2025/2154

27.10.2025

PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2025/2154

ze dne 17. října 2025,

kterým se stanoví správná výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES ([1]), a zejména na čl. 93 odst. 2 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) V souladu s nařízením (EU) 2019/6 mají být veterinární léčivé přípravky vyráběné v Unii, včetně veterinárních léčivých přípravků určených na vývoz, jakož i veterinárních léčivých přípravků dovážených do Unie, vyráběny v souladu se správnou výrobní praxí a jako výchozí suroviny mají obsahovat pouze léčivé látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro léčivé látky.

(2) Komise má přijmout správnou výrobní praxi pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích (dále jen „léčivé látky“) platnou v Unii. Správná výrobní praxe platná v Unii by měla být i nadále sladěna s příslušnými mezinárodními normami.

(3) Výrobci léčivých látek (dále jen „výrobci“) by měli zajistit soulad s požadavky na správnou výrobní praxi pro léčivé látky platnou v Unii. Aby se zabránilo omezování vývoje nových koncepcí nebo nových technologií, mělo by být výrobcům léčivých látek umožněno zavést přístupy odlišné od přístupů stanovených v tomto nařízení, avšak pouze tehdy, budou-li schopni prokázat, že daný odlišný přístup je schopen plnit tytéž cíle a že je zajištěna jakost a čistota léčivých látek.

(4) Výroba sterilních léčivých látek představuje specifická rizika, která by měla být zohledněna, aby se zajistila jakost těchto léčivých látek. Za tímto účelem by se sterilizace a aseptické zpracování sterilních léčivých látek měly provádět v souladu s požadavky stanovenými v příloze I prováděcího nařízení Komise (EU) 2025/2091 ([2]) o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

(5) Výroba léčivých látek biologického původu vykazuje specifické charakteristiky, které by měly být zohledněny, aby se zajistila jakost těchto léčivých látek. Za tímto účelem by měly být v příslušných případech uplatněny požadavky stanovené v příloze II prováděcího nařízení Komise (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

(6) Výroba léčivých látek rostlinného původu vykazuje specifické charakteristiky, které by měly být zohledněny, aby se zajistila jakost těchto léčivých látek. Za tímto účelem by měly být v příslušných případech uplatněny požadavky stanovené v příloze III prováděcího nařízení Komise (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

([1]) Úř. věst. L 4, 7.1.2019, s. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 ze dne 17. října 2025, kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 (Úř. věst. L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Léčivé látky používané v antiparazitických veterinárních léčivých přípravcích, u nichž jsou cílovým druhem včely, a léčivé látky používané v antiektoparazitických veterinárních léčivých přípravcích pro vnější aplikaci jsou často vyráběny pro použití v jiných typech přípravků a množství potřebné pro výrobu veterinárních léčivých přípravků je příliš malé na to, aby se jejich výroba ekonomicky vyplatila. Aby byla zajištěna dostupnost antiparazitických veterinárních léčivých přípravků pro včely a antiektoparazitických veterinárních léčivých přípravků, nemělo by se toto nařízení na výrobu uvedených léčivých látek vztahovat. Postup výroby těchto látek by však měl být odpovídající pro zajištění jakosti a čistoty daných léčivých látek. Kromě toho by měly být dodrženy specifikace stanovené výrobcem veterinárního léčivého přípravku.

(8) Pokud je proces od získávání nebo izolace léčivé látky z biologického zdroje až po výrobu konečného přípravku kontinuální, například v případě veterinárních léčivých přípravků, které obsahují buňky, vakcíny na bázi virů nebo fágy, vztahuje se na celý výrobní postup prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky, a proto by se na něj toto nařízení nemělo vztahovat.

(9) Pokud je proces od výroby plynu jako léčivé látky až po výrobu konečného přípravku kontinuální, vztahuje se na celý výrobní postup prováděcí nařízení Komise (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky, a proto by se na něj toto nařízení nemělo vztahovat.

(10) Výrobci by měli během výroby léčivých látek zajistit jejich totožnost, integritu, dohledatelnost a stálou jakost. K dosažení tohoto cíle by výrobci měli zavést komplexní systém řízení jakosti.

(11) Výrobci by měli prostřednictvím přezkoumání jakosti produktu ověřovat soulad stávajících postupů a vhodnost stávajících specifikací, odhalovat trendy a vyhledávat možnosti zlepšení produktů a procesů. Výsledky těchto přezkoumání by měly v příslušném případě vést k provedení nápravných nebo preventivních opatření.

(12) Aby bylo zajištěno, že léčivé látky splňují požadované normy jakosti a jsou v souladu s registrací a se správnou výrobní praxí, měli by výrobci provádět pravidelné vnitřní inspekce.

(13) V zájmu zajištění jakosti léčivých látek by výrobci měli mít odpovídající počet způsobilých pracovníků s jasnými odpovědnostmi. Pracovníkům by mělo být poskytnuto úvodní a průběžné školení relevantní pro jejich náplň práce.

(14) Po celou dobu výrobního procesu by měly být dodržovány náležité hygienické normy.

(15) V zájmu zajištění jakosti léčivých látek by výrobci měli mít vhodné prostory a zařízení pro výrobu a kontrolu léčivých látek a vhodné prostory pro skladování materiálů a produktů. Tyto prostory a zařízení by měly být odpovídajícím způsobem udržovány. Kvalifikace a validace prostor a zařízení, včetně médií a systémů používaných při výrobě léčivých látek, by měly být stanoveny jako základní požadavek správné výrobní praxe.

(16) Aby bylo zajištěno, že používání systémů řízených počítačem nezvyšuje rizika pro jakost léčivých látek, měly by být stanoveny určité požadavky na používání těchto systémů.

(17) Jako klíčový prvek systému řízení jakosti by měl být stanoven komplexní systém dokumentace. Tento systém dokumentace by měl zajistit, aby byly stanoveny náležité pokyny a specifikace, včetně příslušných kontrol a monitorovacích postupů, aby se zajistila jakost léčivých látek. Kromě toho by měl systém dokumentace zajistit, aby všechny činnosti, které mohou přímo či nepřímo ovlivnit jakost léčivých látek, byly řádně zaznamenány a aby byla zachována integrita dat po celou příslušnou dobu jejich uchovávání.

(18) Měly by být stanoveny požadavky týkající se manipulace s materiály a produkty, kvalifikace dodavatelů, prevence křížové kontaminace a balicích operací.

(19) Aby byla zajištěna jakost léčivé látky a jejích meziproduktů, měly by se provádět průběžné výrobní kontroly.

(20) Měly by být zavedeny postupy laboratorní kontroly, aby se zajistilo, že materiály nebudou propuštěny k použití a produkty nebudou propuštěny k dodávce, dokud nebude ověřena jejich jakost. Laboratorní kontrola by proto měla zahrnovat odběr vzorků, specifikace a zkoušení a rovněž organizační opatření, dokumentaci a postupy propouštění.

(21) Pro zajištění jakosti vyráběných produktů je nezbytný správný odběr vzorků. Referenční vzorky by měly být uchovávány jako doklad o šarži léčivé látky a pro posouzení v případě prošetřování jakosti.

(22) Aby bylo zajištěno rychlé zjištění a řešení problémů s jakostí, měli by výrobci zavést systém pro zaznamenávání a prošetřování podezření na závady v jakosti a reklamací souvisejících s jakostí. Kromě toho by měly být stanoveny postupy pro stahování.

(23) Aby se zajistilo, že externě zajišťované činnosti související s výrobou a kontrolou léčivých látek nezvyšují rizika pro jakost léčivých látek, měly by být stanoveny určité požadavky. Zejména by se externě zajišťované činnosti měly sjednat písemně a měly by být jasně vymezeny odpovědnosti každé strany.

(24) Zvláštní pozornost je třeba věnovat výrobě určitých typů léčivých látek. Pro výrobu léčivých látek nebo jejich meziproduktů vyráběných prostřednictvím buněčné kultury nebo fermentace a pro výrobu plynů s léčivou látkou by měly být zavedeny doplňkové požadavky. Je proto nezbytné stanovit určité úpravy požadavků na správnou výrobní praxi nebo v příslušném případě doplňkové požadavky pro tyto produkty.

(25) Ačkoli požadavky na správnou výrobní praxi stanovené v tomto nařízení zůstávají v souladu s platnými požadavky podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ([3]), příslušným orgánům a dotčeným zúčastněným stranám by měl být poskytnut čas na to, aby se s ustanoveními tohoto nařízení seznámily. Použitelnost tohoto nařízení by proto měla být odložena.

(26) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

OBECNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Předmět a oblast působnosti

1. Toto nařízení stanoví požadavky na správnou výrobní praxi pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích (dále jen „léčivé látky“).

2. Toto nařízení se vztahuje na výrobu sterilních léčivých látek pouze do okamžiku bezprostředně před tím, než se léčivá látka stane sterilní. Sterilizace a aseptické zpracování musí být prováděny v souladu s požadavky stanovenými v příloze I prováděcího nařízení (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

([3]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Výroba biologických léčivých látek musí splňovat doplňkové požadavky stanovené v příloze II prováděcího nařízení (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky, s výjimkou léčivých látek uvedených v odstavci 7.

4. Výroba rostlinných léčivých látek musí splňovat doplňkové požadavky stanovené v příloze III prováděcího nařízení (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

5. Toto nařízení, s výjimkou kapitoly XVII, se vztahuje na výrobce léčivých látek jiných než látek uvedených v odstavci 7 tohoto článku.

6. Kapitola XVII se vztahuje na subjekty provádějící přebalení nebo přeznačení léčivých látek jiných než látek uvedených v odstavci 7 tohoto článku.

7. Toto nařízení se nevztahuje na tyto léčivé látky:

a) léčivé látky pro použití v antiparazitických veterinárních léčivých přípravcích, u nichž jsou cílovým druhem včely;

b) léčivé látky pro použití v antiektoparazitických veterinárních léčivých přípravcích pro vnější aplikaci u zvířat;

c) biologické léčivé látky, v jejichž případě je proces od získávání nebo izolace léčivé látky z biologického zdroje až po výrobu konečného přípravku kontinuální;

d) plyny, v jejichž případě probíhá kontinuální výroba a není možné přechodné uskladnění plynu mezi výrobou léčivé látky a výrobou veterinárního léčivého přípravku.

8. Kapitola VII se nevztahuje na výrobu plynů jako léčivých látek prostřednictvím dělení vzduchu.

9. Články 48 a 49 se nevztahují na výrobu plynů jako léčivých látek, u nichž byly původní studie stability nahrazeny bibliografickými údaji.

10. Článek 50 se nevztahuje na výrobu plynů jako léčivých látek, není-li stanoveno jinak.

11. I když splnění požadavků stanovených v tomto nařízení prokazuje soulad se správnou výrobní praxí, může výrobce léčivých látek (dále jen „výrobce“) zavést přístupy odlišné od požadavků stanovených v tomto nařízení, je-li řádně odůvodněno, že daný odlišný přístup je schopen plnit tytéž cíle a že je zajištěna jakost a čistota léčivé látky.

Článek 2

Definice

Pro účely tohoto nařízení se rozumí:

1) výrazem „podepsán“ záznam osoby, která provedla určitý krok či revizi. Tento záznam může mít podobu iniciál, úplného vlastnoručního podpisu, osobní pečetě nebo zaručeného elektronického podpisu definovaného v čl. 3 bodě 11 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 910/2014 ([4]);

2) „řízením rizik pro jakost“ systematický proces, používaný jak prospektivně, tak retrospektivně, pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost léčivé látky;

3) „meziproduktem“ materiál vyrobený během jednotlivých kroků zpracování léčivé látky, který ještě musí projít další molekulární přeměnou nebo purifikací, než se stane léčivou látkou;

([4]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 910/2014 ze dne 23. července 2014 o elektronické identifikaci a službách vytvářejících důvěru pro elektronické transakce na vnitřním trhu a o zrušení směrnice 1999/93/ES (Úř. věst. L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) „kvalifikací“ proces prokazování toho, že subjekty, prostory, zařízení, média, systémy nebo materiály jsou vhodné pro zamýšlený úkol a mohou poskytnout očekávané výsledky;

5) „průběžnými výrobními kontrolami“ kontroly prováděné v průběhu výroby za účelem monitorování procesu a, pokud je to nezbytné, i jeho úprav, aby se zajistilo, že meziprodukt nebo léčivá látka vyhoví požadovaným specifikacím;

6) „validací“ proces prokazování toho, že daná metoda nebo proces jsou vhodné pro zamýšlené použití;

7) „šarží“ vymezené množství materiálů nebo produktu zpracované ve stejném procesu nebo v sérii procesů tak, že se předpokládá jeho homogenita. V případě kontinuální výroby odpovídá šarže vymezené části výroby, charakterizované její zamýšlenou homogenitou;

8) „surovinou“ výchozí suroviny, zkoumadla a rozpouštědla určená k použití při výrobě meziproduktů nebo léčivých látek;

9) „prostorem“ místo. Určitý soubor místností v budově spojených s výrobou jednoho nebo několika produktů se společnou vzduchotechnickou jednotkou se považuje za jediný prostor;

10) „křížovou kontaminací“ kontaminace materiálu nebo produktu jiným materiálem nebo produktem;

11) „karanténou“ izolace – fyzická nebo jiným účinným způsobem – materiálů, meziproduktů nebo léčivých látek v době rozhodování o jejich propuštění, nebo zamítnutí;

12) „opětovným zpracováním“ vrácení meziproduktu nebo léčivé látky, včetně takových, které se neshodují s normami či specifikacemi, zpět do výrobního procesu a opakování kroku krystalizace či jiných příslušných kroků chemické či fyzikální manipulace, které tvoří součást zavedeného výrobního procesu; vyjma pokračování procesního kroku poté, kdy výsledky průběžné výrobní kontroly ukázaly, že krok je neúplný;

13) „kampaňovou výrobou“ výroba série šarží téhož produktu v sekvenci za danou dobu, po níž následuje přísné dodržení předem stanovených kontrolních opatření před výrobou jiného produktu. Použití stejného zařízení pro různé produkty je při kampaňové výrobě možné za předpokladu, že se uplatní náležitá kontrolní opatření;

14) „nerozplněným produktem (bulkem)“ jakýkoli produkt, který prošel všemi stupni zpracování s výjimkou konečného zabalení;

15) „mísením“ proces kombinování materiálů v rámci stejné specifikace za účelem vytvoření homogenního meziproduktu nebo homogenní léčivé látky;

16) „primárním referenčním standardem“ látka, u níž bylo rozsáhlým souborem analytických zkoušek prokázáno, že je autentickým materiálem vysoké čistoty, a která je získána z oficiálně uznaného zdroje nebo nezávisle syntetizována nebo získána ze stávajícího výrobního materiálu vysoké čistoty nebo připravena další purifikací stávajícího výrobního materiálu;

17) „sekundárním referenčním standardem“ látka stanovené jakosti a čistoty, jak je prokázáno srovnáním s primárním referenčním standardem, používaná jako referenční standard pro rutinní laboratorní analýzu;

18) „referenčním vzorkem“ vzorek šarže materiálů použitých při výrobě léčivých látek použitých jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích, který se uchovává pro účely analýzy, pokud tato potřeba nastane během doby použitelnosti dotčené šarže;

19) „přepracováním“ vystavení meziproduktu nebo léčivé látky, které se neshodují s normami či specifikacemi, takovému kroku či krokům zpracování, které se liší od zavedeného výrobního procesu, a to za účelem získání meziproduktu či léčivé látky přijatelné jakosti;

20) „matečným louhem“ zbytková tekutina, která zůstává po procesu krystalizace nebo izolace;

21) „klasickou fermentací“ procesy, v nichž se využívají mikroorganismy vyskytující se v přírodě nebo modifikované konvenčními metodami, např. ozářením či chemickou mutagenezí, za účelem výroby léčivých látek používaných jako výchozí suroviny.

