2025/2154

27.10.2025

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2025/2154,

17. oktoober 2025,

millega kehtestatakse veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea tootmistava vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) 2019/6

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. detsembri 2018. aasta määrust (EL) 2019/6, mis käsitleb veterinaarravimeid ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/82/EÜ ([1]), eriti selle artikli 93 lõiget 2,

ning arvestades järgmist:

(1) Määruse (EL) 2019/6 kohaselt tuleb liidus toodetud veterinaarravimeid, sealhulgas eksportimiseks ette nähtud veterinaarravimeid, ning liitu imporditavaid veterinaarravimeid toota kooskõlas hea tootmistavaga ja nende lähtematerjalina võib kasutada üksnes toimeaineid, mis on toodetud vastavuses toimeainete hea tootmistavaga.

(2) Komisjon peab vastu võtma liidus kohaldatava hea tootmistava veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete (edaspidi „toimeained“) jaoks. Liidus kohaldatavad head tootmistavad peaksid olema jätkuvalt kooskõlas asjakohaste rahvusvaheliste standarditega.

(3) Toimeainete tootjad (edaspidi „tootjad“) peaksid tagama vastavuse liidus kohaldatava toimeainete hea tootmistava nõuetele. Selleks, et mitte piirata mis tahes uute kontseptsioonide või tehnoloogialahenduste väljatöötamist, peaks tootjatel olema lubatud rakendada käesolevas määruses sätestatute asemel alternatiivseid lähenemisviise, ent üksnes juhul, kui nad suudavad tõendada, et asjaomase alternatiivse lähenemisviisiga saavutatakse samad eesmärgid ja tagatakse toimeainete kvaliteet ja puhtus.

(4) Steriilsete toimeainete tootmisega kaasnevad konkreetsed riskid, mida tuleks maandada, et tagada selliste toimeainete kvaliteet. Selleks tuleks steriilsete toimeainete steriliseerimisel ja aseptilisel töötlemisel järgida veterinaarravimite head tootmistava käsitleva komisjoni rakendusmääruse (EL) 2025/2091 ([2]) I lisas esitatud nõudeid.

(5) Bioloogilise päritoluga toimeainete tootmisel on oma eripärad, mida tuleks arvesse võtta, et tagada selliste toimeainete kvaliteet. Selleks tuleks vajaduse korral kohaldada veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 II lisas esitatud nõudeid.

(6) Taimsete toimeainete tootmisel on oma eripärad, mida tuleks arvesse võtta, et tagada selliste toimeainete kvaliteet. Selleks tuleks vajaduse korral kohaldada veterinaarravimite head tootmistava käsitlevaid rakendusmääruse (EL) 2025/2091 III lisas esitatud nõudeid.

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

([2]) Komisjoni 17. oktoobri 2025. aasta rakendusmäärus (EL) 2025/2091, millega kehtestatakse veterinaarravimite hea tootmistava vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) 2019/6 (ELT L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Mesilaste sihtliikide jaoks ette nähtud parasiidivastastes veterinaarravimites kasutatavaid toimeaineid ja välispidiseks kasutamiseks ette nähtud ektoparasiidivastastes veterinaarravimites kasutatavaid toimeaineid toodetakse sageli kasutamiseks ka muud liiki toodetes, kuna veterinaarravimite tootmiseks vajalik kogus on majandusliku tasuvuse tagamiseks liiga väike. Selleks, et tagada mesilaste jaoks ette nähtud parasiidivastaste veterinaarravimite ja ektoparasiidivastaste veterinaarravimite kättesaadavus, tuleks nende toimeainete tootmine käesoleva määruse kohaldamisalast välja jätta. Nende tootmise protsess peaks siiski olema nõuetekohane, et tagada toimeainete kvaliteet ja puhtus. Peale selle tuleks järgida veterinaarravimi tootja kehtestatud spetsifikatsioone.

(8) Pideva protsessi puhul, mis algab bioloogilisest materjalist toimeaine saamise või eraldamisega ja lõpeb valmistoote tootmisega, näiteks rakke või faage sisaldava veterinaarravimi või viirusepõhise vaktsiini puhul, kohaldatakse kogu tootmisprotsessi suhtes veterinaarravimite head tootmistava käsitlevat rakendusmäärust (EL) 2025/2091 ning seepärast tuleks see käesoleva määruse kohaldamisalast välja jätta.

(9) Pideva protsessi puhul, mis algab gaasilise toimeaine tootmisega ja lõpeb valmistoote tootmisega, kohaldatakse kogu tootmisprotsessi suhtes veterinaarravimite head tootmistava käsitlevat rakendusmäärust (EL) 2025/2091 ning seepärast tuleks see käesoleva määruse kohaldamisalast välja jätta.

(10) Tootjad peaksid toimeainete tootmise ajal tagama nende identifitseeritavuse, terviklikkuse, jälgitavuse ja ühtlase kvaliteedi. Selle eesmärgi saavutamiseks peaksid tootjad rakendama terviklikku kvaliteedijuhtimissüsteemi.

(11) Tootjad peaksid tootekvaliteedi analüüsi kaudu tõendama kasutatavate protsesside ühetaolisust ja kehtivate spetsifikatsioonide asjakohasust, tuvastama suundumusi ning tegema kindlaks võimalused toodete ja protsesside täiustamiseks. Selline kontrollimine peaks asjakohasel juhul viima parandus- või ennetusmeetmete rakendamiseni.

(12) Tootjad peaksid selleks, et tagada toimeainete vastavus nõutavatele kvaliteedistandarditele ning müügiloa tingimustele ja heale tootmistavale, viima korrapäraselt läbi sisekontrolle.

(13) Toimeainete kvaliteedi tagamiseks peaks tootjatel olema piisav arv pädevaid töötajaid, kellel on selged kohustused. Töötajatele tuleks pakkuda neile määratud ülesannetega seotud esmast ja täiendkoolitust.

(14) Tootmisprotsessi käigus tuleks alati järgida asjakohased hügieenistandardeid.

(15) Toimeainete kvaliteedi tagamiseks peaksid tootjatel olema sobivad ruumid ja seadmed toimeainete tootmiseks ja kontrollimiseks ning sobivad ruumid materjalide ja toodete ladustamiseks. Selliseid ruume ja seadmeid tuleks nõuetekohaselt hooldada. Hea tootmistava põhinõudena tuleks ette näha ruumide ja seadmete, sealhulgas toimeainete tootmisel kasutatavate süsteemide ja kommunaaltaristu kvalifitseerimine ja valideerimine.

(16) Selle tagamiseks, et arvutisüsteemide kasutamine ei suurenda toimeainete kvaliteediga seotud riske, tuleks sätestada teatavad nõuded selliste süsteemide kasutamiseks.

(17) Kvaliteedijuhtimissüsteemi põhiosana tuleks luua terviklik dokumenteerimissüsteem. Dokumenteerimissüsteem peaks võimaldama tagada, et kehtestatakse asjakohased juhised ja spetsifikatsioonid, sealhulgas asjakohane kontrolli- ja seirekord, et tagada toimeainete kvaliteet. Peale selle tuleks dokumenteerimissüsteemiga tagada, et kõik toimingud, mis võivad otseselt või kaudselt mõjutada toimeainete kvaliteeti, registreeritakse nõuetekohaselt ning et andmete terviklus säilib kogu asjaomase säilitamisperioodi jooksul.

(18) Tuleks sätestada materjalide ja toodete käitlemise, tarnijate kvalifitseerimise, ristsaastumise ärahoidmise ja pakendamistoimingutega seotud nõuded.

(19) Toimeaine ja selle vahesaaduste kvaliteedi tagamiseks tuleks teha tootmiskontrolle ja protsessisiseseid kontrolle.

(20) Tuleks rakendada laborikontrolli korda, millega tagatakse, et materjale ei lubata kasutada ja tooteid ei lubata tarnida enne, kui nende kvaliteeti on kontrollitud. Laborikontroll peaks hõlmama proovide võtmist, spetsifikatsioone ja testimist, samuti korralduslikke meetmeid, dokumenteerimist ja vabastamise korda.

(21) Nõuetekohane proovide võtmine on valmistatavate toodete kvaliteedi tagamiseks väga oluline. Toimeaine partii puhul tuleks hoida alles võrdlusproove, mida saab kasutada hindamiseks kvaliteediga seotud uurimise korral.

(22) Tootjad peaksid kvaliteediprobleemide kiire tuvastamise ja lahendamise tagamiseks looma süsteemi võimalike kvaliteedivigade ja kvaliteediga seotud kaebuste registreerimiseks ja uurimiseks. Peale selle tuleks kehtestada tagasinõudmise kord.

(23) Tuleks sätestada teatavad nõuded selle tagamiseks, et toimeainete tootmise ja kontrolliga seonduva tegevuse tellimine allhanke korras ei suurenda toimeaine kvaliteediga seotud riske. Eelkõige tuleks allhange vormistada kirjalikult ja iga osalise kohustused peaksid olema selgelt piiritletud.

(24) Teatavat liiki toimeainete tootmisele tuleb pöörata eraldi tähelepanu. Rakukultuuri abil või kääritamise teel toodetavate toimeainete ja nende vahesaaduste ning gaasiliste toimeainete tootmisel tuleks rakendada lisanõudeid. Seepärast on vaja sätestada nende toodete jaoks teatavad hea tootmistava nõuete kohandused ja asjakohasel juhul lisanõuded.

