съд се извършва контрол и на разположение са подходящи процедури за свеждане до минимум на риска от замърсяване.

2. Когато качеството на активното вещество може да бъде повлияно от микробно замърсяване, манипулациите с използване на отворени съдове се извършват в камери за биологична безопасност или в подобни контролирани среди.

3. Персоналът е подходящо облечен и се прилагат специални предпазни мерки при работа с културите.

4. Критичните работни параметри (например температура, pH, скорости на разбъркване, добавяне на газове, налягане) се наблюдават, за да се осигури съответствие с установения процес. Клетъчният растеж, жизнеспособността (за повечето процеси на клетъчно култивиране) и, където е уместно, продуктивността също се наблюдават. Критичните параметри ще варират от един процес до друг, а за класическата ферментация може да не е необходимо наблюдението на някои параметри (например клетъчна жизнеспособност).

5. Оборудването за клетъчно култивиране се почиства и стерилизира след употреба. При необходимост оборудването за ферментация се почиства и дезинфекцира или стерилизира.

6. При необходимост средите за култивиране се стерилизират преди употреба, за да се запази качеството на активното вещество.

7. Въвеждат се подходящи процедури за откриване на замърсяване и за определяне на действията, които трябва да се предприемат. Тези процедури включват инструкции за начина на определяне на въздействието на замърсяването върху продукта и за обеззаразяването на оборудването и връщането му към годно за употреба състояние в следващи партиди. При необходимост чужди организми, установени по време на ферментационния процес, се идентифицират като подходящи и се оценява ефектът от тяхното присъствие върху качеството на продукта. Резултатите от тези оценки се вземат предвид при разпореждането с произведените материали.

8. Поддържа се документация за случаите на замърсяване.

9. За да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване, използването на едно и също оборудване за много продукти се основава на оценка на риска и провеждането на допълнителни изпитвания след почистването между различните кампании.

Член 74

Събиране на добива, изолиране и пречистване

1. Етапите на събиране за отстраняване на клетки или клетъчни компоненти или събиране на клетъчни компоненти след клетъчно разрушаване се извършват с оборудване и в зони, устроени по начин, свеждащ до минимум риска от замърсяване.

2. Процедурите по събиране и пречистване, свързани с отстраняване или инактивиране на произвеждащ организъм, отпадни клетъчни продукти и компоненти на хранителна среда (като същевременно се свеждат до минимум разграждането, замърсяването и загубата на качество), са подходящи за гарантиране на получаването на междинен продукт или активно вещество с постоянно качество.

3. Цялото оборудване се почиства внимателно и, при необходимост, се дезинфекцира след употреба. Многократна последователна употреба на партиди без почистване може да се използва, ако качеството на междинния продукт или активното вещество не е застрашено.

4. В случай че се използва отворена система, пречистването се извършва при условия на средата, подходящи за гарантиране на качеството на продукта.

5. Извършването на допълнителни проверки, например използване на специални хроматографски смоли или допълнително изпитване, може да е целесъобразно, когато оборудването е предназначено за производство на много видове продукти. Въвеждането на тези методи подлежи на оценка на риска.

Член 75

Етапи на вирусно отстраняване и инактивиране

1. Етапите на вирусно отстраняване и вирусно инактивиране се извършват в рамките на валидираните им параметри.

2. Вземат се подходящи предпазни мерки за предотвратяване на потенциално вирусно замърсяване от етапите преди вирусното замърсяване до етапите след отстраняването или инактивирането му. Откритата обработка се извършва в зони, които са отделени от другите дейности по обработка и имат отделен въздухообработващ агрегат.

3. Обикновено за различните етапи на пречистване не се използва едно и също оборудване. В случаите, когато се използва едно и също оборудване, то се почиства и дезинфекцира по подходящ начин преди повторна употреба.

4. Вземат се подходящи предпазни мерки за предотвратяване на потенциално пренасяне на вируси (например чрез оборудване или околната среда) от предишни етапи.

ГЛАВА XIX

СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА — ГАЗОВЕ

Член 76

Активни вещества — газове

1. Производството на газове от активно вещество чрез непрекъснат процес (например въздушно разделяне) се следи непрекъснато за качество. Резултатите от това наблюдение се съхраняват по начин, който позволява оценка на тенденциите.

2. Прехвърлянето и доставките на криогенен и втечнен газ, както и пълненето и етикетирането на бутилки и мобилни криогенни съдове, отговарят на изискванията, определени в раздели V.6.1 и V.6.2 от приложение III към Регламент за изпълнение (ЕС) 2025/2091 относно добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти.

ГЛАВА XX

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ

Член 77

Влизане в сила и прилагане

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Той се прилага от 16 юли 2026 година.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 17 октомври 2025 година.

За Комисията
Председател
Ursula VON DER LEYEN

ПРИЛОЖЕНИЕ

Начален момент на производството на активни вещества

В таблицата по-долу е посочен моментът, в който изходният материал за активното вещество обикновено се въвежда в производствения процес

Вид производство	Етапи на производството на активни вещества				
Химическо производство	Производство на изходен материал за активно вещество	Въвеждане в процеса на изходен материал за активно вещество	Производство на междинен(ни) продукт(и)	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
Активно вещество, получено от животински източници	Събиране на органи, течности или тъкани	Рязане, смесване и/или първоначална обработка	Въвеждане в процеса на изходен материал за активно вещество	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
Активни вещества, получени от растения	Събиране на растения	Рязане и първоначална(и) екстракция(и)	Въвеждане в процеса на изходен материал за активно вещество	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
Растителни екстракти, използвано като активно вещество	Събиране на растения	Рязане и първоначална(и) екстракция(и)		Допълни-телна екстракция	Физическа обработка и опаковане
Активно вещество, състоящо се от смлени или прахообразни билки	Събиране на растения и/или култивиране и събиране на реколтата	Рязане/раздробяване			Физическа обработка и опаковане
Биотехнологии: ферментация/ клетъчна култура	Създаване на основна клетъчна банка и оперативна клетъчна банка	Поддръжка на оперативна клетъчна банка	Клетъчна култура и/или ферментация	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
„Класическа“ ферментация за производството на активно вещество	Създаване на клетъчна банка	Поддръжка на клетъчна банка	Въвеждане на клетки във ферментацията	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане

Производствените етапи на активните вещества, по отношение на които се прилага посоченият регламент, са маркирани в сиво.