Článek 3

Počáteční bod výroby léčivých látek

1. Počáteční bod, od něhož začíná výroba léčivé látky, se stanoví v souladu s přílohou tohoto nařízení. Důvody pro použitý přístup musí být zdokumentovány.

2. Od okamžiku stanoveného v souladu s odstavcem 1 se použijí požadavky uvedené v tomto nařízení.

KAPITOLA II

SYSTÉM ŘÍZENÍ JAKOSTI

Článek 4

Zavedení systému řízení jakosti

1. Výrobci musí mít zaveden komplexní systém řízení jakosti určený k zajištění jakosti léčivých látek.

2. Nezbytnou součástí systému řízení jakosti musí být v příslušném případě soulad se správnou výrobní praxí a s registrací.

Článek 5

Požadavky na systém řízení jakosti

1. Koncepce systému řízení jakosti musí být založena na těchto zásadách řízení rizik:

a) hodnocení rizika pro jakost je založeno na odborných znalostech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku spojeno s ochranou uživatele a bezpečností léčených zvířat;

b) pracnost, formálnost a dokumentace procesu řízení rizik pro jakost jsou úměrné úrovni rizika.

2. Výrobce musí systém řízení jakosti zdokumentovat a musí sledovat jeho efektivnost.

3. Systém řízení jakosti musí specifikovat:

a) organizační strukturu výrobce;

b) postupy, procesy a zdroje a činnosti nutné pro zajištění jakosti a čistoty léčivé látky;

c) osoby oprávněné k propouštění léčivých látek a jejich meziproduktů.

4. Systém řízení jakosti musí zajišťovat, aby:

a) byl k dispozici dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a odpovídajícím proškolením a aby byla jasně rozdělena odpovědnost, včetně manažerské odpovědnosti;

b) existovala jednotka jakosti nezávislá na výrobě a plnící odpovědnosti jištění jakosti i kontroly jakosti;

c) prostory a zařízení byly vhodné pro zamýšlené použití a byly náležitě udržovány;

d) veškeré činnosti dotýkající se jakosti byly zaznamenávány v době jejich provedení a aby záznamy identifikovaly osobu provádějící zápis;

e) byl k dispozici odpovídající systém dokumentace, který zajišťuje, aby pro materiály používané při výrobě léčivé látky a jejích meziproduktů byly stanoveny příslušné specifikace, aby byly jasně vymezeny postupy pro výrobu a kontrolu jakosti a aby byly vedeny náležité záznamy;

f) výrobní proces byl systematicky přezkoumáván, aby bylo zaručeno, že je schopen konzistentně dodávat produkt požadované jakosti v souladu s příslušnými specifikacemi;

g) byly prováděny náležité kontroly, včetně průběžných výrobních kontrol, a validace;

h) výsledky monitorování produktů a procesů byly brány v úvahu při propouštění šarží a šetření odchylek;

i) byly zjištěny závady v jakosti, odchylky a jiné problémy nebo neobvyklé události, které by mohly mít vliv na jakost léčivé látky, aby byly prošetřeny příčiny a byla realizována náležitá nápravná a/nebo preventivní opatření;

j) byla uplatňována opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schválení před jejich zavedením, s přihlédnutím k platným regulačním požadavkům, i pro následné hodnocení zavedených změn (systém řízení změn);

k) se nepropustily ani nepoužily žádné materiály, dokud nebude uspokojivě ukončeno hodnocení jednotkou jakosti, pokud ovšem nejsou zavedeny vhodné systémy umožňující takovéto použití;

l) existovaly postupy včasného oznamování regulačních inspekcí, závažných nedostatků SVP, závad produktů a souvisejících opatření vedoucím pracovníkům;

m) existoval postup pro provádění vnitřních inspekcí a/nebo auditů jakosti, které pravidelně hodnotí efektivnost systému řízení jakosti.

Článek 6

Odpovědnosti jednotky jakosti

1. Jednotka jakosti je odpovědná jak za jištění jakosti, tak za kontrolu jakosti.

2. Odpovědnosti jednotky jakosti musí zahrnovat mimo jiné tyto úkoly:

a) propouštění či zamítání léčivých látek a jejich meziproduktů;

b) zavedení systému pro propouštění či zamítání surovin, meziproduktů, materiálů určených k balení a značení;

c) přezkoumání záznamů o výrobě šarže a laboratorní kontrole z hlediska kritických parametrů procesu před propuštěním léčivé látky;

d) schvalování:

i) specifikací a řídicích pokynů pro výrobu;

ii) postupů majících vliv na jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů;

iii) smluvních výrobců meziproduktů a léčivých látek;

iv) změn, které by mohly mít vliv na jakost léčivé látky nebo jejích meziproduktů;

e) přezkoumání a schvalování všech příslušných dokumentů souvisejících s jakostí;

f) zajištění toho, aby:

i) kritické odchylky byly prošetřeny a vyřešeny;

ii) probíhaly vnitřní inspekce a/nebo interní audity;

iii) reklamace související s jakostí byly prošetřeny a vyřešeny;

iv) se pro údržbu a kalibraci kritického zařízení používaly efektivní systémy;

v) materiály byly patřičně zkoušeny a výsledky zkoušek hlášeny;

vi) byly evidovány údaje o stabilitě sloužící jako podklad pro přezkoušení léčivých látek nebo meziproduktů, v příslušných případech;

g) provádění přezkoumání jakosti produktu uvedených v článku 8.

3. Odpovědnosti jednotky jakosti musí být stanoveny písemně a nesmí být předávány jiným osobám.

Článek 7

Odpovědnosti jednotky výroby

Odpovědnosti za činnosti výroby musí být stanoveny písemně a musí zahrnovat alespoň tyto úkoly:

— příprava, revize, schvalování a distribuce pokynů pro výrobu léčivých látek nebo jejich meziproduktů podle písemných postupů,

— výroba léčivých látek a případně meziproduktů podle předem schválených pokynů,

— přezkoumání všech záznamů o výrobě šarží a zajištění toho, aby byly úplné a podepsané,

— hlášení a vyhodnocování veškerých odchylek ve výrobě, prošetřování kritických odchylek a zaznamenávání závěrů,

— čistění a, kde je třeba, dezinfekce výrobních prostor,

— provádění kalibrací a vedení záznamů o nich,

— údržba prostor a zařízení a vedení záznamů o ní,

— revize a schvalování validačních protokolů a zpráv,

— vyhodnocování navrhovaných změn v produktu, procesu či zařízení,

— zajištění kvalifikace nových a upravených prostor a zařízení.

Článek 8

Přezkoumání jakosti produktu

1. Přezkoumání jakosti produktu se musí provádět a dokumentovat každoročně pro každou léčivou látku, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a musí zahrnovat alespoň:

a) přezkoumání výsledků kritických průběžných výrobních kontrol a kritických zkoušek léčivých látek;

b) přezkoumání všech šarží, které nevyhověly stanoveným specifikacím;

c) přezkoumání všech kritických odchylek nebo neshod a souvisejících šetření;

d) přezkoumání všech změn provedených ve výrobním procesu nebo v analytických metodách;

e) přezkoumání výsledků programu sledování stability;

f) přezkoumání veškerých s jakostí souvisejících případů vracení, reklamací a stahování;

g) přezkoumání přiměřenosti nápravných opatření.

2. Výsledky přezkoumání jakosti produktu musí být vyhodnoceny a musí se posoudit, zda je třeba provést nápravná a/nebo preventivní opatření. Důvody nápravných opatření musí být zdokumentovány a sjednaná nápravná opatření musí být provedena včas a efektivně.

Článek 9

Vnitřní inspekce

1. Musí být prováděny pravidelné vnitřní inspekce s cílem sledovat provádění opatření týkajících se pracovníků, prostor, zařízení, dokumentace, výroby, kontroly jakosti, systému řízení jakosti, propouštění šarží a opatření pro vyřizování s jakostí souvisejících případů reklamací a stahování.

2. Vnitřními inspekcemi se musí ověřit vhodnost opatření uvedených v odstavci 1 k zajištění toho, aby léčivé látky splňovaly požadované normy jakosti a byly v souladu se správnou výrobní praxí.

3. O vnitřních inspekcích musí být pořízeny záznamy. Tyto zprávy musí obsahovat zjištění učiněná během inspekce a v příslušném případě návrhy nápravných opatření. O následně uskutečněných opatřeních musí být rovněž pořízeny záznamy.

KAPITOLA III

PRACOVNÍCI

Článek 10

Obecné požadavky na pracovníky

1. V každém místě výroby musí být k dispozici dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a praktickými zkušenostmi s ohledem na zamýšlené operace. Individuální odpovědnosti pracovníků musí být jasně stanoveny.

2. Odborní poradci musí mít náležité vzdělání, školení a zkušenosti, aby byli schopni poradit ve věci, pro kterou byly jejich služby vyžádány. O kvalifikacích a typu služeb poskytovaných odbornými poradci musí být vedeny záznamy.

Článek 11

Školení

1. Všem pracovníkům musí být poskytnuto úvodní a následně průběžné školení týkající se přidělených úkolů. Pracovníkům, kteří při pracovních povinnostech vstupují do výrobních a skladovacích prostor nebo do kontrolních laboratoří, musí být poskytnuto školení o systému řízení jakosti a správné výrobní praxi. Pracovníkům pracujícím v prostorách, kde hrozí kontaminace, například v čistých prostorech nebo v prostorech, kde se manipuluje s vysoce účinnými, toxickými, infekčními nebo senzibilizujícími materiály, musí být poskytnuto zvláštní školení. Školení musí zahrnovat rovněž hygienické programy uvedené v článku 12.

2. Praktická účinnost školení se musí periodicky vyhodnocovat. O školeních musí být vedeny záznamy.

Článek 12

Hygiena

1. Musí být zavedeny podrobné hygienické programy přizpůsobené různým potřebám daného místa výroby. Tyto programy musí zahrnovat postupy týkající se zdravotního stavu, hygienických návyků a oblékání pracovníků. Zvláštní pozornost se musí věnovat hygienickým opatřením nezbytným pro výrobu sterilních a biologických přípravků. Všechny osoby, které vstupují do výrobních a kontrolních prostor, musí přísně dodržovat hygienické postupy.

2. Do činností, které by mohly vést k ohrožení bezpečnosti nebo jakosti léčivých látek, nesmí být zapojeny osoby postižené infekční chorobou nebo mající otevřené léze na nepokryté části těla.

3. Každá osoba vstupující do výrobních prostor musí mít na sobě ochranný oděv odpovídající povaze prováděných činností, který se podle potřeby musí měnit. Oděv a jeho kvalita musí být vhodné pro daný proces a třídu pracovního prostoru. Musí být nošen tak, aby chránil daný produkt před rizikem kontaminace.

4. Musí být zabráněno přímému kontaktu operátora s exponovaným produktem a s jakoukoli částí zařízení, která přichází do styku s produkty.

5. Ve výrobních a skladových prostorech je zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit a nesmí zde být uloženy potraviny, nápoje a kuřácké potřeby.

KAPITOLA IV

PROSTORY

Článek 13

Obecné požadavky na prostory

1. Prostory používané k výrobě léčivých látek musí být vhodné pro zamýšlené operace. Prostory musí být konkrétně navrženy nebo upraveny, vybaveny, provozovány, čistěny a udržovány tak, aby se minimalizovala možnost vnější kontaminace, křížové kontaminace, riziko chyb a jakéhokoli nepříznivé působení na jakost léčivých látek.

2. Toky materiálů a pracovníků v prostorách musí být organizovány tak, aby se zabránilo záměnám nebo kontaminaci.

3. Pro následující činnosti musí existovat vyhrazené prostory či systémy řízení:

a) příjem, identifikace, odběr vzorků a karanténa příchozích materiálů čekajících na propuštění či zamítnutí;

b) výrobní operace;

c) laboratorní operace;

d) operace balení a značení;

e) karanténa před propuštěním či zamítnutím léčivých látek a jejich meziproduktů;

f) odběr vzorků léčivých látek a jejich meziproduktů;

g) uchovávání propuštěných materiálů;

h) zadržení zamítnutých materiálů před dalším nakládáním (např. vrácením, opětovným zpracováním či zničením).

4. Pracovníci musí být k dispozici odpovídající umývárny a toalety. Umývárny musí být udržovány v čistém stavu a musí být vybaveny teplou a studenou vodou podle potřeby, mýdlem nebo detergentem, vysoušeči rukou nebo ručníky na jedno použití. Umývárny a toalety musí být oddělené od výrobních prostor.

5. V případě potřeby musí být k dispozici odpovídající prostory pro sprchování nebo převlékání.

6. Laboratorní prostory a operace musí být běžně oddělené od výrobních prostor.

7. Odchylně od odstavce 6 mohou být laboratorní prostory umístěny ve výrobních prostorách za předpokladu, že jsou splněny tyto podmínky:

a) operace výrobního procesu nemají negativní dopad na přesnost laboratorních měření;

b) laboratoř a její provoz nemají negativní dopad na výrobní proces nebo léčivé látky nebo jejich meziprodukty.