(25) Ehkki käesolevas määruses sätestatud hea tootmistava nõuded on jätkuvalt kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ([3]) alusel kohaldatavate nõuetega, tuleks pädevatele asutustele ja asjaomastele sidusrühmadele anda aega käesoleva määruse sätetega tutvumiseks. Seepärast tuleks selle kohaldamist edasi lükata.

(26) Käesoleva määrusega ette nähtud meetmed on kooskõlas veterinaarravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I PEATÜKK

ÜLDSÄTTED

Artikkel 1

Reguleerimisese ja kohaldamisala

1. Käesolevas määruses on sätestatud veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete (edaspidi „toimeained“) hea tootmistava nõuded.

2. Käesolevat määrust kohaldatakse steriilsete toimeainete tootmise suhtes ainult kuni hetkeni, mis vahetult eelneb toimeaine steriliseerimisele. Steriliseerimisel ja aseptilisel töötlemisel järgitakse veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 I lisas esitatud nõudeid.

([3]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Bioloogiliste toimeainete tootmisel järgitakse veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 II lisas esitatud lisanõudeid, välja arvatud lõikes 7 osutatud toimeainete puhul.

4. Taimsete toimeainete tootmisel järgitakse veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 III lisas esitatud lisanõudeid.

5. Käesolevat määrust, välja arvatud selle XVII peatükki, kohaldatakse muude toimeainete kui käesoleva artikli lõikes 7 osutatud ainete tootjate suhtes.

6. XVII peatükki kohaldatakse üksuste suhtes, kus tegeldakse muude toimeainete kui käesoleva artikli lõikes 7 osutatud ainete ümberpakendamise või ümbermärgistamisega.

7. Käesolevat määrust ei kohaldata järgmiste toimeainete suhtes:

a) mesilaste sihtliikide jaoks ette nähtud parasiidivastastes veterinaarravimites kasutatavad toimeained;

b) loomadel välispidiseks kasutamiseks ette nähtud ektoparasiidivastastes veterinaarravimites kasutatavad toimeained;

c) bioloogilised toimeained, mille puhul rakendatakse pidevat protsessi, mis algab bioloogilisest materjalist toimeaine saamise või eraldamisega ja lõpeb valmistoote tootmisega;

d) gaasid, mille puhul toimub pidev tootmine ja gaasi vaheladustamine toimeaine tootmise järgselt enne veterinaarravimi tootmist ei ole võimalik.

8. VII peatükki ei kohaldata õhust eraldatavate gaasiliste toimeainete tootmise suhtes.

9. Artikleid 48 ja 49 ei kohaldata selliste gaasiliste toimeainete tootmise suhtes, mille puhul kasutatakse algsete säilivusuuringute asemel bibliograafilisi andmeid.

10. Artiklit 50 ei kohaldata gaasiliste toimeainete tootmise suhtes, kui ei ole sätestatud teisiti.

11. Ehkki heale tootmistavale vastavust saab tõendada käesolevas määruses sätestatud nõuete täitmisega, võib toimeainete tootja (edaspidi „tootja“) rakendada käesolevas määruses sätestatud nõuete asemel alternatiivseid lähenemisviise, kui suudetakse nõuetekohaselt tõendada, et asjaomase alternatiivse lähenemisviisiga saavutatakse samad eesmärgid ning tagatakse toimeaine kvaliteet ja puhtus.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

1) „allkiri“ – asjaomase toimingu või läbivaatuse teinud isiku märge. See märge võib olla kas nimetähed, käsitsi kirjutatud täisallkiri, isiklik pitser või Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) nr 910/2014 ([4]) artikli 3 punktis 11 määratletud täiustatud e-allkiri;

2) „kvaliteediriskide juhtimine“ – süstemaatiline protsess, mida viiakse nii ennetavalt kui ka tagantjärele läbi toimeaine kvaliteediriskide hindamiseks, kontrollimiseks ja läbivaatamiseks ning nendest teavitamiseks;

3) „vahesaadus“ – toimeaine töötlemise teatavas etapis toodetud materjal, millest pärast molekulaarset muundamist või puhastamist saadakse toimeaine;

([4]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. juuli 2014. aasta määrus (EL) nr 910/2014 e-identimise ja e-tehingute jaoks vajalike usaldusteenuste kohta siseturul ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 1999/93/EÜ (ELT L 257, 28.8.2014, lk 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) „kvalifitseerimine“ – protsess, mille tulemusena tõendatakse, et üksused, ruumid, seadmed, kommunaaltaristu, süsteemid või materjalid sobivad kavandatud ülesande täitmiseks ja soovitud tulemuste saavutamiseks;

5) „protsessisisesed kontrollid“ – tootmise ajal tehtavad kontrollid, mille eesmärk on protsessi jälgida ja vajaduse korral seda kohandada, et tagada vahesaaduse või toimeaine vastavus nõutavale spetsifikatsioonile;

6) „valideerimine“ – protsess, mille tulemusena tõendatakse, et meetod või protsess on kavandatud eesmärgil kasutamiseks sobiv;

7) „partii“ – kindlaksmääratud materjali- või tootekogus, mille puhul kasutatakse sama protsessi või samu protsesse, nii et võib eeldada selle homogeensust. Pideva tootmise puhul loetakse partiiks toodangu kindlaksmääratud osa, mida iseloomustab eeldatav homogeensus;

8) „tooraine“ – vahesaaduste või toimeainete tootmiseks ette nähtud lähtematerjalid, reaktiivid ja lahustid;

9) „ala“ – ruum. Hoone konkreetset ruumide kogumit, mis on seotud ühe või mitme toote tootmisega ja millel on sama õhukäitlusseade, käsitatakse ühe alana;

10) „ristsaastumine“ – materjali või toote saastumine teise materjali või tootega;

11) „karantiin“ – materjalide, vahesaaduste või toimeainete füüsiline või muul tõhusal viisil isoleerimine seniks, kuni tehakse otsus nende vabastamise või kasutamise keelamise kohta;

12) „taastöötlemine“ – vahesaaduse või toimeaine, sealhulgas standarditele või spetsifikatsioonidele mittevastava aine suunamine tagasi tootmisprotsessi ning väljakujunenud tootmisprotsessi osaks oleva kristalliseerimisetapi või mõne muu asjakohase keemilise või füüsikalise töötlemise etapi kordamine; ei hõlma protsessi etapi jätkamist pärast seda, kui protsessisisesest kontrollkatsest nähtub, et etapp ei ole lõpule viidud;

13) „järjestiktootmine“ – sama toote partiide seeria järjestikune tootmine teatava aja jooksul ning seejärel eelnevalt kindlaks määratud kontrollimeetmete range järgimine enne üleminekut teise toote valmistamisele. Järjestiktootmisel on võimalik kasutada eri toodete jaoks samu seadmeid, kui kohaldatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid;

14) „pakendamata toode“ – toode, mis on läbinud kõik töötlemisetapid peale lõpliku pakendamise;

15) „kokkusegamine“ – samale spetsifikatsioonile vastavate materjalide kokkuviimine homogeense vahesaaduse või toimeaine saamiseks;

16) „esmane võrdlusstandard“ – aine, mille puhul on ulatuslike analüüsidega tõendatud, et tegemist on kõrge puhtusastmega autentse materjaliga, mis on saadud ametlikult tunnustatud allikast, valmistatud sõltumatu sünteesi teel, saadud olemasolevast kõrge puhtusastmega tootmismaterjalist või valmistatud olemasoleva tootmismaterjali täiendava puhastamise teel;

17) „teisene võrdlusstandard“ – aine, mis on esmase võrdlusstandardiga võrdlemise teel kindlaks tehtud tõendatud kvaliteedi ja puhtusega ning mida kasutatakse võrdlusstandardina tavapärases laborianalüüsis;

18) „võrdlusproov“ – veterinaarravimi lähtematerjalina kasutatava toimeaine tootmisel kasutatud materjalipartii proov, mida säilitatakse eesmärgiga analüüsida seda juhul, kui see osutub asjaomase partii säilimisaja jooksul vajalikuks;

19) „ümbertöötamine“ – standarditele või spetsifikatsioonidele mittevastava vahesaaduse või toimeaine suunamine ühte või mitmesse väljakujunenud tootmisprotsessi etappidest erinevasse töötlemisetappi, et saada vastuvõetava kvaliteediga vahesaadus või toimeaine;

20) „emalahus“ – pärast kristalliseerimist või eraldamist alles jääv jääkvedelik;

21) „klassikaline kääritamine“ – protsess, mille puhul kasutatakse lähtematerjalina kasutatava toimeaine tootmiseks looduslikke mikroorganisme või tavapäraste meetoditega, näiteks kiiritamise või keemilise mutageneesi teel muundatud mikroorganisme.

Artikkel 3

Toimeainete tootmise alguspunkt

1. Toimeaine tootmise alguspunkt määratakse kindlaks vastavalt käesoleva määruse lisale. Rakendatud lähenemisviisi põhjendus dokumenteeritakse.