8. Veškerá média, která by mohla mít vliv na jakost produktu (např. pára, plyny, stlačený vzduch, topení, větrání a klimatizace), musí být kvalifikována a monitorována. V případě překročení limitů pro tato média musí být přijata opatření. Musí být k dispozici výkresy těchto systémů médií.

9. Podle potřeby musí být instalovány odpovídající větrání, filtrace vzduchu a odsávací zařízení. Tyto systémy musí být navrženy a konstruovány tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace a křížové kontaminace, a musí obsahovat zařízení pro kontrolu tlaku vzduchu, mikroorganismů, je-li třeba, prachu, vlhkosti a teploty podle potřeb dané fáze výroby. Aby se minimalizovalo riziko kontaminace a křížové kontaminace, zvláštní pozornost musí být věnována prostorám, kde jsou léčivé látky vystaveny vlivům prostředí.

10. Pokud se vzduch vrací oběhem do výrobních prostor, musí být přijata vhodná opatření pro kontrolu rizika kontaminace a křížové kontaminace.

11. Trvale instalované potrubí musí být patřičně identifikováno označením jednotlivých vedení, dokumentací, počítačovými kontrolními systémy nebo jinými prostředky.

12. Odtoky musí mít odpovídající velikost a v případě potřeby musí být vybaveny sifonem nebo vhodným zařízením zabraňujícím zpětnému nasávání.

13. Všechny prostory mají být vybaveny odpovídajícím osvětlením umožňujícím čistění, údržbu a správnost operací.

14. Splašky a další odpad v budovách a z budov a jejich bezprostředního okolí musí být zneškodňovány bezpečně, včas a hygienicky. Nádoby a potrubí pro odpadní materiál musí být jednoznačně identifikovány.

15. Pro každé místo výroby musí být vypracován základní dokument o místě výroby obsahující obecný popis prostor, činností prováděných v daném místě výroby a zavedeného systému jakosti. Základní dokument o místě výroby musí být vypracován podle šablony stanovené v příloze VI prováděcího nařízení (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

Článek 14

Voda

1. Voda používaná při procesu výroby léčivých látek musí být vhodná pro zamýšlené použití.

2. Voda používaná při výrobě léčivých látek musí mít alespoň jakost pitné vody, není-li odůvodněno jinak.

3. Pokud jakost pitné vody nemůže dostatečně zajistit jakost léčivé látky a je zapotřebí přísnějších specifikací pro jakost vody, musí být stanoveny odpovídající specifikace pro fyzikální, chemické a mikrobiologické vlastnosti, nežádoucí organismy a endotoxiny.

4. Pokud je voda používaná ve výrobě léčivých látek upravována výrobcem tak, aby bylo dosaženo definované jakosti, musí být proces úpravy vody validován a monitorován a musí být stanoveny akční limity, aby se zajistila jakost vody.

5. Při výrobě nesterilní léčivé látky určené k výrobě sterilního veterinárního léčivého přípravku musí být voda používaná ve stadiu konečné izolace a purifikace monitorována a musí být kontrolovány celkové počty mikroorganismů, nežádoucí organismy a endotoxiny.

Článek 15

Zabezpečení

1. Pokud nejsou zavedeny a dodržovány validované postupy inaktivace a čistění, musí být v případech, kdy se jedná o materiály infekční povahy či materiály vysoce farmakologicky účinné nebo toxické, použity vyhrazené výrobní prostory.

2. Musí být přijata a zavedena vhodná opatření zabraňující křížové kontaminaci, mimo jiné v důsledku pohybu pracovníků nebo materiálů z jednoho prostoru do druhého.

3. V prostorách, které se používají pro výrobu léčivých látek, nesmí být vykonávány žádné výrobní činnosti (včetně vážení, mletí nebo balení) vysoce toxických nefarmaceutických materiálů, jako jsou biocidy a přípravky na ochranu rostlin.

4. Manipulace s vysoce toxickými nefarmaceutickými materiály a jejich skladování musí být oddělené od léčivých látek.

5. K určení nezbytnosti a rozsahu, v jakém lze výrobní prostory využívat k výrobě různých léčivých látek, a ke zmírnění rizika kontaminace se použije komplexní a účinný systém jakosti zahrnující přiměřené kontroly jakosti a řízení rizik pro jakost.

Článek 16

Sanitace a údržba

1. Musí být stanoveny písemné postupy ukládající odpovědnost za sanitaci a popisující harmonogramy a způsoby čistění, zařízení a materiály, které se mají používat při čistění budov a prostor.

2. Musí být stanoveny písemné postupy pro používání vhodných rodenticidů, insekticidů, fungicidů, prostředků pro fumigaci, čisticích a sanitačních prostředků, aby se zabránilo kontaminaci zařízení, surovin, obalových materiálů nebo materiálů pro značení a léčivých látek nebo jejich meziproduktů.

KAPITOLA V

ZAŘÍZENÍ

Článek 17

Návrh a konstrukce

1. Zařízení používané ve výrobě léčivých látek nebo jejich meziproduktů musí splňovat tyto podmínky:

a) musí mít vhodný design a odpovídající velikost a musí být umístěno vhodně a kvalifikováno s ohledem na jeho zamýšlené použití;

b) být čistěno, případně sanitováno a udržováno;

c) být konstruováno tak, aby kontaktní povrchy nezměnily jakost produktů do té míry, že by nevyhověla stanoveným specifikacím pro danou léčivou látku;

d) být používáno pouze v rámci kvalifikovaného provozního rozmezí.

2. Hlavní zařízení a trvale nainstalované výrobní linky používané ve výrobě léčivých látek nebo jejich meziproduktů musí být patřičně identifikovány.

3. Látky potřebné pro provoz zařízení používaného ve výrobě, jako jsou mazadla, topné kapaliny či chladicí média, se nesmí dostat do styku s léčivými látkami nebo jejich meziprodukty. Odchylky od tohoto požadavku musí být vyhodnoceny, aby se zjistilo, zda nemají škodlivé účinky na způsobilost léčivých látek nebo jejich meziproduktů pro daný účel. Pokud je to možné, musí být během provozu zařízení používaného ve výrobě používána potravinářská mazadla a oleje.

4. Všude, kde je to vhodné, musí být používáno uzavřené nebo zabezpečené zařízení. Pokud použito otevřené zařízení nebo pokud je zařízení otevřeno, musí být přijata příslušná opatření, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.

5. Výrobce musí zajistit, aby byly uchovávány aktuální výkresy zařízení používaného ve výrobě a kritických instalací, např. přístrojové techniky a systémů médií.

Článek 18

Údržba a čistění

1. Výrobci musí stanovit:

a) harmonogramy a postupy, včetně přidělení odpovědností, pro údržbu zařízení používaného ve výrobě;

b) písemné postupy pro čistění zařízení a jeho následné propuštění k užití ve výrobě léčivých látek a jejich meziproduktů.

2. Postupy čistění musí obsahovat dostatečné podrobnosti umožňující vyčistit každý typ zařízení reprodukovatelným a účinným způsobem a musí zahrnovat následující:

a) přidělení odpovědností za čistění zařízení;

b) harmonogramy čistění včetně případných sanitačních harmonogramů;

c) postupy a materiály včetně ředění čisticích prostředků používaných pro čistění zařízení;

d) kde je třeba, pokynů pro demontáž a opětovnou montáž jednotlivých součástí zařízení, zajišťující správné vyčistění;

e) pokynů pro odstranění nebo smazání identifikace předchozí šarže;

f) pokynů pro ochranu čistého zařízení před kontaminací před použitím;

g) kontrola čistoty zařízení těsně před použitím, je-li proveditelná;

h) případně stanovení maximální doby, která může uplynout mezi dokončením zpracování a čistěním zařízení.

3. Zařízení a nástroje musí být vyčistěny, uloženy a případně sanitovány nebo sterilizovány, aby se zabránilo kontaminaci nebo přenosu materiálu, který by změnil jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů do té míry, že by nevyhověla stanoveným specifikacím pro dané léčivé látky nebo jejich meziprodukty.

4. Pokud je zařízení určeno ke kontinuální výrobě nebo kampaňové výrobě po sobě následujících šarží téže léčivé látky nebo jejího meziproduktu, musí se ve vhodných intervalech čistit, aby se zabránilo vzniku nánosů znečisťujících látek a jejich přenosu.

5. Zařízení, které není určeno ke kontinuální výrobě nebo kampaňové výrobě po sobě následujících šarží téže léčivé látky nebo jejího meziproduktu, se musí čistit mezi výrobou různých materiálů, aby se zabránilo křížové kontaminaci.

6. Musí být vymezena kritéria přijatelnosti pro rezidua a volba čisticích postupů a čisticích prostředků a důvody pro jejich volbu musí být zdokumentovány.

7. Zařízení musí být identifikováno ve smyslu jeho obsahu a stavu čistoty.

Článek 19

Kalibrace

1. Výrobci musí zajistit, aby byly splněny tyto požadavky:

a) kontrolní, vážicí, měřicí, monitorovací a zkušební zařízení, které je kritické pro zabezpečování jakosti léčivých látek nebo jejich meziproduktů, musí být kalibrováno podle písemných postupů a stanoveného harmonogramu;

b) kalibrace zařízení musí být prováděny s použitím standardů navázaných na certifikované standardy, pokud tyto standardy existují;

c) o kalibracích uvedených v písmenu b) se musí vést záznamy;

d) aktuální stav kalibrace zařízení, které je kritické pro jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů, je znám a je ověřitelný;

e) přístroje, které nesplňují kalibrační kritéria, se nepoužívají.

2. Odchylky od certifikovaných standardů kalibrace kritického zařízení musí být prošetřeny, aby se stanovil možný dopad na jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů vyrobených pomocí tohoto zařízení od doby poslední vyhovující kalibrace.

Článek 20

Systémy řízené počítačem

1. Systémy řízené počítačem související se správnou výrobní praxí pro léčivé látky musí být validovány se zohledněním různorodosti, složitosti a kritického významu daného systému řízeného počítačem.

2. Příslušná instalační kvalifikace a operační kvalifikace musí prokázat vhodnost počítačového hardwaru a softwaru pro plnění uložených úkolů.

3. Komerčně nabízený software, který byl kvalifikován, nevyžaduje tutéž úroveň zkoušení jako software, který není komerčně nabízen. Pokud stávající systém řízený počítačem nebyl validován při instalaci, musí se provést retrospektivní validace, je-li k dispozici příslušná dokumentace.

4. Systémy řízené počítačem musí mít kontroly zabraňující neoprávněnému přístupu, změnám dat a vynechání dat. Veškeré změny dat se musí zaznamenávat a přezkoumávat v auditní stopě.

5. Pro provoz a údržbu systémů řízených počítačem musí být k dispozici písemné postupy.

6. Pokud jsou kritická data zadávána ručně, provede dodatečnou kontrolu přesnosti zadání druhý operátor nebo samotný systém.

7. Události související se systémy řízenými počítačem, které by mohly ovlivnit jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů nebo spolehlivost záznamů či výsledků zkoušek, musí být zaznamenány a prošetřeny.

8. Změny v systému řízeném počítačem musí být prováděny v souladu s postupem v rámci systému řízení změn a musí být formálně schváleny, zdokumentovány a případně otestovány. O všech změnách systému řízeného počítačem, včetně úprav a zdokonalení hardwaru, softwaru a jakékoli jiné kritické komponenty systému, musí být vedeny záznamy. Tyto záznamy musí prokázat, že je zachován validovaný stav daného systému řízeného počítačem.

9. Musí být k dispozici systém zálohování, aby poruchy nebo selhání systému řízeného počítačem neměly za následek trvalou ztrátu záznamů.

10. U všech systémů řízených počítačem musí být zajištěna ochrana dat.

11. Data mohou být vedle systému řízeného počítačem zaznamenávána ještě jiným způsobem.

KAPITOLA VI

DOKUMENTACE

Článek 21

Systém dokumentace

1. Musí být zaveden a udržován systém dokumentace, který je přiměřený k dosažení cílů systému řízení jakosti.

2. Systém dokumentace musí uceleně zahrnovat pokyny a specifikace týkající se výroby léčivých látek a jejich meziproduktů a další dokumentaci s významem pro systém řízení jakosti a musí zajistit, aby se pořizovaly záznamy o činnostech, které mohou přímo nebo nepřímo ovlivnit jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů. Systém dokumentace musí stanovit dobu uchovávání každého dokumentu nebo záznamu.

3. Veškeré záznamy o výrobě, kontrole a distribuci určité šarže musí být uchovávány alespoň po dobu jednoho roku od data exspirace šarže.

4. Odchylně od odstavce 3 musí být záznamy o léčivých látkách s daty přezkoušení uchovávány alespoň po dobu tří let od úplné distribuce šarže.

5. Obsah dokumentů musí být jednoznačný a musí být průběžně aktualizován.

6. Dokumentace může být vedena v různých formách a požadavky stanovené v této kapitole jsou použitelné bez ohledu na formu. Pokud se používají elektronická a fotografická média, videonahrávky nebo jiné systémy zpracování dat, musí být příslušné systémy nejprve validovány, aby se zajistilo, že tyto systémy jsou vhodné k náležitému ukládání dat během požadované doby uchovávání.

7. V případě, že se k uchovávání specifikací, pokynů, postupů nebo záznamů používají takové reprodukční techniky, jako jsou mikrofilmy nebo elektronické záznamy, musí být snadno k dispozici vhodné vyhledávací zařízení a prostředky pro vytištění papírového výtisku.

8. Po dobu archivace musí být dokumenty a záznamy snadno dostupné v závodě, kde probíhaly činnosti popisované v uvedených dokumentech a záznamech.

9. Elektronické podpisy na dokumentech a záznamech musí být ověřené a zabezpečené.

Článek 22

Specifikace

1. Musí být stanoveny specifikace pro:

a) suroviny;

b) meziprodukty;

c) léčivé látky;

d) materiály určené ke značení a balení.

2. Musí být stanoveny specifikace pro veškeré další materiály používané při výrobě léčivých látek a jejich meziproduktů, které by mohly mít kritický vliv na jakost léčivých látek a jejich meziproduktů.

3. Musí být stanovena a zdokumentována kritéria přijatelnosti pro průběžné výrobní kontroly.

Článek 23

Záznamy o čistění, údržbě a používání zařízení

1. Musí být vedeny záznamy o používání, čistění, sanitaci, sterilizaci a údržbě hlavního zařízení. Tyto záznamy musí obsahovat:

a) datum a v příslušném případě i čas;

b) produkt a číslo každé šarže zpracovávané na daném zařízení;

c) osobu, která prováděla čistění a údržbu.

2. Je-li zařízení vyhrazeno k výrobě pouze jedné léčivé látky nebo jejího meziproduktu, nejsou jednotlivé záznamy o zařízení zapotřebí, pokud na sebe šarže dohledatelně navazují.

3. Záznamy o používání, čistění, sanitaci nebo sterilizaci a údržbě hlavního zařízení mohou být buď tvořit součást záznamu o šarži, nebo mohou být vedeny samostatně.

Článek 24

Záznamy o surovinách, meziproduktech a materiálech určených ke značení a balení léčivých látek

1. Musí být vedeny náležité záznamy, aby bylo možné vysledovat celou historii šarže.

2. Záznamy o příjmu a zpracování šarží musí být vedeny pro každou dodávku materiálů použitých při výrobě, včetně surovin, meziproduktů a materiálů určených ke značení a balení. Tyto záznamy musí obsahovat:

a) jméno výrobce dodaného materiálu;

b) identitu a množství každé dodávky jednotlivých šarží surovin, meziproduktů nebo materiálů určených ke značení a balení léčivých látek;

c) jméno dodavatele;

d) identifikační číslo dodavatele;

e) identifikační číslo přidělené při příjmu a datum příjmu;

f) výsledky všech provedených testů nebo zkoušek a jejich závěry;

g) záznamy udávající použití materiálů;

h) dokumentaci zkoušek a přezkoumání shody materiálů určených ke značení a balení léčivých látek se stanovenými specifikacemi;

i) konečné rozhodnutí o zamítnutých surovinách, meziproduktech nebo materiálech určených ke značení a balení léčivých látek.

3. Pro srovnání s vydanými štítky musí být uchovávány vzorové štítky.

Článek 25

Řídicí pokyny pro výrobu

1. Řídicí pokyny pro výrobu každé léčivé látky a jejího meziproduktu musí být připraveny, opatřeny datem a podepsány jednou osobou a nezávisle zkontrolovány, opatřeny datem a podepsány pracovníkem jednotky jakosti.

2. Řídicí pokyny pro výrobu uvedené v odstavci 1 musí obsahovat:

a) název vyráběné léčivé látky nebo jejího meziproduktu a případně identifikační kód referenčního dokumentu;

b) úplný seznam surovin a meziproduktů označených názvy nebo kódy dostatečně konkrétními pro identifikaci všech zvláštních charakteristik jakosti;

c) přesně uvedené množství nebo poměr jednotlivých surovin či meziproduktů, které mají být použity, včetně měrné jednotky. Pokud není množství pevně stanoveno, musí být zahrnut i výpočet pro všechny velikosti šarže nebo podíly výroby. V oprávněných případech musí být zahrnuty i změny množství použitých surovin nebo meziproduktů;

d) místo výroby a hlavní výrobní zařízení, která mají být použita;

e) podrobné pokyny pro výrobu včetně:

— pořadí, které musí být dodrženo,

— rozmezí procesních parametrů, které mají být použity,

— pokyny pro odběr vzorků a průběžné výrobní kontroly a případně jejich kritéria přijatelnosti,

— časové limity pro dokončení jednotlivých kroků zpracování a případně celého procesu,

— rozmezí předpokládaného výtěžku v dané fázi zpracování či čase,

— případně zvláštní upozornění a opatření, která je třeba dodržet, nebo vzájemné odkazy na ně,

— pokyny pro skladování léčivé látky nebo jejího meziproduktu, aby byla zajištěna jejich použitelnost, včetně materiálů určených ke značení a balení a zvláštních podmínek uchovávání, případně s časovými limity.

Článek 26

Záznamy o výrobě a kontrole šarží

1. Pro každou léčivou látku a její meziprodukt musí být připravovány záznamy o výrobě šarží. Tyto záznamy o výrobě šarží musí:

a) pro každou šarži obsahovat úplné informace uvedené v odstavci 2;

b) být před vydáním záznamu zkontrolovány, aby se zajistilo, že se jedná o správnou verzi a o čitelnou a přesnou reprodukci příslušného řídicího pokynu pro výrobu;

c) obsahovat odkaz na aktuálně používané řídicí pokyny pro výrobu, pokud je záznam o výrobě šarže vytvořen z jednotlivé části řídicího pokynu pro výrobu;

d) být očíslovány jednoznačným číslem šarže nebo identifikačním číslem a při vydání opatřeny datem a podpisem. V kontinuální výrobě může sloužit jako jednoznačný identifikační znak kód produktu společně s datem a časem až do chvíle, než je přiděleno konečné číslo.

2. Záznamy o výrobě a kontrole šarží musí zahrnovat:

a) data a případně časy výroby a kontroly;

b) identifikaci hlavních použitých zařízení (např. reaktorů, sušáren, mlýnů apod.);

c) konkrétní identifikaci jednotlivých šarží, včetně hmotnosti, jinak vyjádřeného množství a čísla šarže surovin, meziproduktů nebo jakýchkoli opětovně zpracovávaných materiálů používaných ve výrobě;

d) výsledky zaznamenané u kritických parametrů procesu;

e) provedené odběry vzorků;

f) podpisy osob, které provádějí jednotlivé kritické kroky v provozu a přímo na ně dohlížejí nebo je kontrolují;

g) výsledky průběžných výrobních kontrol a laboratorních kontrol;

h) výtěžek v dané fázi či čase;

i) popis balení a značení léčivé látky nebo jejího meziproduktu;

j) prodejní štítek léčivé látky nebo jejího meziproduktu, pokud jsou nabízeny k prodeji;

k) veškeré zjištěné odchylky od postupů a pokynů nebo veškeré neobvyklé události, které by mohly mít vliv na výrobu nebo zkoušení léčivé látky, jejich vyhodnocení, (případně) provedené šetření nebo odkaz na toto šetření, pokud je uchováváno samostatně;

l) výsledky zkoušek pro propuštění.

3. Musí být stanoveny a dodržovány písemné postupy pro šetření kritických odchylek od postupů a pokynů nebo jakýchkoli neobvyklých událostí, které by mohly mít vliv na výrobu nebo zkoušení léčivé látky, nebo případů, kdy šarže léčivé látky nebo jejího meziproduktu nevyhovuje specifikacím. Šetření musí být rozšířeno i na další šarže, které by mohly mít souvislost s danou odchylkou či nesplněnými specifikacemi.

Článek 27

Záznamy o laboratorních kontrolách

1. Pro každou léčivou látku musí být připraveny záznamy o laboratorních kontrolách. Tyto záznamy o laboratorních kontrolách musí obsahovat úplné údaje odvozené od všech zkoušek provedených za účelem zajištění shody se stanovenými specifikacemi a normami, včetně zkoušek a stanovení obsahů, a zejména tyto aspekty:

a) popis vzorků přijatých ke zkoušení, včetně názvu či zdroje materiálu, čísla šarže nebo jiného jednoznačného kódu, data odběru vzorku a případně množství a datum přijetí vzorku ke zkoušení;

b) popis jednotlivých použitých zkušebních metod nebo odkaz na ně;

c) uvedení hmotnosti či jinak vyjádřeného množství vzorku používaného v jednotlivých zkouškách podle popisu uvedeného v postupu zkoušení; údaje o přípravě a zkoušení referenčních standardů, zkoumadel a porovnávacích roztoků nebo odkazy na ně;

d) úplný záznam všech primárních údajů získaných z jednotlivých zkoušek, vedle grafů, tabulek a spekter pořízených laboratorními přístroji, které jsou patřičně označené tak, aby byl zřejmý konkrétní zkoušený materiál a šarže;

e) záznam o všech výpočtech provedených v souvislosti se zkouškou, včetně např. měrných jednotek, faktorů konverze a ekvivalenčních faktorů;

f) uvedení výsledků zkoušky a jejich porovnání se zavedenými kritérii přijatelnosti;

g) podpis osoby, která provedla jednotlivé zkoušky, a data jejich provedení;

h) datum a podpis druhé osoby dokládající, že byla zkontrolována přesnost a úplnost původních záznamů a jejich soulad se stanovenými normami.

2. Záznamy o laboratorních kontrolách musí rovněž obsahovat úplné záznamy o:

a) veškerých změnách zavedené analytické metody;

b) periodické kalibraci laboratorních přístrojů, zařízení, měřidel a záznamových prostředků;

c) veškerých zkouškách stability provedených u léčivých látek;

d) šetření výsledků mimo limit specifikace.

Článek 28

Kontrola záznamů o výrobě šarží a o laboratorních kontrolách

1. Musí být stanoveny a dodržovány písemné postupy pro kontrolu a schvalování záznamů o výrobě šarží uvedených v článku 26 a záznamů o laboratorních kontrolách uvedených v článku 27, aby se zajistilo, že léčivá látka nebo její meziprodukt vyhovuje stanoveným specifikacím předtím, než bude šarže propuštěna.

2. Záznamy o nekritických krocích procesu ve výrobě šarže a laboratorních kontrolách mohou zkontrolovat kvalifikovaní pracovníci výroby či jiné organizační jednotky podle postupů schválených jednotkou jakosti.

3. Veškeré zprávy o odchylkách, šetření a výsledcích mimo limit specifikace musí být zkontrolovány v rámci kontroly záznamů o šarži předtím, než bude šarže propuštěna.

4. Jednotka jakosti může předat výrobní jednotce odpovědnost a pravomoc k propouštění meziproduktů, s výjimkou těch, které jsou zasílány mimo dosah kontroly výrobce.

KAPITOLA VII

SKLADOVÉ HOSPODÁŘSTVÍ

Článek 29

Manipulace s materiály

1. Manipulace s materiály, včetně aspektů souvisejících s jejich přejímkou, identifikací, karanténou, skladováním, manipulací, odběrem vzorků, zkoušením a schválením či zamítnutím, musí probíhat podle písemných postupů nebo pokynů a kde je to potřebné, musí být pořízen zápis.

2. U dodavatelů materiálů používaných při výrobě léčivé látky musí být ověřena jejich způsobilost a musí být schválení jednotkou jakosti. V případě kritických materiálů se vyžaduje kvalifikace dodavatelů. Úroveň dohledu musí být úměrná rizikům, která jednotlivé materiály představují.

3. Veškeré materiály musí být nakupovány v souladu s příslušnými specifikacemi.

4. Pokud není dodavatel kritického materiálu jeho výrobcem, musí výrobce meziproduktu nebo léčivé látky znát jméno a adresu výrobce tohoto materiálu.

5. Změny zdroje dodávek kritických surovin se řídí kapitolou XIII.

Článek 30

Přejímka a karanténa příchozích materiálů

1. Při přejímce musí být každá obalová jednotka nebo skupina obalových jednotek s materiály vizuálně zkontrolována, zda je správně označena, včetně vztahu mezi názvem, který používá dodavatel, a názvem, který používá výrobce, pokud se tyto dva liší.

2. Poškození obalů a jakýkoli jiný problém (např. důkaz o manipulaci s plombou nebo důkaz o porušení obalu), který by mohl nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, se musí prošetřit.

3. Příchozí materiály musí být ihned po jejich přijetí dány do fyzické nebo administrativní karantény, která trvá do doby, než po ověření souladu s příslušnými specifikacemi odpovědná osoba povolí jejich propuštění.

4. Předtím, než budou příchozí materiály smíchány se stávajícími zásobami (např. rozpouštědla nebo látky v zásobnících), musí být identifikovány jako správné, případně zkoušeny a propuštěny. Musí být stanoveny postupy zabraňující nesprávnému zaskladnění nových materiálů ke stávajícím zásobám.

5. Pokud se uskuteční hromadné dodávky v nevyhrazených cisternách, musí existovat záruky, že nedojde ke křížové kontaminaci z cisterny. Toho lze dosáhnout pomocí jednoho nebo několika z následujících prostředků:

— osvědčení o vyčistění,

— zkouška na stopové nečistoty,

— audit dodavatele.

6. Velké úložné kontejnery a k nim příslušné rozdělovací potrubí, plnicí a vypouštěcí trubky musí být patřičně identifikovány.

7. Každé obalové jednotce nebo skupině obalových jednotek s příchozími materiály musí být přiřazen jednoznačný kód, číslo šarže nebo příjmové číslo, jimiž by byly identifikovány. Toto číslo se musí používat v záznamech o dalším nakládání s jednotlivými šaržemi.

8. Musí být zaveden systém identifikace stavu jednotlivých šarží během přejímky a karantény.

Článek 31

Zkoušení příchozích materiálů

1. Musí být prováděna minimálně jedna zkouška ověřující totožnost každé šarže příchozího materiálu. Namísto zkoušek lze použít analytický certifikát od dodavatele za předpokladu, že výrobce má zavedený systém hodnocení dodavatelů.

2. Schválení dodavatele musí zahrnovat hodnocení, které je dostatečným průkazem (např. historie jakosti dodávek), že výrobce konzistentně poskytuje materiál vyhovující příslušným specifikacím.

3. Před omezením interního zkoušení příchozího materiálu musí být provedena úplná analýza alespoň u tří šarží tohoto materiálu. Tato úplná analýza musí být prováděna v patřičných intervalech a musí být porovnávána s analytickými certifikáty od dodavatele.

4. Spolehlivost analytických certifikátů musí být pravidelně kontrolována.

5. Odchylně od odstavce 1 nemusí být výrobní pomůcky, nebezpečné nebo vysoce toxické suroviny, jiné speciální materiály či materiály převáděné do jiné jednotky pod kontrolou výrobce zkoušeny, pokud je předložen analytický certifikát od dodavatele prokazující shodu těchto materiálů se stanovenými specifikacemi. Vizuální kontrola obalů a štítků a zaznamenání čísel šarží má napomoci při stanovení totožnosti těchto materiálů. Absence interního zkoušení těchto materiálů musí být odůvodněna a zdokumentována.