2. Käesolevas määruses sätestatud nõudeid kohaldatakse alates lõike 1 kohaselt kindlaks määratud punktist.

II PEATÜKK

KVALITEEDIJUHTIMISSÜSTEEM

Artikkel 4

Kvaliteedijuhtimissüsteemi rakendamine

1. Tootjad peavad kasutama terviklikku kvaliteedijuhtimissüsteemi, mille eesmärk on tagada toimeainete kvaliteet.

2. Kvaliteedijuhtimissüsteemi oluline osa on hea tootmistava ja asjakohasel juhul müügiloa tingimuste järgimine.

Artikkel 5

Kvaliteedijuhtimissüsteemile esitatavad nõuded

1. Kvaliteedijuhtimissüsteemi kavandamisel lähtutakse järgmistest riskijuhtimispõhimõtetest:

a) kvaliteediriskide hindamine põhineb teaduslikel teadmistel ja protsessi käigus saadud kogemustel ning on lõppkokkuvõttes seotud kasutajate kaitsmise ja ravitavate loomade ohutusega;

b) kvaliteediriskide juhtimise protsessi iseloomustavate jõupingutuste, formaalsuse ja dokumenteerimise määr on vastavuses riskitasemega.

2. Tootja peab kvaliteedijuhtimissüsteemi dokumenteerima ning jälgima selle tulemuslikkust.

3. Kvaliteedijuhtimissüsteemis kirjeldatakse:

a) tootja organisatsioonilist struktuuri;

b) toimeaine kvaliteedi ja puhtuse tagamiseks vajalikke protsesse, korda, ressursse ja toiminguid;

c) isikuid, kes on volitatud toimeaineid ja nende vahesaadusi vabastama.

4. Kvaliteedijuhtimissüsteemiga tagatakse, et:

a) on olemas piisav arv vajaliku kvalifikatsiooni ja asjakohase väljaõppega töötajaid ning kohustused, sealhulgas juhtimiskohustused, on selgelt jaotatud;

b) on olemas tootmistegevusest sõltumatu kvaliteediüksus, kus täidetakse nii kvaliteedi tagamise kui ka kvaliteedikontrolliga seotud kohustusi;

c) ruumid ja seadmed sobivad ettenähtud otstarbel kasutamiseks ja neid hooldatakse nõuetekohaselt;

d) kõik kvaliteediga seotud toimingud registreeritakse nende tegemise ajal ning seejuures märgitakse ära kande teinud isik;

e) on olemas asjakohane dokumenteerimissüsteem, millega tagatakse, et toimeaine ja selle vahesaaduste tootmisel kasutatavate materjalide kohta on kehtestatud asjakohased spetsifikatsioonid, et tootmiskord ja kvaliteedikontrolli kord on selgelt määratletud ning et asjakohaseid andmeid säilitatakse;

f) tootmisprotsess vaadatakse süstemaatiliselt läbi, veendumaks, et see võimaldab järjepidevalt valmistada nõutava kvaliteediga toodet kooskõlas asjakohaste spetsifikatsioonidega;

g) viiakse läbi asjakohaseid kontrolle, sealhulgas protsessisiseseid kontrolle ja valideerimisi;

h) partii vabastamisel ja kõrvalekallete uurimisel võetakse arvesse toote- ja protsessiseire tulemusi;

i) tehakse kindlaks kvaliteedivead, kõrvalekalded ja muud probleemid või ebatavalised sündmused, mis võivad mõjutada toimeaine kvaliteeti, uuritakse nende põhjusi ning võetakse asjakohaseid parandus- ja/või ennetusmeetmeid;

j) kehtestatakse kord kavandatud muudatuste ettevaatavaks hindamiseks ja nende heakskiitmiseks enne nende rakendamist, kusjuures võetakse arvesse kohaldatavaid regulatiivseid nõudeid, ning samuti kehtestatakse rakendatud muudatuste hindamise (muudatuste haldamise) kord;

k) ühtki materjali ei vabastata ega kasutata enne, kui kvaliteediüksus on hindamise rahuldavate tulemustega lõpule viinud, välja arvatud juhul, kui rakendatakse asjakohaseid süsteeme sellise kasutamise võimaldamiseks;

l) on kehtestatud kord juhtkonna õigeaegseks teavitamiseks regulatiivsetest kontrollidest, tõsistest puudujääkidest hea tootmistava järgimisel, toote puudustest ja asjaomastest meetmetest;

m) rakendatakse sisekontrolli ja/või kvaliteediauditi protsessi, mille käigus hinnatakse korrapäraselt kvaliteedijuhtimissüsteemi tulemuslikkust.

Artikkel 6

Kvaliteediüksuse kohustused

1. Kvaliteediüksus vastutab nii kvaliteedi tagamise kui ka kvaliteedikontrolli eest.

2. Kvaliteediüksuse kohustused hõlmavad muu hulgas järgmist:

a) toimeainete ja nende vahesaaduste vabastamine või nende tagasilükkamine;

b) toorainete, vahesaaduste ning pakendi- ja märgistamismaterjalide vabastamise või nende tagasilükkamise süsteemi loomine;

c) kriitilise tähtsusega protsessiparameetreid käsitlevate partii tootmise ja laboratoorse kontrolli andmete läbivaatamine enne toimeaine vabastamist;

d) järgmise heakskiitmine:

   i) spetsifikatsioonid ja tootmise põhijuhised;

   ii) toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteeti mõjutav kord;

   iii) vahesaadusi ja toimeaineid allhanke korras valmistavad tootjad;

   iv) toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteeti mõjutada võivad muudatused;

e) kõikide asjakohaste kvaliteediga seotud dokumentide läbivaatamine ja heakskiitmine;

f) selle tagamine, et:

   i) kriitilise mõjuga kõrvalekaldeid uuritakse ja probleemid lahendatakse;

   ii) tehakse sisekontrolle ja/või siseauditeid;

   iii) kvaliteediga seotud kaebusi uuritakse ja probleemid lahendatakse;

   iv) kriitilise tähtsusega seadmete hooldamiseks ja kalibreerimiseks kasutatakse tulemuslikke süsteeme;

v) materjale testitakse nõuetekohaselt ja tulemustest antakse aru;

vi) toimeainete ja vahesaaduste uuesti testimist toetavad säilivusandmed on asjakohasel juhul kättesaadavad;

g) artiklis 8 osutatud tootekvaliteedi analüüsi tegemine.

3. Kvaliteediüksuse kohustused dokumenteeritakse kirjalikult ja neid ei delegeerita.

Artikkel 7

Tootmisüksuse kohustused

Tootmistegevusega seotud kohustused dokumenteeritakse kirjalikult ja hõlmavad vähemalt järgmist:

— toimeainete ja nende vahesaaduste tootmise juhendite koostamine, läbivaatamine, heakskiitmine ja levitamine vastava kirjaliku korra alusel;

— toimeainete ja asjakohasel juhul vahesaaduste tootmine vastavalt eelnevalt heaks kiidetud juhistele;

— kõikide partii tootmise andmete läbivaatamine ning selle tagamine, et need on terviklikud ja allkirjastatud;

— kõikidest tootmisega seotud kõrvalekalletest aru andmine ja nende hindamine, kriitilise mõjuga kõrvalekallete uurimine ja järelduste dokumenteerimine;

— tootmisruumide puhastamine ja vajaduse korral desinfitseerimine;

— kalibreerimistoimingute läbiviimine ja nende üle arvestuse pidamine;

— ruumide ja seadmete hooldus ning hooldustööde üle arvestuse pidamine;

— valideerimiseeskirjade ja -aruannete läbivaatamine ja heakskiitmine;

— tooteid, protsesse ja seadmeid käsitlevate kavandatud muudatuste hindamine;

— uute ja muudetud rajatiste ja seadmete kvalifitseerimise tagamine.

Artikkel 8

Tootekvaliteedi analüüs

1. Iga toimeaine puhul viiakse igal aastal läbi tootekvaliteedi analüüs ja dokumenteeritakse see ning seejuures võetakse arvesse varasemaid analüüse. Analüüsitakse vähemalt järgmisi elemente:

a) kriitilise tähtsusega protsessisisesed kontrollid ja toimeaineid käsitlevad kriitilise tähtsusega katsetulemused;

b) kõik partiid, mis ei vastanud kehtestatud spetsifikatsioonidele;

c) kõik kriitilise mõjuga kõrvalekalded ja mittevastavused ning nende uurimine;

d) kõik tootmisprotsessis või analüüsimeetodites tehtud muudatused;

e) säilivuse seire programmi tulemused;

f) kõik kvaliteediga seotud tagastamised, kaebused ja tagasinõudmised;

g) parandusmeetmete piisavus.

2. Tootekvaliteedi analüüsi tulemusi hinnatakse ning sellest lähtuvalt kaalutakse, kas on vaja võtta parandus- ja/või ennetusmeetmeid. Parandusmeetmete võtmise põhjused dokumenteeritakse ning kokkulepitud parandusmeetmed viiakse ellu õigeaegselt ja tulemuslikult.

Artikkel 9

Sisekontroll

1. Selleks, et jälgida töötajate, ruumide, seadmete, dokumentide, tootmise, kvaliteedikontrolli, kvaliteedijuhtimissüsteemi, partii vabastamise, kvaliteediga seotud kaebuste käsitlemise ja tagasinõudmistega seotud korra rakendamist, tehakse korrapäraseid sisekontrolle.

2. Sisekontrolli käigus veendutakse lõikes 1 osutatud korra sobivuses eesmärgiga tagada, et toimeained vastavad nõutavatele kvaliteedistandarditele ja nende puhul järgitakse head tootmistava.

3. Sisekontrollid dokumenteeritakse. Sisekontrolli aruannetes esitatakse tehtud tähelepanekud ja vajaduse korral ettepanekud parandusmeetmete võtmiseks. Samuti dokumenteeritakse järgnevalt rakendatud meetmed.