Článek 32

Odběr vzorků příchozích materiálů

1. Pracovníci odpovědní za odběr vzorků musí absolvovat školení o technikách a zařízení pro odběr vzorků, rizicích křížové kontaminace, opatřeních, která je třeba přijmout s ohledem na nestabilní nebo sterilní látky, o nutnosti zaznamenat jakékoli neočekávané nebo neobvyklé okolnosti a o dalších aspektech týkající se provádění postupů vzorkování.

2. Vzorky musí být reprezentativní pro šarži materiálu, z níž jsou odebírány. Odběr vzorků musí probíhat podle písemných postupů, které popisují alespoň:

a) počet obalových jednotek, z nichž mají být vzorky odebrány;

b) z jaké části obalové jednotky mají být vzorky odebrány;

c) jaké množství vzorku má být odebráno z jednotlivých obalových jednotek.

3. Počet obalových jednotek, z nichž mají být odebrány vzorky, a velikost vzorků musí vycházet z plánu odběru vzorků, který zohledňuje:

a) kritický význam příchozího materiálu;

b) variabilitu materiálu;

c) dodavatelovu historii jakosti;

d) množství vzorku potřebné k analýze.

4. Odběr vzorků musí probíhat na určených místech a postupy navrženými za účelem zabránit kontaminaci materiálu, z nějž jsou vzorky odebírány, i kontaminaci ostatních materiálů.

5. Obalové jednotky, z nichž jsou vzorky odebírány, musí být otevírány opatrně a poté opět uzavírány. Musí být označeny tak, aby bylo patrné, že vzorek byl odebrán.

6. Vzorkovnice musí být označeny štítkem udávajícím obsah, číslo šarže, datum odběru vzorků a identifikaci obalových jednotek, z nichž byly vzorky odebrány.

Článek 33

Přehodnocení materiálů

Všechny materiály musí být příslušně přehodnocovány, aby se zjistilo, zda jsou použitelné (např. po prodlouženém skladování nebo poté, kdy byly vystaveny teplu či vlhkosti).

KAPITOLA VIII

VÝROBA A PRŮBĚŽNÉ VÝROBNÍ KONTROLY

Článek 34

Výrobní operace

1. Suroviny pro výrobu léčivých látek nebo jejich meziproduktů musí být váženy nebo odměřovány za vhodných podmínek, které neovlivní jejich použitelnost.

2. Zařízení na vážení a odměřování musí mít přiměřený rozsah a preciznost, aby byla zajištěna přesnost vážení.

3. Pokud je materiál rozdělován pro pozdější použití ve výrobních operacích, musí být obalová jednotka, do níž je materiál ukládán, vhodná a musí být označena tak, aby byly k dispozici tyto informace:

a) název materiálu nebo kód položky;

b) příjmové nebo kontrolní číslo;

c) hmotnost či jinak vyjádřené množství materiálu v nové obalové jednotce;

d) případně datum přehodnocení nebo opakování zkoušky.

4. Kritické operace, včetně kritického vážení, odměřování nebo rozdělování, musí být ověřeny nebo podrobeny rovnocenné kontrole. Před použitím výrobce zajistí, aby pracovníci výroby ověřili, zda se jedná o materiály, které jsou uvedeny v záznamech o šarži dané léčivé látky nebo jejího meziproduktu.

5. Skutečný výtěžek musí být porovnáván s předpokládaným výtěžkem v určených krocích výrobního procesu. Předpokládané výtěžky a jejich příslušná rozmezí musí být stanoveny na základě údajů z předchozí výroby laboratorních, pilotních či výrobních šarží. Odchylky ve výtěžku související s kritickými kroky procesu musí být prošetřeny, aby se stanovil jejich dopad nebo možný dopad na výslednou jakost takto ovlivněných šarží.

6. Veškeré odchylky ve výtěžku musí být zdokumentovány a vysvětleny. Veškeré kritické odchylky musí být prošetřeny.

7. Výrobní status hlavních jednotek zařízení musí být uveden buď na jednotlivých jednotkách zařízení, nebo v příslušné dokumentaci, počítačových kontrolních systémech či pomocí jiných prostředků.

8. Materiály, které mají být opětovně zpracovány nebo přepracovány, musí být příslušně řízeny, aby se zabránilo jejich neoprávněnému použití.

Článek 35

Časové limity

Pokud jsou v řídicích pokynech pro výrobu specifikovány časové limity, musí být plněny, aby se zajistila jakost léčivých látek a jejich meziproduktů. Odchylky od časových limitů musí být zdokumentovány a vyhodnoceny.

Článek 36

Průběžné výrobní kontroly a odběr vzorků z výroby

1. Musí být stanoveny písemné postupy pro sledování průběhu a kontrolu provedení kroků zpracování, které způsobují variabilnost v jakosti léčivých látek a jejich meziproduktů. Průběžné výrobní kontroly a jejich kritéria přijatelnosti musí být vymezeny na základě informací získaných během vývojové fáze nebo na základě historických dat.

2. Kritéria přijatelnosti a typ a rozsah zkoušení mohou záviset na:

a) povaze vyráběného meziproduktu nebo léčivé látky;

b) prováděné reakci nebo procesním kroku;

c) míře, v níž proces vnáší variabilnost do jakosti léčivé látky nebo jejího meziproduktu.

3. Méně přísné průběžné výrobní kontroly v prvních krocích zpracování mohou být namístě v prvních krocích zpracování, zatímco přísnější kontroly mohou být vhodné pro pozdější kroky zpracování (např. kroky izolace a purifikace).

4. Kritické průběžné výrobní kontroly a sledování kritických procesů, včetně kontrolních bodů a postupů, musí být uvedeny písemně a schváleny jednotkou jakosti.

5. Průběžné výrobní kontroly mohou provádět kvalifikovaní pracovníci výrobního oddělení. Proces lze upravovat bez předchozího schválení jednotkou jakosti, pokud prováděné úpravy nepřekročí předem stanovené limity schválené jednotkou jakosti. Veškeré zkoušky a výsledky musí být plně zdokumentovány a tvořit součást záznamu o šarži.

6. Písemné postupy musí popisovat způsoby odběru vzorků u výrobních materiálů, meziproduktů a léčivých látek. Tyto postupy musí být navrženy tak, aby zabránily kontaminaci materiálu, z nějž jsou odebírány vzorky, a jiných meziproduktů nebo léčivých látek. Musí být stanoveny postupy zajišťující neporušenost vzorků po odběru.

7. Musí být provedeno šetření výsledků mimo limit specifikace.

8. Odchylně od odstavce 7 není šetření výsledků mimo limit specifikace zapotřebí u zkoušek průběžné výrobní kontroly, které jsou prováděny za účelem sledování nebo úpravy procesu.

Článek 37

Mísení šarží meziproduktů nebo léčivých látek

1. Šarže, které nevyhověly specifikacím, nesmí být míseny s ostatními šaržemi proto, aby bylo dosaženo souladu se specifikacemi.

2. Každá šarže, která je začleněna do směsi, musí:

a) být vyrobena zavedeným procesem a

b) být před mísením individuálně zkoušena a shledána vyhovující příslušným specifikacím.

3. Přípustné operace mísení zahrnují:

a) mísení malých šarží za účelem zvýšení velikosti šarže;

b) mísení zbytků (např. relativně malých množství izolovaného materiálu) ze šarží téhož meziproduktu nebo léčivé látky za účelem vytvoření jedné šarže.

4. Procesy mísení musí být přiměřeně kontrolovány a dokumentovány a smísená šarže musí být případně zkoušena, aby se zjistilo, zda bylo dosaženo shody se stanovenými specifikacemi.

5. Záznam o procesu mísení šarže musí umožnit dohledání jednotlivých šarží, které tvoří směs.

6. Pokud jsou fyzikální vlastnosti léčivé látky kritické (např. léčivé látky, které mají být užívány v podobě pevných perorálních lékových forem nebo suspenzí), musí být operace mísení validovány, aby se prokázala homogenita kombinované šarže. Validace musí zahrnovat zkoušky kritických vlastností (např. distribuce velikosti částic, sypná hmotnost a hustota po setřesení), které mohou být procesem mísení ovlivněny.

7. Pokud by mísení mohlo negativně ovlivnit stabilitu, musí být provedeny zkoušky stability finálních směsných šarží.

8. Datum exspirace nebo datum přezkoušení směsné šarže musí vycházet z data výroby nejstaršího zbytku šarže či šarže ve směsi.

Článek 38

Kontrola kontaminace

1. Přenos zbytků materiálů do následných šarží nesmí mít za následek přenos rozkladných produktů či mikrobiální kontaminace, které by mohly nepříznivě změnit stanovený profil nečistot léčivé látky.

2. Výrobní operace musí probíhat způsobem, který zabrání kontaminaci léčivých látek nebo meziproduktů jinými materiály.

3. Pokud dochází k manipulaci s léčivými látkami po jejich purifikaci musí být přijata opatření za účelem zamezit kontaminaci.

KAPITOLA IX

BALENÍ A ZNAČENÍ

Článek 39

Obecné požadavky týkající se balení a značení

1. Musí existovat písemné postupy popisující přejímku, identifikaci, karanténu, odběr vzorků, prověřování nebo zkoušení, propouštění materiálů určených k balení a značení a manipulaci s nimi.

2. Materiály určené k balení a značení musí odpovídat stanoveným specifikacím. Materiály určené k balení a značení, které nevyhoví takovýmto specifikacím, musí být zamítnuty, aby se předešlo jejich použití k operacím, pro které nejsou vhodné.

Článek 40

Obalové jednotky

1. Obalové jednotky musí poskytovat náležitou ochranu proti znehodnocení či kontaminaci léčivých látek nebo jejich meziproduktů, k nimž může dojít při přepravě a skladování.

2. Obalové jednotky musí být čisté a, kde je to dáno povahou léčivých látek nebo jejich meziproduktů, musí být sanitovány, aby se zajistila jejich vhodnost pro zamýšlené použití. Tyto obalové jednotky nesmí být reaktivní, aditivní či nasákavé, aby nedošlo ke změně jakosti léčivých látek nebo jejich meziproduktů mimo určené limity.

3. Pokud jsou obalové jednotky používány opakovaně, musí být čistěny podle dokumentovaných postupů a veškeré předchozí štítky musí být odstraněny či znehodnoceny.

Článek 41

Vydávání a kontrola štítků

1. Přístup do prostor pro skladování štítků smí mít pouze oprávnění pracovníci.

2. Musí být uplatňovány postupy pro srovnání množství vydaných, použitých a vrácených štítků a pro vyhodnocení nesrovnalostí mezi počtem označených obalových jednotek a počtem vydaných štítků. Takovéto nesrovnalosti musí být prošetřeny a šetření musí být schváleno jednotkou jakosti.

3. Všechny přebytečné štítky nesoucí čísla šarží či jiné tištěné informace o šarži musí být zlikvidovány. Vrácené štítky musí být uchovávány a skladovány způsobem, který zajistí patřičnou identifikaci a zabrání záměně štítků.

4. Zastaralé či prošlé štítky musí být zlikvidovány a o likvidaci musí být pořízen záznam.

5. Tiskařská zařízení používaná k tisku štítků pro operace balení musí být kontrolována tak, aby se zajistilo, že všechny potisky se shodují s tiskem uvedeným v záznamu o výrobě šarže.

6. U tištěných štítků vydaných pro šarži musí být pečlivě zkontrolována správná totožnost a shoda se specifikacemi v řídicím záznamu o výrobě. Výsledky tohoto zkoumání musí být zdokumentovány.

7. Tištěný štítek představující vzor používaných štítků pro dotčenou šarži musí tvořit součást záznamu o výrobě šarže.

Článek 42

Operace balení a značení

1. Musí být existovat zdokumentované postupy, které mají zajišťovat použití správných obalových materiálů a štítků.

2. Musí být zavedena vhodná opatření, aby se předešlo záměně obalových materiálů nebo štítků. Musí být zajištěno fyzické či prostorové oddělení od operací, do nichž vstupují jiné meziprodukty nebo léčivé látky.

3. Štítky používané na obalových jednotkách meziproduktů nebo léčivých látek musí udávat název či identifikační kód, číslo šarže produktu a podmínky skladování, pokud takováto informace má kritický význam pro zajištění jakosti léčivé látky nebo jejích meziproduktů.

4. Pokud se počítá s tím, že meziprodukt nebo léčivá látka bude přesunuta mimo dosah kontroly výrobce, musí štítek nést i jméno a adresu výrobce, obsahované množství, zvláštní podmínky pro přepravu a veškeré zvláštní zákonné požadavky. U meziproduktů nebo léčivých látek s datem exspirace musí toto datum být vyznačeno na štítku a na analytickém certifikátu. U meziproduktů nebo léčivých látek s datem přezkoušení musí toto datum být vyznačeno na štítku a na analytickém certifikátu.

5. Prostory pro balení a značení musí být zkontrolovány těsně před zahájením provozu, aby se zajistilo, že byly odstraněny veškeré materiály, které nejsou potřebné pro příští operaci balení. Toto ověření musí být zaneseno do záznamů o výrobě šarže, do provozního deníku zařízení či jiného systému dokumentace.

6. Zabalené a označené meziprodukty nebo léčivé látky musí být zkontrolovány, aby se zajistilo, že obalové jednotky a balení v šarži jsou opatřeny správnými štítky. Tato kontrola musí tvořit součást operace balení. Výsledky těchto kontrol musí být zaneseny do záznamů o výrobě nebo kontrole šarží.

7. Obalové jednotky s meziprodukty nebo léčivými látkami, které se přepravují mimo dosah kontroly výrobce, musí být zaplombovány takovým způsobem, aby případné porušení či absence plomby upozornilo příjemce na možnost změny obsahu.

KAPITOLA X

SKLADOVÁNÍ A DISTRIBUCE

Článek 43

Skladovací podmínky a postupy při skladování

1. Všechny materiály použité k výrobě léčivých látek musí být skladovány a musí s nimi být manipulováno za vhodných podmínek (např. kontrolovaná teplota a případně vlhkost), aby se zajistila jejich jakost a zabránilo se jejich rozkladu, kontaminaci a křížové kontaminaci.

2. Pokud jsou skladovací podmínky kritické pro zachování charakteristiky materiálu, musí být o těchto podmínkách vedeny záznamy.