III PEATÜKK

TÖÖTAJAD

Artikkel 10

Töötajaid käsitlevad üldnõuded

1. Igas tootmiskohas peab olema piisav arv töötajaid, kellel on kavandatud tegevuste läbiviimiseks vajalik kvalifikatsioon ja praktiline töökogemus. Iga töötaja kohustused peavad olema selgelt kindlaks määratud.

2. Konsultandid peavad olema piisava hariduse, väljaõppe ja töökogemusega, et anda nõu valdkonnas, millega seoses nad on tööle võetud. Konsultantide kvalifikatsioon ja nende osutatavate teenuste liik dokumenteeritakse.

Artikkel 11

Koolitus

1. Kõik töötajad peavad läbima neile määratud ülesannetest lähtuva esmase ja täiendkoolituse. Töötajad, kes käivad oma tööülesannete täitmiseks tootmis- ja ladustamisaladel või kontrollilaborites, läbivad kvaliteedijuhtimissüsteemi ja hea tootmistava alase koolituse. Töötajatele, kes töötavad saastumisohuga aladel, näiteks puhastel aladel või aladel, kus käideldakse väga aktiivseid, mürgiseid, nakkusohtlikke või sensibiliseerivaid materjale, korraldatakse eriväljaõpe. Koolitus hõlmab ka artiklis 12 osutatud hügieeniprogramme.

2. Koolituse praktilist tulemuslikkust hinnatakse korrapäraselt. Koolitused dokumenteeritakse.

Artikkel 12

Hügieen

1. Kehtestatakse tootmiskohaga seotud eri vajaduste jaoks kohandatud üksikasjalikud hügieeniprogrammid. Need programmid hõlmavad töötajate tervise, hügieenitavade ja riietusega seotud korda. Erilist tähelepanu pööratakse steriilsete ja bioloogiliste preparaatide tootmiseks vajalikele hügieenimeetmetele. Iga tootmisalale või kvaliteedikontrolli alale sisenev isik peab rangelt järgima hügieeninõudeid.

2. Ühtki isikut, kes põeb nakkushaigust või kelle katmata kehapinnal on lahtised haavad, ei kaasata toimingutesse, mille puhul võib ohtu sattuda toimeainete ohutus või kvaliteet.

3. Iga tootmisalale sisenev isik kannab läbiviidavate toimingute jaoks asjakohast kaitseriietust, mida vajaduse korral vahetatakse. Riietus ja selle kvaliteet peavad olema asjaomase protsessi ja tööala puhtusklassi jaoks sobivad. Riietust kantakse nii, et toodet ei ohusta saastumisrisk.

4. Töötaja ei tohi puutuda vahetult kokku lahtise tootega ega ühegi seadmeosaga, mis on tootega kokkupuutes.

5. Söömine, joomine, närimine ja suitsetamine ning toidu, joogi ja suitsetamistarvete hoidmine tootmis- või ladustamisalal on keelatud.

IV PEATÜKK

RUUMID

Artikkel 13

Üldnõuded ruumidele

1. Toimeainete tootmiseks kasutatavad ruumid peavad olema kavandatud tegevuse jaoks sobivad. Eelkõige seatakse ruumide projekteerimisel või kohandamisel, seadmestamisel, kasutamisel, puhastamisel ja hooldamisel eesmärgiks minimeerida väljastpoolt saastumise ja ristsaastumise võimalust, vigade tegemise riski ja toimeainete kvaliteedile mis tahes kahjuliku mõju avaldamise võimalust.

2. Materjalide ja töötajate liikumine kavandatakse kõikides ruumides nii, et ei toimuks segiajamist ega saastumist.

3. Nähakse ette kindlaksmääratud alad või kontrollisüsteemid järgmiste tegevuste jaoks:

a) saabuvate materjalide vastuvõtmine, nende tähistamine, neist proovide võtmine ja nende karantiinis hoidmine kuni nende vabastamiseni või tagasilükkamiseni;

b) tootmistegevus;

c) laboritoimingud;

d) pakendamis- ja märgistamistoimingud;

e) toimeainete ja nende vahesaaduste karantiinis hoidmine enne nende vabastamist või tagasilükkamist;

f) toimeainetest ja nende vahesaadustest proovide võtmine;

g) vabastatud materjalide ladustamine;

h) tagasilükatud materjalide hoidmine enne järgnevat toimingut (nt tagastamist, taastöötlemist või hävitamist).

4. Töötajatele tagatakse nõuetekohased pesemis- ja tualettruumid. Pesemisruumid peavad olema puhtad ning varustatud vastavalt vajadusele sooja ja külma veega, seebi või detergendiga ning õhkkuivatite või ühekordselt kasutatavate käterätikutega. Pesemis- ja tualettruumid peavad olema tootmisaladest eraldatud.

5. Vajaduse korral tagatakse nõuetekohased võimalused duši all käimiseks ja rõivaste vahetamiseks.

6. Laborialad ja laboritoimingute kohad eraldatakse üldjuhul tootmisaladest.

7. Erandina lõikest 6 võib laboriala asuda tootmisalal, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) tootmisprotsessi käigus tehtavad toimingud ei mõjuta negatiivselt laboratoorsete mõõtmiste täpsust;

b) labor ja selle tegevus ei mõjuta negatiivselt tootmisprotsessi ega toimeaineid ja nende vahesaadusi.

8. Kõik toote kvaliteeti mõjutavad kommunaaltaristu elemendid (nt aur, gaasid, suruõhk, küte, ventilatsioon ja kliimaseadmed) peavad olema kvalifitseeritud ja nende suhtes tehakse seiret. Kõnealuste elementidega seotud piirnormide ületamise korral rakendatakse asjakohaseid meetmeid. Nende kommunaaltaristusüsteemide joonised peavad olema kättesaadavad.

9. Asjakohasel juhul tagatakse nõuetekohaste ventilatsioonisüsteemide ning õhu filtreerimis- ja väljatõmbesüsteemide olemasolu. Need süsteemid projekteeritakse ja ehitatakse nii, et saastumise ja ristsaastumise riskid oleksid minimeeritud, ning need peavad olenevalt tootmisetapist hõlmama seadmeid õhurõhu reguleerimiseks, mikroorganismide leviku tõkestamiseks ja vajaduse korral tolmu leviku tõkestamiseks ning niiskuse ja temperatuuri reguleerimiseks. Erilist tähelepanu pööratakse saastumise ja ristsaastumise riskide minimeerimisele aladel, kus toimeained puutuvad kokku keskkonnaga.

10. Kui õhk suunatakse tootmisalal tagasi ringlusse, võetakse asjakohaseid meetmeid saastumise ja ristsaastumise riskide ohjamiseks.

11. Kohtkindla torustiku asjakohaseks identifitseerimiseks eri liinid tähistatakse või kasutatakse vastavaid dokumente, arvutipõhiseid juhtimissüsteeme või muid vahendeid.

12. Äravoolutorud peavad olema piisava suurusega ja neil peab vajaduse korral olema õhuvahe või sobiv seade tagasivoolu tõkestamiseks.

13. Kõik alad peavad olema piisava valgustusega, et hõlbustada puhastamist, hooldust ja nõuetekohast käitamist.

14. Hoonetes ja nende vahetus läheduses tekkiv reovesi, prügi ja muud jäätmed kõrvaldatakse ohutult, kiiresti ja sanitaarsetes tingimustes. Jäätmete jaoks kasutatavad mahutid ja torud märgistatakse selgelt.

15. Iga tootmiskoha kohta koostatakse tegevuskoha põhitoimik, milles on esitatud ruumide, tootmiskohas toimuva tegevuse ja rakendatava kvaliteedisüsteemi üksikasjalik kirjeldus. Tegevuskoha põhitoimiku koostamisel järgitakse veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 VI lisas esitatud vormi.

Artikkel 14

Vesi

1. Toimeainete tootmise protsessis kasutatav vesi peab olema kavandatud kasutusotstarbe jaoks sobiv.

2. Toimeainete tootmises kasutatav vesi peab olema vähemalt joogivee kvaliteediga, välja arvatud juhul, kui on põhjendatud teistsuguse kvaliteediga vee kasutamine.

3. Kui toimeaine kvaliteedi tagamiseks ei piisa joogivee kvaliteediga veest ja tuleb kasutada rangemaid veekvaliteedi spetsifikatsioone, kehtestatakse asjakohased füüsikalisi, keemilisi ja mikrobioloogilisi omadusi, soovimatuid organisme ja endotoksiine käsitlevad spetsifikatsioonid.

4. Kui tootja töötleb toimeainete tootmises kasutatavat vett eesmärgiga saavutada kindlaksmääratud kvaliteet, valideeritakse asjaomane veetöötlusprotsess ja jälgitakse seda ning kehtestatakse vee kvaliteedi tagamise huvides piirnormid meetmete võtmiseks.

5. Vett, mida kasutatakse steriilse veterinaarravimi tootmiseks ette nähtud mittesteriilse toimeaine tootmise lõppetappides eraldamise ja puhastamise jaoks, jälgitakse ja kontrollitakse mikroobide üldarvu, soovimatute organismide ja endotoksiinide suhtes.

Artikkel 15

Kaitsepiirangud

1. Nakkusohtlike, farmakoloogiliselt väga aktiivsete ja väga mürgiste materjalide puhul kasutatakse eraldi tootmisala, välja arvatud juhul, kui on kehtestatud valideeritud kord inaktiveerimiseks ja puhastamiseks ning seda korda järgitakse.

2. Kehtestatakse asjakohased meetmed muu hulgas töötajate ja materjalide ühelt alalt teisele liikumisest tuleneva ristsaastumise ärahoidmiseks ning rakendatakse neid.

3. Toimeainete tootmiseks kasutatavates ruumides ei toodeta (sealhulgas ei kaaluta, jahvatata ega pakendata) väga mürgiseid mittefarmatseutilisi materjale, näiteks biotsiide ja taimekaitsevahendeid.

4. Väga mürgiseid mittefarmatseutilisi materjale käideldakse ja ladustatakse toimeainetest eraldi.

5. Selleks, et teha kindlaks, kas tootmisala on vaja kasutada mitme toimeaine tootmiseks ja mil määral seda võib teha, ning vähendada saastumisriski, kasutatakse terviklikku ja tulemuslikku kvaliteedisüsteemi, mis hõlmab asjakohaseid kvaliteedikontrolle ja kvaliteediriskide juhtimist.

Artikkel 16

Sanitaartingimused ja hooldus

1. Kehtestatakse kirjalik kord, millega määratakse sanitaartingimuste eest vastutavad isikud ning kirjeldatakse hoonete ja ruumide puhastamise ajakava, meetodeid, seadmeid ja materjale.

2. Kehtestatakse kirjalik kord sobivate rodentitsiidide, insektitsiidide, fungitsiidide, fumigeerimisainete ning puhastus- ja desinfitseerimisvahendite kasutamiseks eesmärgiga hoida ära seadmete, toorainete, pakendi- ja märgistamismaterjalide ning toimeainete ja nende vahesaaduste saastumist.

V PEATÜKK

SEADMED

Artikkel 17

Konstruktsioon

1. Toimeainete või nende vahesaaduste tootmiseks kasutatavad seadmed peavad vastama järgmistele tingimustele:

a) need on sobiva konstruktsiooni ja suurusega, sobivalt paigutatud ning ettenähtud viisil kasutamiseks kvalifitseeritud;

b) neid puhastatakse ja vajaduse korral desinfitseeritakse ning hooldatakse;

c) need on ehitatud nii, et kokkupuutepinnad ei muuda toote kvaliteeti nii palju, et see ei vasta enam asjaomase toimeaine jaoks kehtestatud spetsifikatsioonidele;

d) neid kasutatakse töövahemikus, mille jaoks need on kvalifitseeritud.

2. Toimeainete või nende vahesaaduste tootmisel kasutatavad põhiseadmed ja statsionaarsena paigaldatud töötlemisliinid tähistatakse nõuetekohaselt.

3. Toimeained ja nende vahesaadused ei tohi kokku puutuda tootmisseadmete tööks vajalike ainetega, näiteks määrdeainete ning kütte- ja jahutusvedelikega. Sellest nõudest kõrvale kaldumise korral hinnatakse, kas see mõjutab kahjulikult toimeaine või selle vahesaaduse otstarbekohasust. Võimaluse korral kasutatakse tootmistegevuses kasutatavate seadmete käitamisel toiduainete puhul lubatud määrdeaineid ja õlisid.

4. Vajaduse korral kasutatakse kinniseid või kaitstud seadmeid. Lahtiste seadmete kasutamisel või seadmete avamisel rakendatakse asjakohaseid ettevaatusabinõusid saastumisriski minimeerimiseks.

5. Tootja tagab, et tootmistegevuses kasutatavate seadmete ja kriitilise tähtsusega süsteemide, näiteks mõõtesüsteemide ja kommunaaltaristusüsteemide kohta on olemas ajakohased joonised.

Artikkel 18

Hooldus ja puhastamine

1. Tootjad kehtestavad:

a) tootmistegevuses kasutatavate seadmete hooldamise ajakavad ja korra, mis muu hulgas hõlmab vastutavate isikute määramist;

b) kirjaliku korra seadmete puhastamise ning nende järgneva vabastamise kohta toimeainete ja nende vahesaaduste tootmises kasutamiseks.

2. Puhastamiskord peab olema piisavalt üksikasjalik, et võimaldada igat liiki seadmete puhastamist korrataval ja tulemuslikul viisil, ning sisaldama kirjeldust järgmise kohta:

a) seadmete puhastamisega seotud kohustuste määramine;

b) puhastamise, sealhulgas vajaduse korral desinfitseerimise ajakavad;

c) meetodid ja materjalid, sealhulgas seadmete puhastamiseks kasutatavate puhastusvahendite lahjendamine;

d) asjakohasel juhul juhised iga seadme lahtivõtmiseks ja kokkupanemiseks, et tagada nõuetekohane puhastamine;

e) juhised varasema partii tähistuse eemaldamiseks või kustutamiseks;

f) juhised puhaste seadmete kaitsmiseks saastumise eest enne nende kasutamist;

g) seadmete puhtuse kontroll vahetult enne kasutamist, kui see on otstarbekas;

h) asjakohasel juhul pikim lubatud ajavahemik töötlemise lõpetamisest seadmete puhastamiseni.

3. Seadmeid ja tarvikuid puhastatakse, säilitatakse ja vajaduse korral desinfitseeritakse või steriliseeritakse nii, et ei esineks saastumist ega sellise materjali ülekandumist, mis võib muuta toimeaine või selle vahesaaduse kvaliteeti nii palju, et see ei vasta enam asjaomase toimeaine või selle vahesaaduse jaoks kehtestatud spetsifikatsioonidele.

4. Seadmeid, mis on ette nähtud sama toimeaine või selle vahesaaduse pidevaks tootmiseks või partiide seeria järjestiktootmiseks, puhastatakse sobivate ajavahemike järel, et hoida ära saasteainete kogunemist ja ülekandumist.

5. Seadmeid, mis ei ole ette nähtud sama toimeaine või selle vahesaaduse pidevaks tootmiseks ega partiide seeria järjestiktootmiseks, puhastatakse eri materjalide tootmise vahelisel ajal, et hoida ära ristsaastumist.

6. Määratakse kindlaks jäägipõhised vastuvõetavuskriteeriumid ning kasutatavad puhastusmeetodid ja -vahendid ning dokumenteeritakse nende valimise põhjused.

7. Seadmed tähistatakse teabega nende sisu ja puhtuse kohta.

Artikkel 19

Kalibreerimine

1. Tootjad tagavad järgmiste nõuete järgimise:

a) toimeainete või nende vahesaaduste kvaliteedi tagamise seisukohast kriitilise tähtsusega kontrolli-, kaalumis-, mõõte-, seire- ja katseseadmeid kalibreeritakse vastavalt kirjalikule korrale ja kehtestatud ajakavale;

b) seadmete kalibreerimisel kasutatakse standardeid, mille puhul on tagatud nende seostatavus sertifitseeritud standarditega, kui viimased on olemas;

c) punktis b osutatud kalibreerimiste üle peetakse arvestust;

d) toimeainete või nende vahesaaduste kvaliteedi seisukohast kriitilise tähtsusega seadmete kalibreerimisalane staatus on teada ja kontrollitav;

e) seadmeid, mis ei vasta kalibreerimiskriteeriumidele, ei kasutata.

2. Kriitilise tähtsusega seadmete puhul ilmnenud kõrvalekaldeid sertifitseeritud kalibreerimisstandarditest uuritakse, et teha kindlaks nende võimalik mõju asjaomaste seadmete abil pärast viimast edukat kalibreerimist toodetud toimeainete või nende vahesaaduste kvaliteedile.

Artikkel 20

Arvutisüsteemid

1. Toimeainete hea tootmistavaga seotud arvutisüsteemid valideeritakse ning seejuures võetakse arvesse asjaomase arvutisüsteemi mitmekesisust ja keerukust ning seda, kas süsteem on kriitilise tähtsusega.

2. Arvutite riist- ja tarkvara sobivust ettenähtud ülesannete täitmiseks tõendatakse asjakohase paigaldust ja käitamist hõlmava kvalifitseerimise teel.

3. Kaubanduslikult kättesaadavat kvalifitseeritud tarkvara ei ole vaja testida samal tasemel kui tarkvara, mis ei ole kaubanduslikult kättesaadav. Kui olemasolevat arvutisüsteemi ei valideeritud paigaldamise ajal, viiakse valideerimine asjakohaste dokumentide olemasolu korral läbi tagantjärele.

4. Arvutisüsteemides rakendatakse kontrollimehhanisme, millega takistatakse volitamata juurdepääsu andmetele ning andmete muutmist ja väljajätmist. Kõik andmete muutmise toimingud registreeritakse kontrolljäljes ja vaadatakse läbi.

5. Peab olemas olema kirjalik kord arvutisüsteemide käitamiseks ja hooldamiseks.

6. Kriitilise tähtsusega andmete käsitsi sisestamise korral kontrollib kande täpsuse üle teine töötaja või süsteem ise.

7. Toimeainete või nende vahesaaduste kvaliteeti või andmete või katsetulemuste usaldusväärsust mõjutada võivad arvutisüsteemidega seotud vahejuhtumid registreeritakse ja neid uuritakse.

8. Arvutisüsteemis muudatuste tegemisel järgitakse muudatuste haldamise korda ning need tuleb ametlikult heaks kiita ja dokumenteerida ning vajaduse korral tuleb neid testida. Kõik arvutisüsteemis tehtud muudatused, sealhulgas süsteemi riist- ja tarkvara ning mis tahes muu kriitilise osa muudatused ja täiustused dokumenteeritakse. Nendest andmetest peab nähtuma, et arvutisüsteem töötab jätkuvalt valideerituna.