3. Materiály uchovávané v lepenkových bubnech, pytlích nebo bednách musí být skladovány mimo podlahu a případně musí být vhodně rozmístěny tak, aby umožnily čistění a kontrolu.

4. Materiály smí být skladovány pouze po dobu, která nemá nepříznivý vliv na jejich jakost. Materiály musí být řízeny tak, aby byly nejdříve spotřebovány nejstarší zásoby.

5. Některé materiály ve vhodných obalových jednotkách mohou být skladovány ve venkovním prostoru za předpokladu, že identifikační štítky zůstanou čitelné a obalové jednotky jsou před otevřením a použitím náležitě vyčistěny.

6. Zamítnuté materiály musí být identifikovány a řízeny v rámci karanténního systému, který má zabránit jejich neoprávněnému použití ve výrobě.

7. Pro uložení materiálů, které jsou v karanténě, zamítnuté, vrácené nebo stažené, musí být stanoveny vyhrazené prostory.

Článek 44

Distribuční postupy

1. Léčivé látky a jejich meziprodukty smí být propuštěny k distribuci třetím stranám teprve tehdy, až je propustí jednotka jakosti.

2. Léčivé látky a jejich meziprodukty mohou být přesouvány v karanténě do jiné jednotky spadající pod kontrolu výrobce, pokud to povolí jednotka jakosti a pokud jsou zavedeny příslušné kontroly a dokumentace.

3. Léčivé látky a meziprodukty musí být přepravovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv jejich jakost.

4. Zvláštní podmínky přepravy či skladování léčivé látky nebo meziproduktu musí být uvedeny na štítku.

5. V případě externě zajišťovaných činností uvedených v kapitole XVI musí výrobce (dále jen „objednatel“) zajistit, aby byly dodavateli (dále jen „příjemce smlouvy“) za účelem výkonu externě zajišťovaných činností předány odpovídající informace a aby se řídil příslušnými podmínkami přepravy a skladování.

6. Musí být zaveden systém, kterým lze zjistit distribuci jednotlivých šarží meziproduktu nebo léčivé látky, aby je bylo možné stáhnout.

KAPITOLA XI

LABORATORNÍ KONTROLY

Článek 45

Obecné kontroly

1. Veškeré specifikace, plány odběru vzorků a zkušební postupy musí být odborně zdůvodněny a musí vhodně zajišťovat shodu surovin, meziproduktů, léčivých látek, štítků a obalových materiálů se stanovenými normami jakosti a čistoty.

2. Specifikace a zkušební postupy musí být v souladu s registrací. Mohou existovat i specifikace doplňující specifikace uvedené v registraci.

3. Specifikace, plány odběru vzorků a zkušební postupy, včetně jejich změn, musí být navrženy příslušnou organizační jednotkou a zrevidovány a schváleny jednotkou jakosti.

4. Pro léčivé látky musí být stanoveny příslušné specifikace, a to v souladu s přijatými normami a výrobním postupem.

5. Specifikace pro léčivou látku musí zahrnovat kontrolu nečistot (např. organických nečistot, anorganických nečistot a zbytkových rozpouštědel). Pokud má léčivá látka specifikaci mikrobiologické čistoty, musí být stanoveny a dodržovány vhodné akční limity pro celkový počet mikroorganismů a nežádoucí organismy. Pokud má léčivá látka specifikaci pro endotoxiny, musí být stanoveny a dodržovány vhodné akční limity.

6. Laboratorní kontroly musí být monitorovány a dokumentovány v době, kdy jsou prováděny.

7. Musí být stanoveny postupy pro prošetření a zdokumentování výsledků, které nevyhoví specifikacím. Tyto postupy musí vyžadovat analýzu dat, posouzení kritičnosti výsledku, který nevyhověl specifikaci, uložení úkolů ve věci nápravných opatření a závěry. Veškeré opakované odběry vzorků nebo opakované zkoušky po výsledcích, které nevyhověly specifikacím, musí probíhat v souladu s dokumentovaným postupem.

8. Musí být stanoveny postupy pro přípravu a značení zkoumadel a porovnávacích roztoků. Pro analytická zkoumadla nebo porovnávací roztoky musí být používána vhodná data exspirace.

9. Primární referenční standardy musí být vhodné pro zamýšlené použití. Zdroj každého primárního referenčního standardu musí být zdokumentován. O skladování a použití primárního referenčního standardu musí být vedeny záznamy podle doporučení dodavatele.

10. Primární referenční standardy získané z oficiálně uznávaného zdroje lze používat bez zkoušení, pokud jsou uchovávány za podmínek odpovídajících doporučením dodavatele.

11. Pokud primární referenční standard z oficiálně uznávaného zdroje není k dispozici, zavede se „interní primární referenční standard“. Musí proběhnout příslušné zkoušky, aby se úplně stanovila totožnost a čistota interní primárního referenčního standardu. O těchto zkouškách musí být vedena příslušná dokumentace.

12. Sekundární referenční standardy musí být řádně připraveny, identifikovány, zkoušeny, schváleny a skladovány. Před prvním použitím má být stanovena vhodnost každé šarže sekundárního referenčního standardu srovnáním s primárním referenčním standardem. Každá šarže sekundárního referenčního standardu musí být periodicky překvalifikována v souladu s písemným protokolem.

Článek 46

Zkoušení

1. U každé šarže léčivé látky a jejích meziproduktů musí být provedeny vhodné laboratorní zkoušky, aby se zjistila shoda se specifikacemi.

2. Pro každou léčivou látku musí být stanoven profil nečistot popisující identifikované a neidentifikované nečistoty přítomné v typické šarži vyrobené v konkrétním kontrolovaném výrobním procesu. Profil nečistot musí zahrnovat:

a) totožnost nečistoty nebo některé kvalitativní analytické znaky (např. retenční čas);

b) rozsah jednotlivých identifikovaných nečistot;

c) klasifikaci jednotlivých identifikovaných nečistot (např. anorganická, organická, rozpouštědlo).

3. Odchylně od odstavce 2 nejsou profily nečistot nutné u léčivých látek pocházejících z rostlinných nebo živočišných tkání.

4. Profil nečistot musí být v patřičných intervalech porovnáván s profilem nečistot v registraci či s historickými daty, aby bylo možné zjistit změny v léčivé látce vznikající úpravami surovin, provozních parametrů zařízení či výrobního postupu.

5. U každé šarže meziproduktu a léčivé látky musí být provedeny příslušné mikrobiologické zkoušky, pokud je specifikována mikrobiologická jakost.

Článek 47

Analytické certifikáty

1. Na vyžádání musí být pro každou šarži meziproduktu nebo léčivé látky vydán analytický certifikát.

2. V analytickém certifikátu musí být uvedeny alespoň tyto informace:

a) název meziproduktu nebo léčivé látky, případně včetně jejich jakostního stupně;

b) číslo šarže;

c) datum propuštění;

d) datum exspirace u meziproduktů nebo léčivých látek s datem exspirace;

e) datum přezkoušení u meziproduktů nebo léčivých látek s datem přezkoušení;

f) všechny zkoušky provedené v souladu s požadavky lékopisu či požadavky zákazníka, včetně limitů přijatelnosti a případně výsledných číselných hodnot.

3. Certifikát musí být opatřen datem a podpisem oprávněných pracovníků jednotky jakosti a musí uvádět jméno, adresu a telefon původního výrobce.

4. Pokud analýzu provedl subjekt provádějící přebalení či opětovné zpracování, musí analytický certifikát uvádět jméno, adresu a telefon subjektu provádějící přebalení či opětovné zpracování a odkaz na jméno původního výrobce.

5. Pokud jsou nové certifikáty vystavovány subjekty provádějícími přebalení či opětovné zpracování, nebo jejich jménem, musí tyto certifikáty uvádět jméno, adresu a telefon laboratoře, která analýzu provedla. Dále musí obsahovat odkaz na jméno a adresu původního výrobce a na původní certifikát šarže, jehož kopie musí být přiložena.

Článek 48

Průběžný program stability

1. Výrobci musí zavést zdokumentovaný průběžný program stability za účelem sledování údajů o stabilitě léčivých látek. Jeho výsledky musí být používány pro potvrzení vhodných podmínek skladování a data přezkoušení či data exspirace.

2. Zkušební postupy používané při studiích stability musí být vhodné pro danou léčivou látku a musí být validovány.

3. Stabilitní vzorky mají být uchovávány v obalových jednotkách, které simulují prodejní obal.

4. Do průběžného programu stability musí být zařazeny první tři komerční výrobní šarže, aby se potvrdilo datum přezkoušení či datum exspirace.

5. Odchylně od odstavce 4, pokud údaje z předchozích studií ukazují na předpoklad, že daná léčivá látka zůstane stabilní po dobu alespoň dvou let, lze použít i méně než tři šarže.

6. Poté, co byly do průběžného programu stability zařazeny první tři komerční výrobní šarže, musí být do průběžného programu stability zařazena alespoň jedna šarže vyrobené léčivé látky ročně, s výjimkou let, kdy není vyrobena žádná taková šarže, nebo pokud není jinak odůvodněna odlišná frekvence.

7. U léčivých látek s krátkou dobou použitelnosti musí zkoušení stability probíhat častěji. Pokud existují údaje potvrzující, že stabilita léčivé látky není ohrožena, lze uvažovat o vypuštění konkrétních zkušebních intervalů.

8. Pokud je to vhodné, musí zkoušení stability léčivých látek probíhat v souladu s podmínkami stanovenými v dokumentu „Pokyny pro stabilitu: zkoušení stability nových veterinárních léčivých látek a léčivých přípravků ([5]).

Článek 49

Stanovení data exspirace a data přezkoušení

1. Pokud se počítá s tím, že meziprodukt bude přenesen mimo dosah kontroly výrobce a je stanoveno datum exspirace nebo datum přezkoušení, musí být k dispozici informační podklady o stabilitě (např. publikovaná data, výsledky zkoušek).

2. Datum exspirace nebo přezkoušení léčivé látky musí vycházet z vyhodnocení údajů odvozených ze studií stability.

3. Předběžné datum exspirace nebo přezkoušení léčivé látky může vycházet z pilotních šarží, jsou-li splněny tyto podmínky:

a) u pilotních šarží je používán takový způsob výroby a postup, který simuluje finální proces, jenž má být použit pro výrobu v komerčním měřítku;

b) jakost léčivé látky je reprezentativní pro materiál, který má být vyroben v komerčním měřítku.

Článek 50

Uchovávání vzorků

1. Uchovávání referenčních vzorků je prováděno za účelem možného budoucího hodnocení jakosti šarží léčivé látky, a nikoliv pro účely budoucího zkoušení stability.

2. Referenční vzorky každé šarže léčivé látky musí být uchovávány po dobu jednoho roku od data exspirace šarže nebo po dobu tří let od distribuce šarže, podle toho, která z těchto dob je delší.

3. U léčivých látek s daty přezkoušení musí být referenční vzorky uchovávány po dobu tří let od úplné distribuce šarže výrobcem.

4. Referenční vzorky musí být uchovávány ve stejném systému balení jako léčivá látka nebo v takovém, který je rovnocenný či lépe chránící než systém prodejního balení.

5. Musí být uchována dostatečná množství pro provedení alespoň dvou analýz v plném rozsahu lékopisného článku nebo, pokud není k dispozici lékopisný článek, dvou plných analýz podle specifikace.

([5]) Evropská agentura pro léčivé přípravky – Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

KAPITOLA XII

VALIDACE

Článek 51

Validační politika a metodika

1. Musí být stanovena a zdokumentována obecná politika a metodika výrobců pro validaci, včetně validace výrobních postupů, postupů čistění, analytických metod, průběžných výrobních kontrol, zkušebních postupů, počítačových systémů a jmenování osob odpovědných za návrh, revizi, schvalování a dokumentaci jednotlivých validačních fází.

2. Kritické parametry procesu nebo znaky léčivých látek musí být stanoveny během vývojové fáze nebo na základě historických dat a musí být stanovena rozmezí nutná pro reprodukovatelný provoz, včetně:

a) kritických produktových znaků léčivé látky;

b) parametrů procesu, které by mohly ovlivnit kritické jakostní znaky léčivé látky;

c) rozmezí jednotlivých kritických parametrů procesu, u nichž se předpokládá, že budou použity v průběhu rutinních výrobních a procesních kontrol.

3. Validace se musí vztahovat i na ty operace, které byly určeny jako kritické pro jakost a čistotu léčivé látky.

Článek 52

Validační dokumentace

1. Musí být vytvořen písemný validační protokol, kterým se určí, jak bude probíhat validace určitého procesu. Protokol musí být zkontrolován a schválen jednotkou jakosti a dalšími určenými jednotkami.

2. Validační protokol musí specifikovat:

a) kritické kroky procesu a kritéria přijatelnosti;

b) typ validace, která má být provedena (např. prospektivní, konkurentní);

c) počet procesních běhů.

3. Musí být připravena validační zpráva, která odkazuje na validační protokol. Tato validační zpráva musí obsahovat:

a) shrnutí získaných výsledků;

b) jakékoli zjištěné odchylky od validačního protokolu;

c) připomínky k odchylkám podle písmene b) a závěry;

d) doporučené změny za účelem nápravy nedostatků.

4. Veškeré odchylky od validačního protokolu musí být zdokumentovány příslušně odůvodněny.

Článek 53

Kvalifikace

1. Před zahájením validace procesů musí být provedena úplná odpovídající kvalifikace kritického zařízení a pomocných systémů.

2. Kvalifikaci lze provádět prostřednictvím následujících činností, a to jednotlivě, či v kombinaci:

a) kvalifikace návrhu: dokumentované ověření toho, že předložený návrh prostor, zařízení nebo systémů je vhodný pro zamýšlený účel;

b) instalační kvalifikace: dokumentované ověření toho, že zařízení nebo systémy v podobě, v níž jsou instalovány nebo či modifikovány, odpovídají schválenému návrhu, doporučením výrobce a/nebo požadavkům uživatele;

c) operační kvalifikace: dokumentované ověření toho, že zařízení nebo systémy v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu;

d) procesní kvalifikace: dokumentované ověření toho, že zařízení a pomocné systémy v podobě, v níž jsou propojeny, mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací.

Článek 54

Validace procesů

1. U všech procesů léčivých látek musí být použita prospektivní validace.

2. Prospektivní validace prováděná u procesu léčivé látky má být dokončena před komerční distribucí veterinárního léčivého přípravku vyrobeného z dané léčivé látky.