9. Andmete püsivat kaotsiminekut põhjustavate arvutisüsteemi rikete ja tõrgete ärahoidmiseks peab olemas olema varusüsteem.

10. Kõikide arvutisüsteemide puhul tagatakse andmekaitse.

11. Andmeid võib peale arvutisüsteemi talletada ka muul viisil.

VI PEATÜKK

DOKUMENTEERIMINE

Artikkel 21

Dokumenteerimissüsteem

1. Luuakse kvaliteedijuhtimissüsteemi eesmärkide saavutamiseks sobiv dokumenteerimissüsteem ning hallatakse seda.

2. Dokumenteerimisssüsteem hõlmab toimeainete ja nende vahesaaduste tootmist käsitlevaid põhjalikke juhiseid ja spetsifikatsioone ning muid kvaliteedijuhtimissüsteemiga seotud dokumente ning sellega tagatakse andmete säilitamine toimingute kohta, mis võivad otseselt või kaudselt mõjutada toimeainete või nende vahesaaduste kvaliteeti. Dokumenteerimissüsteemis määratakse kindlaks iga dokumendi või kirje säilitusaeg.

3. Kõiki partii tootmise, kontrollimise ja turustamise andmeid säilitatakse vähemalt üks aasta alates partii aegumiskuupäevast.

4. Erandina lõikest 3 säilitatakse andmeid toimeainete kohta, mille jaoks on määratud kindlaks kordusanalüüsi kuupäevad, vähemalt kolm aastat pärast seda, kui partii on täies mahus turustatud.

5. Dokumentide sisu peab olema üheselt mõistetav ja ajakohastatud.

6. Dokumente võib säilitada eri vormides ja käesolevas peatükis sätestatud nõuded on kohaldatavad konkreetsest vormist sõltumata. Kui kasutatakse elektroonilisi andmekandjaid, fotosid, videosalvestisi või muid andmetöötlussüsteeme, valideeritakse asjaomased süsteemid esmalt, tagamaks, et need on piisavad andmete nõuetekohaseks säilitamiseks nõutava säilitusaja jooksul.

7. Kui spetsifikatsioonide, juhiste, korra või andmete säilitamiseks kasutatakse selliseid talletamismeetodeid nagu mikrofilmile kandmine või elektrooniline salvestamine, peavad sobivad andmetele juurdepääsu seadmed ja paberkoopiate tegemise võimalused olema hõlpsalt kättesaadavad.

8. Dokumendid ja andmed peavad ettevõttes, kus toimus neis dokumentides ja andmetes kirjeldatud tegevus, olema säilitamisperioodi jooksul hõlpsalt kättesaadavad.

9. Dokumentide ja andmete e-allkirjad peavad olema autenditud ja turvalised.

Artikkel 22

Spetsifikatsioonid

1. Koostatakse ja sätestatakse spetsifikatsioonid järgmise kohta:

a) toorained;

b) vahesaadused;

c) toimeained;

d) märgistamis- ja pakendimaterjalid.

2. Samuti kehtestatakse spetsifikatsioonid kõikide muude materjalide kohta, mida kasutatakse toimeainete ja nende vahesaaduste tootmisel ning mis võivad oluliselt mõjutada toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteeti.

3. Kehtestatakse vastuvõetavuskriteeriumid protsessisiseste kontrollide jaoks ja dokumenteeritakse need.

Artikkel 23

Seadmete puhastamise, hoolduse ja kasutamise andmed

1. Säilitatakse andmeid põhiseadmete kasutamise, puhastamise, desinfitseerimise, steriliseerimise ja hoolduse kohta. Need andmed hõlmavad järgmist:

a) kuupäev ja vajaduse korral kellaaeg;

b) seadme abil töödeldud toode ja iga partii number;

c) puhastus- ja hooldustöid teinud isik.

2. Seadmete puhul, mis on ette nähtud ainult ühe toimeaine või selle vahesaaduse tootmiseks, ei ole eraldi andmete säilitamine nõutav, kui partiisid käideldakse jälgitavas järjestuses.

3. Andmeid põhiseadmete kasutamise, puhastamise, desinfitseerimise, steriliseerimise ja hoolduse kohta võib säilitada partii andmete koosseisus või eraldi.

Artikkel 24

Tooraineid, vahesaadusi ning toimeainete märgistamis- ja pakendimaterjale käsitlevad andmed

1. Säilitatakse piisavalt andmeid, et võimaldada kindlaks teha kõik partiiga seotud varasemad toimingud.

2. Säilitatakse andmeid tootmises kasutatavate materjalide, sealhulgas toorainete, vahesaaduste ning märgistamis- ja pakendimaterjalide iga tarne vastuvõtmise ja partii töötlemise kohta. Need andmed hõlmavad järgmist:

a) tarnitud materjali tootja nimi;

b) toimeainete jaoks kasutatavate toorainete, vahesaaduste ning märgistamis- ja pakendimaterjalide iga partii iga tarne identifitseerimisandmed ja kogus;

c) tarnija nimi;

d) tarnija identifitseerimisnumber;

e) vastuvõtmisel määratud identifitseerimisnumber ja vastuvõtmise kuupäev;

f) kõikide läbi viidud katsete ja kontrollide tulemused ning nende põhjal tehtud järeldused;

g) materjalide kasutamist kajastavad andmed;

h) dokumendid kehtestatud spetsifikatsioonidele vastavuse tagamiseks tehtava toimeainete märgistamis- ja pakendimaterjalide kontrollimise ja läbivaatamise kohta;

i) tagasilükatud tooraineid, vahesaadusi ning toimeainete märgistamis- ja pakendimaterjale käsitlevad lõppotsused.

3. Säilitatakse väljastatud etikettidega võrdlemist võimaldavad näidisetiketid.

Artikkel 25

Tootmise põhijuhised

1. Iga toimeaine ja selle vahesaaduse tootmise põhijuhised koostab, kuupäevastab ja allkirjastab üks isik ning selle kontrollib üle, kuupäevastab ja allkirjastab sõltumatult isik, kes töötab kvaliteediüksuses.

2. Lõikes 1 osutatud tootmise põhijuhistes esitatakse muu hulgas järgmine teave:

a) toodetava toimeaine või selle vahesaaduse nimetus ja asjakohasel juhul vastava identifitseerimisdokumendi viitekood;

b) toorainete ja vahesaaduste täielik loetelu, milles on esitatud mis tahes eriliste kvaliteediomaduste tuvastamiseks piisavalt täpsed nimetused või koodid;

c) täpne teave iga kasutatava tooraine ja vahesaaduse koguse või suhtelise sisalduse kohta, sealhulgas mõõtühik. Kui see kogus ei ole püsivalt kindlaks määratud, lisatakse arvutused iga partii suuruse või vastava toodangu osa kohta. Kui kasutatavate toorainete ja vahesaaduste koguseid põhjendatult muudetakse, lisatakse ka need andmed;

d) tootmiskoht ja peamised kasutatavad tootmisseadmed;

e) üksikasjalikud tootmisjuhised, sealhulgas:

— nõutav toimingute järjestus;

— kasutatavad protsessiparameetrite vahemikud;

— vajaduse korral proovivõtujuhised ja teave protsessisiseste kontrollide kohta koos vastuvõetavuskriteeriumidega;

— vajaduse korral iga üksiku töötlemisetapi ja kogu protsessi lõpuleviimise ajapiirangud;

— asjakohastes töötlemisetappides või asjakohaste ajavahemike jooksul tekkiva saagise eeldatavad vahemikud;

— vajaduse korral erimärkused ja vajalikud ettevaatusabinõud või ristviited nendele;

— juhised toimeaine või selle vahesaaduse ladustamiseks nii, et on tagatud selle kasutuskõlblikkus, sealhulgas vajaduse korral teave märgistamis- ja pakendimaterjalide ning säilitamise eritingimuste ja säilitustähtaegade kohta.

Artikkel 26

Partii tootmise ja kontrolli dokumendid

1. Iga toimeaine ja selle vahesaaduse kohta koostatakse partii tootmisdokumendid. Need partii tootmisdokumendid:

a) sisaldavad iga partii kohta kogu teavet, millele on osutatud lõikes 2;

b) kontrollitakse enne dokumendi väljastamist üle, veendumaks, et tegemist on õige versiooniga ja asjaomaste tootmise põhijuhiste täpse loetava taasesitusega;

c) sisaldavad viidet kasutatavatele tootmise põhijuhistele, kui partii tootmisdokument on koostatud tootmise põhijuhiste mõne eraldi osa põhjal;

d) varustatakse kordumatu partii- või identifitseerimisnumbriga ning kuupäevastatakse ja allkirjastatakse väljaandmise hetkel. Pideva tootmise puhul võib enne lõpliku identifitseerimisnumbri määramist kasutada kordumatu tunnusena tootekoodi koos kuupäeva ja kellaajaga.