3. Odchylně od odstavce 1 lze provést konkurentní validaci v těchto případech:

a) nejsou k dispozici údaje z opakovaných výrobních běhů vzhledem k tomu, že byl vyroben jen omezený počet šarží léčivé látky;

b) šarže léčivé látky jsou vyráběny zřídka nebo

c) šarže léčivé látky jsou vyráběny validovaným procesem, který byl modifikován.

4. Před dokončením konkurentní validace lze šarže propustit a použít je ve výrobě veterinárního léčivého přípravku na základě podrobného monitorování a zkoušení šarží léčivé látky.

5. Dále odchylně od odstavce 1 lze provést retrospektivní validaci u dobře zavedených procesů, které byly používány bez výrazných změn v jakosti léčivé látky kvůli změnám v surovinách, zařízení, systémech, prostorách či výrobním procesu. Tento přístup k validaci lze použít, jsou-li splněny všechny tyto podmínky:

a) byly identifikovány kritické jakostní znaky a kritické parametry procesů;

b) byla stanoveny vhodné průběžné výrobní kontroly a kritéria přijatelnosti pro ně;

c) nedošlo k významným selháním procesů nebo produktů, které by mohlo být způsobeno jinými příčinami, než je chyba operátora či selhání zařízení, které nesouvisí s jeho vhodností;

d) byly stanoveny profily nečistot u stávající léčivé látky.

6. Šarže vybrané pro retrospektivní validaci musí být:

a) reprezentativní pro všechny šarže vyrobené během kontrolovaného období, včetně všech šarží, které nevyhověly specifikacím;

b) početně dostatečné k prokázání ustálenosti procesu.

7. Uchovávané vzorky lze použít pro zkoušky retrospektivní validace.

Článek 55

Program validace procesů

1. Počet procesních běhů pro validaci musí záviset na složitosti procesu či na kritičnosti zvažované změny v procesu.

2. Pro prospektivní a konkurentní validaci musí být použity nejméně tři po sobě jdoucí úspěšné výrobní šarže. Pokud vyvstanou situace, kdy jsou opodstatněny i další procesní běhy, aby se prokázala ustálenost procesu (např. komplexní procesy léčivých látek nebo procesy léčivých látek s prodlouženou dobou dokončení), se tento počet musí zvýšit.

3. Pro retrospektivní validaci musí být zkoumány údaje o deseti až třiceti po sobě jdoucích šaržích, aby se posoudila ustálenost procesu.

4. Odchylně od odstavce 3 lze pro retrospektivní validaci v odůvodněných případech zkoumat i menší počet šarží.

5. V průběhu studií validace procesů musí být kontrolovány a monitorovány kritické parametry procesů. Parametry procesů, které nesouvisejí s jakostí, jako jsou proměnné kontrolované s cílem minimalizovat spotřebu energie nebo chod zařízení, nemusí být do validace procesů zařazeny.

6. Validace procesů musí potvrdit, že profil nečistot jednotlivých léčivých látek splňuje dané limity. Profil nečistot musí být srovnatelný nebo lepší než historická data a případně srovnatelný nebo lepší než profil stanovený během vývoje procesu či pro šarže použité pro klíčové klinické a toxikologické studie.

Článek 56

Periodické posouzení validovaných systémů

1. Validované systémy a procesy musí být periodicky posuzovány.

2. V případech, kdy v systému či procesu nebyly provedeny žádné významné změny a přezkoumání jakosti potvrdí, že systém či proces konzistentně produkuje materiál, který vyhovuje svým specifikacím, není potřeba provádět revalidaci.

Článek 57

Validace čistění

1. Postupy čistění musí být validovány. Validace čistění se musí zaměřovat na situace či kroky procesů, v nichž vyvstává největší možnost ohrožení jakosti léčivé látky kontaminací či přenosem materiálů.

2. Validace postupů čistění musí odrážet skutečné vzorové postupy používání zařízení. Pokud jsou různé léčivé látky nebo meziprodukty vyráběny ve stejném zařízení a toto zařízení se čistí v rámci stejného procesu, lze pro validaci čistění vybrat reprezentativní meziprodukt nebo léčivou látku. Tento výběr musí vycházet z:

a) rozpustnosti meziproduktu nebo léčivé látky;

b) obtížnosti čistění;

c) výpočtu limitů reziduí na základě účinnosti, toxicity a stability.

3. Protokol o validaci čistění musí popisovat:

a) zařízení, které má být čistěno;

b) postupy;

c) materiály;

d) přijatelné úrovně čistění;

e) parametry, které mají být monitorovány a kontrolovány;

f) analytické metody, které mají být použity;

g) jaký typ vzorků má být odebrán a způsob jejich odběru a značení.

4. Odběr vzorků musí zahrnovat stírání, vymývání či alternativní způsoby (např. přímá extrakce), aby byla zjištěna nerozpustná i rozpustná rezidua. Použité postupy odběru vzorků musí umožnit kvantitativní měření reziduí zůstávajících na povrchu zařízení po vyčistění.

5. Musí být používány validované analytické metody, které citlivě zjišťují rezidua či znečisťující látky. Detekční limit jednotlivých analytických metod musí být dostatečně citlivý pro zjištění stanovených přijatelných hladin reziduí či znečisťujících látek. Musí být stanovena dosažitelná úroveň výtěžnosti dané metody. Limity reziduí musí být praktické, dosažitelné, ověřitelné a vycházející z nejškodlivějšího rezidua. Limity mohou být stanoveny na základě minima známé farmakologické, toxikologické či fyziologické aktivity léčivé látky či její nejškodlivější složky.

6. Zkoušky čistění nebo sanitace zařízení se musí věnovat mikrobiologické kontaminaci a kontaminaci endotoxiny u těch procesů, kde je zapotřebí snížit celkový počet mikroorganismů či endotoxiny v léčivé látce, či u jiných procesů, kde se může objevit obava z takovéto kontaminace (např. nesterilní léčivé látky používané ve výrobě sterilních produktů).

7. Postupy čistění, pokud jsou používány v průběhu pravidelné výroby, musí být po validaci monitorovány ve vhodných intervalech, aby se zajistilo, že jsou účinné. Kde je to proveditelné, může být čistota zařízení monitorována analytickým zkoušením a vizuální prohlídkou. Vizuální kontrola může umožnit zjištění hrubé kontaminace koncentrované v malých místech, která by jinak mohla uniknout pozornosti při odběru vzorků nebo analýze.

Článek 58

Validace analytických metod

1. Analytické metody musí být validovány, pokud není používaná metoda obsažena v příslušném lékopise či jiném uznávaném standardním prameni. Vhodnost všech používaných zkušebních metod musí být ověřena v rámci skutečných podmínek použití a toto ověření vhodnosti musí být zdokumentováno.

2. Analytické metody musí být validovány v souladu s požadavky stanovenými v dokumentu „Pokyn pro validaci analytických postupů: metodologie“ ([6]). Stupeň prováděné analytické validace musí odrážet účel analýzy a fázi výrobního procesu léčivé látky.

3. Musí být vedeny úplné záznamy o veškerých modifikacích validovaných analytických metod. Takovéto záznamy musí obsahovat důvod modifikace a příslušné údaje sloužící k ověření toho, že tato modifikace má stejně přesné a spolehlivé výsledky jako zavedená metoda.

KAPITOLA XIII

ŘÍZENÍ ZMĚN

Článek 59

Obecné požadavky na řízení změn

1. Musí být zaveden formální systém řízení změn pro vyhodnocování veškerých změn, které mohou ovlivnit výrobu a kontrolu meziproduktu nebo léčivé látky.

([6]) Evropská agentura pro léčivé přípravky – Guideline on validation of analytical procedures: methodology (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Písemnými postupy musí být popsány identifikace, dokumentace, příslušné přezkoumání a schvalování změn u surovin, specifikací, analytických metod, prostor, podpůrných systémů, zařízení (včetně počítačového hardwaru a softwaru), kroků zpracování a u materiálů určených ke značení a balení.

3. Veškeré návrhy na změny týkající se správné výrobní praxe v musí být navrženy, přezkoumány a schváleny příslušnou organizační jednotkou a přezkoumány a schváleny jednotkou jakosti.

4. Musí být vyhodnocen možný dopad navrhovaných změn na jakost léčivých látek nebo jejich meziproduktů. Klasifikační postup může napomoci stanovení úrovně zkoušení, validace a dokumentace potřebné k odůvodnění změn validovaného procesu. Změny se musí klasifikovat (např. jako drobné či významné) podle jejich povahy a rozsahu a podle účinků, které mohou v procesu způsobit.

5. Na základě odborného posouzení musí být stanoveno, jaké dodatečné zkoušky a validační studie jsou vhodné pro ověření změny ve validovaném procesu.

6. V případě zavedení schválených změn musí být veškerá dokumentace, v níž se změny projeví, zrevidována a zaktualizována.

7. Po zavedení změny musí proběhnout posouzení prvních šarží vyrobených nebo zkoušených v rámci změny.

8. Musí být posouzena možnost, zda kritické změny ovlivní stanovená data přezkoušení či exspirace. V případě nutnosti se vzorky léčivých látek nebo jejich meziproduktů vyrobené modifikovaným procesem musí zařadit do zrychleného programu stability a přiřadit do průběžného programu stability.

9. Výrobci veterinárního léčivého přípravku musí být vyrozuměni o změnách oproti zavedeným výrobním postupům a postupům výrobní kontroly, které mohou mít vliv na jakost léčivé látky použité ve veterinárním léčivém přípravku.

KAPITOLA XIV

ZAMÍTNUTÍ A OPAKOVANÉ POUŽITÍ MATERIÁLŮ

Článek 60

Zamítnutí

Léčivé látky a jejich meziprodukty, které nevyhoví stanoveným specifikacím, musí být jako takové označeny a dány do karantény. O konečné likvidaci zamítnutých materiálů musí být pořízen záznam.

Článek 61

Opětovné zpracování

1. Meziprodukt nebo léčivou látku, včetně takových, které se neshodují s normami či specifikacemi, lze vrátit zpět do výrobního procesu a opětovně zpracovat opakováním kroku krystalizace či jiných příslušných kroků chemické či fyzikální manipulace (např. destilace, filtrace, chromatografie, mletí), které tvoří součást zavedeného výrobního procesu. Pokud je takovéto opětovné zpracování používáno u většiny šarží, musí se stát součástí standardního výrobního postupu.

2. Vrácení nezreagovaného materiálu zpět do procesu a zopakování chemické reakce je považováno za opětovné zpracování, pokud se nejedná o součást zavedeného procesu. Takovémuto opětovnému zpracování musí předcházet pečlivé hodnocení zajišťující, že jakost léčivé látky nebo jejích meziproduktů nebude nepříznivě ovlivněna možným vznikem vedlejších produktů a nadměrně zreagovaných materiálů.

Článek 62

Přepracování

1. Šarže, které se neshodují se stanoveným normami či specifikacemi, nesmí být přepracovány, pokud nebyl prošetřen důvod této neshody.

2. Šarže, které byly přepracovány, musí být patřičně vyhodnoceny, zkoušeny, podle potřeby u nich musí být provedeny i zkoušky stability, a musí být zdokumentovány, aby se prokázalo, že přepracovaný produkt má stejnou jakost jako produkt vyrobený původním procesem.

3. Pro postupy přepracování lze jako přístup použít konkurentní validaci. V případě, že se má přepracovat pouze jedna šarže, lze připravit zprávu a šarži propustit, jakmile se zjistí, že je přijatelná.

4. Postupy musí stanovit srovnávání profilu nečistot u jednotlivých přepracovaných šarží a šarží vyrobených zavedeným procesem. Pokud jsou obvyklé analytické metody nevyhovující pro charakterizaci přepracované šarže, musí být uplatněny další metody.

Článek 63

Regenerace materiálů a rozpouštědel

1. Reagující složky, meziprodukty nebo léčivou látku lze regenerovat (např. z matečného louhu nebo filtrátů), pokud existují schválené postupy pro regeneraci a regenerované materiály vyhovují požadovaným specifikacím.

2. Rozpouštědla lze regenerovat a opětovně používat v týchž procesech nebo v jiných procesech za předpokladu, že postupy regenerace jsou kontrolovány a monitorovány, aby se zajistilo, že rozpouštědla před opětovným použitím či smícháním s ostatními schválenými materiály vyhoví stanoveným normám.

3. Nepoužitá a regenerovaná rozpouštědla a zkoumadla lze kombinovat, pokud příslušné zkoušky prokázaly, že jsou vhodná pro zamýšlené použití.

4. Použití regenerovaných rozpouštědel, matečných louhů a jiných regenerovaných materiálů musí být přiměřeně zdokumentováno.

Článek 64

Vracení

1. Vrácené meziprodukty nebo léčivé látky musí být jako takové jasně označeny a dány do karantény.

2. Pokud podmínky, za jakých byly vrácené meziprodukty nebo léčivé látky skladovány či přepravovány před vrácením nebo během jejich vracení, nebo stav jejich obalů vyvolávají pochybnosti o jejich jakosti, musí být vrácené meziprodukty nebo léčivé látky podle vhodnosti opětovně zpracovány, přepracovány nebo zlikvidovány.

3. Záznamy o vrácených meziproduktech nebo léčivých látkách musí být vedeny v souladu s ustanoveními čl. 21 odst. 4 prováděcího nařízení Komise (EU) 2021/1280 ([7]).

([7]) Prováděcí nařízení Komise (EU) 2021/1280 ze dne 2. srpna 2021 o opatřeních pro správnou distribuční praxi léčivých látek používaných jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 (Úř. věst. L 279, 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITOLA XV

REKLAMACE A STAHOVÁNÍ

Článek 65

Postupy pro výrobce pro vyřizování reklamací a stahování

1. Musí být zaveden systém, který zajistí, aby veškeré reklamace související s jakostí, přijaté ústně či písemně, byly zaznamenány a důkladně prošetřeny a aby byla provedena náležitá opatření, včetně případného stažení léčivé látky. Musí být vypracovány provozní postupy popisující kroky, které mají být přijaty po přijetí reklamace související s jakostí.