2. Partii tootmise ja kontrolli dokumentides esitatakse muu hulgas järgmine teave:

a) tootmise ja kontrolli kuupäevad ja vajaduse korral kellaajad;

b) kasutatud põhiseadmete (nt reaktorite, kuivatite, veskite jms) andmed;

c) iga partii konkreetsed identifitseerimisandmed, sealhulgas tootmisel kasutatud toorainete, vahesaaduste ja mis tahes taastöödeldud materjalide mass või kogus ja partiinumber;

d) salvestatud andmed kriitilise tähtsusega protsessiparameetrite kohta;

e) proovivõtuandmed;

f) tootmistegevuse iga kriitilise tähtsusega etapi puhul selle läbi viinud ja selle üle otsest järelevalvet teinud või seda kontrollinud isikute allkirjad;

g) protsessisiseste ja laborikatsete tulemused;

h) saagis asjakohastes etappides või asjakohaste ajavahemike jooksul;

i) toimeaine või selle vahesaaduse pakendamise ja märgistamise kirjeldus;

j) kaubanduslikult kättesaadavaks tehtava toimeaine või selle vahesaaduse puhul selle tüüpiline etikett;

k) kõik kõrvalekalded rakendatud korrast ja juhistest ning kõik ebatavalised ilmingud, mis võisid mõjutada toimeaine tootmist või testimist, ning andmed selliste juhtumite hindamise ja asjakohasel juhul läbi viidud uurimise kohta või viide sellisele uurimisele, kui seda teavet säilitatakse eraldi;

l) vabastamise eesmärgil tehtud katsete tulemused.

3. Kehtestatakse kirjalik kord, mille alusel uuritakse olulisi rakendatud korrast ja juhistest kõrvale kaldumise juhtumeid ning ebatavalisi ilminguid, mis võisid mõjutada toimeaine tootmist või testimist või tuua kaasa toimeaine või selle vahesaaduse partii mittevastavuse spetsifikatsioonidele. Uurimist laiendatakse ka teistele partiidele, millel võis olla seos asjaomase kõrvalekalde või mittevastavusega.

Artikkel 27

Laborikontrolli dokumendid

1. Iga toimeaine kohta koostatakse laborikontrolli dokumendid. Need laborikontrolli dokumendid sisaldavad kõikidest kehtestatud spetsifikatsioonidele ja standarditele vastavuse tagamiseks tehtud katsetest, sealhulgas uuringutest ja analüüsidest saadud täielikke andmeid, eelkõige järgmist teavet:

a) testimiseks saadud proovide kirjeldus, sealhulgas materjali nimetus või allikas, partii number või muu eristav kood, proovivõtu kuupäev ning vajaduse korral proovi kogus ja kuupäev, mil proov testimiseks vastu võeti;

b) iga kasutatud katsemeetodi kirjeldus või viide sellele;

c) proovi mass või kogus igas katses vastavalt asjaomases meetodis kirjeldatule; andmed võrdlusstandardite, reaktiivide ja standardlahuste valmistamise ja testimise kohta või ristviited nendele;

d) täismahus kõik toorandmed igast katsest koos graafikute, diagrammide ja laboriseadmete abil mõõdetud spektritega ning nõuetekohane identifitseerimisteave, millest nähtub, millist konkreetset materjali ja partiid katses kasutati;

e) andmed kõikide katsega seoses tehtud arvutuste, sealhulgas näiteks mõõtühikute, teisendustegurite ja ekvivalent-tegurite kohta;

f) teave katsetulemuste ja selle kohta, mil määral need on kooskõlas kehtestatud vastuvõetavuskriteeriumidega;

g) iga katse puhul selle läbi viinud isiku allkiri ja katse tegemise kuupäev;

h) teise isiku allkiri koos kuupäevaga, tõendamaks, et algsed andmed on läbi vaadatud, et veenduda nende täpsuses, täielikkuses ja kehtestatud standarditele vastavuses.

2. Ühtlasi sisaldavad laborikontrolli dokumendid täielikke andmeid järgmise kohta:

a) kõik kehtestatud analüüsimeetodi muudatused;

b) laboriseadmete, aparatuuri, mõõteriistade ja salvestusseadmete perioodiline kalibreerimine;

c) kõik toimeainetega tehtud säilivuskatsed;

d) spetsifikatsioonidele mittevastavuste uurimine.

Artikkel 28

Partii tootmise ja laborikontrolli dokumentide läbivaatamine

1. Kehtestatakse kirjalik kord artiklis 26 osutatud partii tootmisdokumentide ja artiklis 27 osutatud laborikontrolli dokumentide läbivaatamiseks ja heakskiitmiseks ning rakendatakse seda eesmärgiga tagada enne toimeaine või selle vahesaaduse partii vabastamist selle vastavus kehtestatud spetsifikatsioonidele.

2. Vähem olulisi protsessietappe käsitlevaid tootmisdokumente ja laborikontrolli dokumente võivad kvaliteediüksuse heaks kiidetud korra alusel läbi vaadata kvalifitseeritud tootmistöötajad või muud üksused.

3. Enne partii vabastamist vaadatakse partii dokumentide läbivaatamise käigus läbi ka kõik kõrvalekaldeid, uurimisi ja spetsifikatsioonidele mittevastavusi käsitlevad aruanded.

4. Kvaliteediüksus võib delegeerida vastutuse vahesaaduste vabastamise eest ja vastavad volitused tootmisüksusele, välja arvatud nende vahesaaduste puhul, mis saadetakse välja ja mille üle tootjal puudub kontroll.

VII PEATÜKK

MATERJALIDE HALDAMINE

Artikkel 29

Materjalide käitlemine

1. Materjalide käitlemine, mis muu hulgas hõlmab vastuvõtmise, identifitseerimise, karantiini, ladustamise, käitlemise, proovivõtu, testimise ja heakskiitmise või tagasilükkamisega seotud aspekte, toimub vastavalt kirjalikule korrale või juhistele ning dokumenteeritakse vastavalt vajadusele.

2. Kvaliteediüksus kiidab toimeaine tootmisel kasutatavate materjalide tarnijad heaks pärast nende sobivuse kontrollimist. Kriitilise tähtsusega materjalide puhul on vaja tarnija kvalifitseerida. Tehtava järelevalve määr peab olema proportsionaalne asjaomasest konkreetsest materjalist tulenevate riskidega.

3. Kõikide materjalide ostmisel järgitakse asjakohaseid spetsifikatsioone.

4. Kui kriitilise materjali tarnija ei ole selle materjali tootja, peab kõnealuse tootja nimi ja aadress olema vahesaaduse või toimeaine tootjale teada.

5. Kriitilise tähtsusega tooraine tarneallika muutusi käsitletakse vastavalt XIII peatükile.

Artikkel 30

Saabuvate materjalide vastuvõtmine ja karantiin

1. Vastuvõtmisel kontrollitakse visuaalselt iga materjalimahuti või mahutite rühma etiketi õigsust, sealhulgas tarnija kasutatava nimetuse ja tootja kasutatava nimetuse vastavust, kui need nimetused on erinevad.

2. Mahutite kahjustusi ja muid materjali kvaliteeti mõjutada võivaid probleeme (nt tõendeid pakendi terviklikkuse või pitseri rikkumise kohta) uuritakse.

3. Saabuvate materjalide suhtes kehtestatakse kohe pärast vastuvõtmist füüsiline või halduslik karantiin seniks, kuni vastutav isik on pärast asjakohastele spetsifikatsioonidele vastavuse kontrollimist andnud loa nende karantiinist vabastamiseks.

4. Enne, kui saabuvad materjalid olemasolevate varudega (nt lahustite või tornhoidlas hoitavate varudega) kokku segatakse, tuleb veenduda, et tegemist on õigete materjalidega, neid vajaduse korral testida ja need vabastada. Peab olema kehtestatud kord, mis võimaldab hoida ära materjalide ekslikku kokkusegamist olemasolevate varudega.

5. Kui pakendamata materjal tarnitakse veomahutis, mis ei ole selleks eraldi ette nähtud, tagatakse, et mahuti ei põhjusta ristsaastumist. Selliseks tagatiseks võib olla üks või mitu järgmistest elementidest:

— puhastustõend;

— mikrolisandite määramise tulemused;

— tarnija audit.

6. Suured säilitusmahutid ja nende juurde kuuluvad kollektorid ning täite- ja tühjendustorud tähistatakse nõuetekohaselt.

7. Igale saabuva materjali mahutile või mahutite rühmale määratakse eristav kood, partiinumber või vastuvõtunumber, mida kasutatakse selle tähistamiseks. Seda numbrit kasutatakse asjaomase partiiga tehtavate toimingute registreerimiseks.

8. Peab olema kehtestatud süsteem iga partii staatuse kindlakstegemiseks vastuvõtmise ja karantiini ajal.

Artikkel 31

Saabuvate materjalide testimine

1. Iga saabuva materjalipartii samasuse kontrollimiseks tehakse vähemalt üks katse. Kui tootja kasutab tarnijate hindamise süsteemi, võib testimise asemel kasutada tarnija analüüsitõendit.

2. Tarnija heakskiitmine hõlmab hindamist (näiteks varasema nõuetele vastavuse kontrollimist), mille tulemusena saadakse piisavalt tõendeid selle kohta, et materjali tootja tarnib järjepidevalt materjali, mis vastab asjaomastele spetsifikatsioonidele.

3. Enne ettevõttesisese testimise vähendamist viiakse läbi vähemalt kolme saabunud materjalipartii täiemahuline analüüs. Seda täiemahulist analüüsi korratakse sobivate ajavahemike järel ja selle tulemusi võrreldakse tarnija analüüsitõendi andmetega.