2. Záznamy o reklamacích musí obsahovat následující položky:

a) jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo subjektu uplatňujícího reklamaci;

b) jméno, případně titul, a kontaktní údaje osoby, která reklamaci podává;

c) povaha reklamace, včetně názvu a čísla šarže léčivé látky;

d) datum přijetí reklamace;

e) první provedená opatření, včetně dat a totožnosti osoby přijímající opatření;

f) veškerá provedená následná opatření;

g) odpověď subjektu uplatňujícímu reklamaci, včetně data jejího odeslání;

h) konečné rozhodnutí o dotčené šarži meziproduktu nebo léčivé látky.

3. V případě, že byla objevena závada v jakosti určité šarže nebo existuje podezření na takovou závadu, musí být zvážena potřeba kontroly i jiných šarží nebo v některých případech i jiných produktů, aby se určilo, zda nejsou také ovlivněny. Musí být vyšetřeny šarže, které mohou obsahovat část závadné šarže nebo závadné složky.

4. Prioritou při vyšetřování je zajistit, aby byla přijata vhodná opatření k minimalizaci rizik. Všechna přijatá rozhodnutí a opatření musí odpovídat úrovni rizika a musí být zdokumentována. Účinnost provedených nápravných a preventivních opatření musí být monitorována.

5. Musí být stanoveny postupy pro stahování léčivých látek, včetně způsobu, jakým má být stahování zahájeno, kdo má být v případě stahování informován (včetně příslušných orgánů) a jak má být se staženým materiálem nakládáno.

KAPITOLA XVI

EXTERNĚ ZAJIŠŤOVANÉ ČINNOSTI

Článek 66

Požadavky na externě zajišťované činnosti

1. Externí zajišťování operací vztahujících se k výrobě nebo kontrole léčivých látek musí probíhat na základě písemné smlouvy, v níž jsou jednoznačně stanoveny odpovědnosti obou stran.

2. Smlouva musí zahrnovat ještě tyto další aspekty:

a) příjemce smlouvy musí dodržovat správnou výrobní praxi pro léčivé látky;

b) příjemce smlouvy musí objednateli v souvislosti s externě zajišťovanými činnostmi umožnit provedení auditů;

c) veškeré záznamy týkající se externě zajišťovaných činností musí být uchovávány v místě, kde daná činnost probíhá, a musí být snadno k dispozici;

d) příjemce smlouvy nesmí předávat třetí straně žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, bez předchozího písemného souhlasu objednatele;

e) příjemce smlouvy nesmí provádět změny v procesu, zařízení, zkušebních metodách, specifikacích či jiných smluvních požadavcích bez písemného souhlasu objednatele.

3. Veškeré externě zajišťované výrobní nebo kontrolní operace musí splňovat správnou výrobní praxi pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zamezení křížové kontaminace a zachování dohledatelnosti.

4. Příjemci smluv musí být podrobeni auditu ze strany objednavatele, aby se zajistilo dodržování správné výrobní praxe pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích, pokud jde o konkrétní operace prováděné na smluvních místech.

KAPITOLA XVII

SUBJEKTY PROVÁDĚJÍCÍ PŘEBALENÍ A PŘEZNAČENÍ

Článek 67

Dohledatelnost léčivých látek a meziproduktů

Subjekty provádějící přebalení nebo přeznačení léčivých látek a jejich meziproduktů musí zajistit úplnou dohledatelnost léčivých látek a meziproduktů vedením záznamů v souladu s čl. 13 odst. 3 prováděcího nařízení Komise (EU) 2021/1280 o správné distribuční praxi léčivých látek používaných jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích.

Článek 68

Řízení jakosti

1. Přebalení a přeznačení a uchovávání léčivých látek a jejich meziproduktů musí podléhat příslušným kontrolám správné výrobní praxe, aby se zabránilo záměnám a ztrátě totožnosti nebo čistoty léčivých látek nebo meziproduktů.

2. Přebalení musí probíhat v takovém prostředí, aby se zabránilo kontaminaci a křížové kontaminaci.

Článek 69

Studie stability

Pokud jsou léčivá látka nebo meziprodukt přebaleny do jiného typu obalu, než jaký původně používal výrobce léčivé látky nebo meziproduktu, musí být provedeny studie stability odůvodňující přidělená data exspirace nebo přezkoušení.

Článek 70

Předávání informací

Subjekty provádějící přebalení nebo přeznačení musí:

a) předávat relevantní informace svým zákazníkům a příslušným orgánům v souladu s ustanoveními článku 19 prováděcího nařízení Komise (EU) 2021/1280 o správné distribuční praxi léčivých látek používaných jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích;

b) zajistit soulad s článkem 47, pokud jde o analytické certifikáty.

KAPITOLA XVIII

ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY NA LÉČIVÉ LÁTKY VYRÁBĚNÉ Z BUNĚČNÝCH KULTUR NEBO FERMENTACÍ

Článek 71

Obecně

1. Tato kapitola se vztahuje na léčivé látky nebo jejich meziprodukty vyráběné z buněčných kultur nebo fermentací pomocí přirozených nebo rekombinantních organismů.

2. Tato kapitola se použije od okamžiku, kdy je vytažena nádobka z buněčné banky pro použití ve výrobě léčivé látky nebo jejích meziproduktů.

3. V případě léčivých látek nebo meziproduktů vyráběných z buněčných kultur nebo fermentací mohou být v závislosti na zdroji, způsobu přípravy a účelu použití léčivé látky nebo jejího meziproduktu nutné kontroly biologické zátěže a kontaminace viry a endotoxiny v průběhu výroby a monitorování procesu v příslušných fázích.

4. Za účelem minimalizace rizika kontaminace musí být prováděny příslušné kontroly zařízení a prostředí. Kritéria přijatelnosti kvality prostředí a frekvence monitorování musí vycházet z daného kroku výroby a podmínek výroby (otevřený, uzavřený nebo zabezpečený systém).

5. Výrobní kontroly musí zohledňovat:

a) údržbu banky pracovních buněk, kde je třeba;

b) správnou inokulaci a expanzi kultury;

c) kontrolu kritických operačních parametrů v průběhu fermentace nebo v buněčné kultuře;

d) monitorování růstu buněk, životaschopnosti (u většiny procesů buněčné kultivace) a případně produktivity v procesu;

e) postupy sběru a purifikace, jimiž se odstraňují buňky, buněčné zbytky a složky médií při zachování ochrany léčivých látek nebo jejich meziproduktů před kontaminací (zvláště mikrobiologické povahy) a před ztrátou jakosti;

f) monitorování biologické zátěže a případně úrovně endotoxinů v patřičných fázích výroby;

g) otázky virové bezpečnosti, jak jsou v příslušných případech popsány v pokynech Mezinárodní rady pro harmonizaci technických požadavků týkajících se humánních léčivých přípravků (ICH) Q5A ([8]).

6. V případě potřeby musí být prokázáno odstranění složek médií, proteinů z hostitelských buněk, dalších nečistot souvisejících s procesem, nečistot souvisejících s produktem nebo znečisťujících látek.

Článek 72

Údržba buněčných bank a vedení záznamů

1. Přístup k buněčným bankám smí mít pouze oprávnění pracovníci.

2. Buněčné banky musí být uchovávány za takových podmínek, které jsou navrženy za účelem zachování životaschopnosti buněk a zabránění kontaminaci. Musí být zohledněny pokyny Mezinárodní rady ICH Q5A.

3. Musí být vedeny záznamy o používání nádobek z buněčných bank a podmínkách uchovávání.

4. Kde je třeba, musí být buněčné banky periodicky monitorovány, aby se stanovilo, zda jsou použitelné.

([8]) ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

Článek 73

Buněčná kultura nebo fermentace

1. V případech, kdy je zapotřebí aseptické přidání buněčných substrátů, médií, pufrů a plynů, musí být všude, kde je to možné, používány uzavřené nebo zabezpečené systémy. Pokud se provádí inokulace původní nádoby či následných přenosů či přídavků (média, pufry) v otevřených nádobách, musí být zavedeny kontroly a postupy minimalizující riziko kontaminace.

2. V případech, kdy může být jakost léčivých látek ovlivněna mikrobiální kontaminací, musí manipulace v otevřených nádobách probíhat v biohazardním boxu či v podobně kontrolovaném prostředí.

3. Pracovníci musí mít vhodný oděv a při práci s kulturami musí dbát zvláštních opatření.

4. Musí být monitorovány kritické operační parametry (např. teplota, pH, intenzita promíchávání, přidávání plynů, tlak), aby se zajistila shoda se zavedeným procesem. Předmětem monitorování musí být též růst buněk, životaschopnost (u většiny procesů buněčné kultivace) a případně produktivita. Kritické parametry se budou v jednotlivých procesech lišit a u klasické fermentace nemusí být některé parametry (např. životaschopnost buněk) monitorovány.

5. Zařízení pro buněčnou kultivaci musí být po použití vyčištěno a sterilizováno. Zařízení pro fermentaci musí být podle potřeby vyčištěno a sanitováno nebo sterilizováno.

6. Kultivační média musí být před použitím podle potřeby sterilizována, aby se zabezpečila jakost léčivé látky.

7. Musí být zavedeny příslušné postupy pro zjištění kontaminace a pro stanovení opatření, která je třeba přijmout. Tyto postupy musí zahrnovat i pokyny pro stanovení dopadu kontaminace na produkt a pro dekontaminaci zařízení a uvedení do stavu, kdy může být opět použito pro následné šarže. Cizorodé organismy zjištěné během procesů fermentace musí být vhodně identifikovány a podle potřeby musí být posouzen dopad jejich přítomnosti na jakost produktu. Při nakládání s vyrobeným materiálem musí být výsledky tohoto posudku zohledněny.

8. O případech kontaminace musí být vedeny záznamy.

9. Používání víceúčelového zařízení (zařízení pro několik produktů) musí být založeno na posouzení rizik a může vyžadovat případné další zkoušení po vyčistění mezi kampaňovou výrobou produktů, aby se zabránilo riziku křížové kontaminace.

Článek 74

Sběr, izolace a purifikace

1. Kroky sběru, buď za účelem odstranění buněk či buněčných složek, nebo odebrání buněčných složek po rozkladu, musí probíhat na zařízeních a v prostorech navržených tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.

2. Postupy sběru a purifikace, jimiž se odstraňuje či inaktivuje produkční organismus, buněčné zbytky a složky médií (při minimalizaci rozkladu, kontaminace a ztráty jakosti) musí odpovídajícím způsobem zajišťovat získání meziproduktu nebo léčivé látky trvale stálé jakosti.

3. Veškeré zařízení musí být po použití patřičně vyčištěno a případně sanitováno. Několikanásobné zpracování po sobě jdoucích šarží bez čistění je přijatelné, pokud není ohrožena jakost meziproduktu nebo léčivé látky.

4. Pokud jsou používány otevřené systémy, musí proběhnout purifikace v takovém prostředí, které zajišťuje zachování jakosti produktu.

5. Pokud má být zařízení použito pro několik produktů, mohou být vhodné dodatečné kontroly, jako je použití vyhrazených chromatografických pryskyřic či další zkoušení. Zavedení uvedených metod podléhá posouzení rizik.

Článek 75

Kroky odstranění a inaktivace virů

1. Kroky odstranění a inaktivace virů musí probíhat v rozmezí svých validovaných parametrů.

2. Musí být přijata příslušná opatření zabraňující možné virové kontaminaci v krocích předcházejících odstranění nebo inaktivaci virů i v krocích po nich následujících. Otevřené zpracování musí probíhat v prostorách, které jsou oddělené od ostatních činností zpracování a které mají samostatnou vzduchotechnickou jednotku.

3. Stejné zařízení se obvykle nesmí používat pro různé kroky purifikace. Pokud je používáno totéž zařízení, musí být před opětovným použitím patřičně vyčištěno a sanitováno.

4. Musí být přijata příslušná opatření zabraňující možnému přenosu virů (např. zařízením nebo prostředím) z předchozích kroků.

KAPITOLA XIX

ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY NA PLYNY JAKO LÉČIVÉ LÁTKY

Článek 76

Plyny jako léčivé látky

1. Výroba plynů jako léčivých látek prostřednictvím kontinuálního procesu (např. dělení vzduchu) musí být průběžně monitorována z hlediska jakosti. Výsledky tohoto monitorování musí být uchovávány způsobem umožňujícím vyhodnocování trendů.

2. Přesuny a dodávky kryogenního a zkapalněného plynu a plnění a značení lahví a mobilních kryogenních nádob musí splňovat požadavky stanovené v oddílech V.6.1 a V.6.2 přílohy III prováděcího nařízení (EU) 2025/2091 o správné výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.

KAPITOLA XX

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 77

Vstup v platnost a použitelnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 16. července 2026.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 17. října 2025.

Za Komisi
předsedkyně
Ursula VON DER LEYEN

PŘÍLOHA

Počáteční bod výroby léčivých látek

Bod, kdy je výchozí surovina léčivé látky běžně zaváděna do výrobního procesu, je uveden v následující tabulce.

Typ výroby	Kroky výroby léčivých látek				
Chemická výroba	Výroba výchozí suroviny léčivé látky	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Výroba meziproduktu (meziproduktů)	Izolace a purifikace	Fyzické zpracování a balení
Léčivá látka odvozená z živočišných zdrojů	Odběr orgánu, tekutiny či tkáně	Řezání, mixování a/nebo počáteční zpracování	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Izolace a purifikace	Fyzické zpracování a balení
Léčivá látka extrahovaná z rostlinných zdrojů	Sběr rostlin	Řezání a počáteční extrakce	Zavedení výchozí suroviny léčivé látky do procesu	Izolace a purifikace	Fyzické zpracování a balení
Rostlinné extrakty používané jako léčivé látky	Sběr rostlin	Řezání a počáteční extrakce		Další extrakce	Fyzické zpracování a balení
Léčivá látka sestávající z rozdrobněných či práškovaných rostlin	Sběr rostlin a/nebo pěstování a sklizeň	Řezání/rozdrobnění			Fyzické zpracování a balení
Biotechnologie: fermentace / buněčná kultura	Založení banky základních buněk a banky pracovních buněk	Udržování banky pracovních buněk	Buněčná kultura a/nebo fermentace	Izolace a purifikace	Fyzické zpracování a balení
„Klasická“ fermentace pro výrobu léčivé látky	Založení buněčné banky	Udržování buněčné banky	Zavedení buněk do fermentace	Izolace a purifikace	Fyzické zpracování a balení

Kroky výroby léčivých látek, na které se vztahuje toto nařízení, jsou označeny šedě.