4. Analüüsitõendi usaldusväärsust kontrollitakse korrapäraste ajavahemike järel.

5. Erandina lõikest 1 ei ole vaja testida abiaineid, ohtlikke või väga mürgiseid tooraineid, muid erimaterjale ega tootja kontrolli all olevasse teise üksusesse viidavaid materjale, kui on olemas tarnija analüüsitõend, millest nähtub, et need materjalid vastavad kehtestatud spetsifikatsioonidele. Selliste materjalide samasust aitavad kindlaks teha mahutite ja etikettide visuaalne kontroll ning partiinumbrite registreerimine. Nende materjalide kohapeal testimise ärajätmine peab olema põhjendatud ja dokumenteeritud.

Artikkel 32

Saabuvatest materjalidest proovide võtmine

1. Proovide võtmise eest vastutavad töötajad läbivad koolituse proovivõtumeetodite ja -seadmete, ristsaastumise riskide, ebastabiilsete või steriilsete ainete puhul rakendatavate ettevaatusabinõude, ootamatute või ebatavaliste olukordade registreerimise vajaduse ning muude proovivõtukorra rakendamisega seotud aspektide kohta.

2. Proovid peavad olema representatiivsed selle materjalipartii suhtes, millest need on võetud. Proovid võetakse vastavalt kirjalikule korrale, milles on kirjeldatud vähemalt järgmist:

a) proovide võtmiseks kasutatavate mahutite arv;

b) millisest mahuti osast proov võetakse;

c) igast mahutist võetava proovi kogus.

3. Proovide võtmiseks kasutatavate mahutite arv ja proovi suurus valitakse lähtuvalt proovivõtukavast, milles võetakse arvesse järgmist:

a) saabuva materjali kriitilisus;

b) materjali varieeruvus;

c) tarnija varasem nõuetele vastavus;

d) analüüsi jaoks vajalik proovi kogus.

4. Proovid võetakse kindlaksmääratud kohtades vastavalt korrale, mille eesmärk on hoida ära proovivõtuks kasutatava materjali ja muude materjalide saastumist.

5. Mahutid, millest proove võetakse, avatakse ettevaatlikult ja suletakse hiljem uuesti. Need mahutid märgistatakse nii, et on selge, et neist on võetud proov.

6. Proovivõtumahutil peab olema etikett, kus on kirjas mahuti sisu, partii number, proovivõtukuupäev ja mahutid, millest proovid on võetud.

Artikkel 33

Materjalide uuesti hindamine

Kõiki materjale hinnatakse uuesti vastavalt vajadusele, et teha kindlaks nende kasutuskõlblikkus (näiteks pärast pikaajalist ladustamist või kokkupuudet soojuse või niiskusega).

VIII PEATÜKK

TOOTMINE JA PROTSESSISISESED KONTROLLID

Artikkel 34

Tootmistegevus

1. Toimeainete või nende vahesaaduste tootmiseks kasutatavaid tooraineid kaalutakse või mõõdetakse sobivates tingimustes, mis ei mõjuta nende kasutuskõlblikkust.

2. Kaalud ja mõõteseadmed peavad kaalumistäpsuse tagamiseks olema sobiva mõõtepiirkonna ja täpsusega.

3. Kui materjal jagatakse hilisema tootmistegevuses kasutamise eesmärgil osadeks, kasutatakse materjali hoidmiseks sobivat mahutit, mis tähistatakse nii, et on olemas järgmine teave:

a) materjali nimetus või kaubaartikli kood;

b) vastuvõtu- või kontrollnumber;

c) uues mahutis oleva materjali mass või kogus;

d) vajaduse korral uuesti hindamise või kordusanalüüsi kuupäev.

4. Kriitilise tähtsusega toiminguid, sealhulgas kriitilise tähtsusega kaalumist, mõõtmist ja osadeks jagamist kontrollitakse või veendutakse nende nõuetekohasuses muul samaväärsel viisil. Tootja tagab, et tema tootmistöötajad kontrollivad enne materjali kasutamist, et tegemist on toodetava toimeaine või selle vahesaaduse partii dokumentides märgitud materjaliga.

5. Tootmisprotsessi kindlaksmääratud etappides võrreldakse tegelikku saagist eeldatava saagisega. Eeldatav saagis koos asjakohase väärtuste vahemikuga määratakse kindlaks varasemate labori-, katsetootmis- või tootmisandmete põhjal. Kriitilise tähtsusega protsessietappidega seotud kõrvalekaldeid saagise suuruses uuritakse, et teha kindlaks nende mõju või võimalik mõju asjaomaste partiide kvaliteedile.

6. Kõik kõrvalekalded saagise suuruses dokumenteeritakse ja nende kohta esitatakse selgitus. Kõiki kriitilise tähtsusega kõrvalekaldeid uuritakse.

7. Peamiste seadmete töötlemisalane staatus märgitakse igale konkreetsele seadmele või esitatakse asjakohastes dokumentides, arvutipõhistes juhtimissüsteemides või muul viisil.

8. Taastöödeldavate või ümbertöötatavate materjalide puhul rakendatakse asjakohast kontrolli, et takistada nende loata kasutamist.

Artikkel 35

Ajalised piirangud

Kui tootmise põhijuhistega on ette nähtud ajalised piirangud, tuleb nendest kinni pidada, et tagada toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteet. Kõrvalekalded ajalistest piirangutest dokumenteeritakse ja neid hinnatakse.

Artikkel 36

Protsessisisesed kontrollid ja protsessisisene proovide võtmine

1. Kehtestatakse kirjalik kord toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteedi varieeruvust põhjustavate töötlemisetappide edenemise jälgimiseks ja nende läbiviimise kontrollimiseks. Protsessisisesed kontrollid ja vastavad vastuvõetavuskriteeriumid määratakse kindlaks arendusetapis kogutud teabe või varasemate andmete põhjal.

2. Kõnealused vastuvõetavuskriteeriumid ning katsete liik ja testimise ulatus võivad sõltuda:

a) toodetava vahesaaduse või toimeaine omadustest;

b) läbi viidavast reaktsioonist või protsessietapist;

c) sellest, mil määral toimeaine või selle vahesaaduse kvaliteet protsessi tulemusena varieerub.

3. Varajastes töötlemisetappides võib olla asjakohane rakendada vähem rangeid protsessisiseseid kontrolle, samas kui hilisemate töötlemisetappide (nt eraldamis- ja puhastamisetapi) puhul võib olla asjakohane kehtestada rangem kontroll.

4. Kriitilise tähtsusega protsessisisesed kontrollid ja protsessi seire, sealhulgas kontrollipunktid ja -meetodid nähakse ette kirjalikult ja kvaliteediüksus peab need heaks kiitma.

5. Protsessisiseseid kontrolle võivad teha tootmisosakonna kvalifitseeritud töötajad. Protsessi võib kohandada ilma kvaliteediüksuse eelneva heakskiiduta, kui kohanduste tegemisel jäädakse kvaliteediüksuse heaks kiidetud kehtestatud piiridesse. Kõik katsed ja tulemused dokumenteeritakse täies mahus partii dokumentide osana.

6. Protsessi kestel materjalidest, vahesaadustest ja toimeainetest proovide võtmise meetodeid kirjeldatakse vastavas kirjalikus korras. See kord peab olema kavandatud nii, et proovide võtmiseks kasutatav materjal ning muud vahesaadused ja toimeained ei saastu. Kehtestatakse kord proovide terviklikkuse tagamiseks pärast nende kogumist.

7. Spetsifikatsioonidele mittevastavusi uuritakse.

8. Erandina lõikest 7 ei ole spetsifikatsioonidele mittevastavusi vaja uurida protsessisiseste katsete puhul, mida tehakse protsessi jälgimise või kohandamise eesmärgil.

Artikkel 37

Vahesaaduste ja toimeainete partiide kokkusegamine

1. Spetsifikatsioonidele mittevastavaid partiisid ei tohi segada kokku teiste partiidega, et saavutada vastavus spetsifikatsioonidele.

2. Iga segusse lisatav partii peab vastama järgmistele nõuetele:

a) selle tootmisel on kasutatud väljakujunenud protsessi ning

b) seda on enne kokkusegamist eraldi testitud ja on leitud, et see vastab asjakohastele spetsifikatsioonidele.

3. Vastuvõetavad segamistoimingud on muu hulgas:

a) väikeste partiide kokkusegamine suurema partii saamiseks;

b) sama vahesaaduse või toimeaine eri partiidest pärit jääkide (nt suhteliselt väikeste eraldatud materjali koguste) kokkusegamine ühe partii saamiseks.

4. Segamisprotsesse kontrollitakse nõuetekohaselt ja need dokumenteeritakse ning vajaduse korral testitakse kokkusegatud partiid eesmärgiga veenduda selle vastavuses kehtestatud spetsifikatsioonidele.

5. Segamisprotsessiga seotud partiidokumendid peavad võimaldama jälgida, millistest konkreetsetest partiidest segu koosneb.

6. Kui toimeaine füüsikalised omadused on kriitilise tähtsusega (nt toimeainete puhul, mis on ette nähtud kasutamiseks suu kaudu manustatavates tahketes ravimites või suspensioonides), tuleb segamistoimingud valideerida, et tõendada koondpartii homogeensust. See valideerimine hõlmab testimist segamisprotsessi tulemusena muutuda võivate kriitilise tähtsusega näitajate (nt osakeste suurusjaotuse, puistetiheduse ja rappetiheduse) suhtes.

7. Kui kokkusegamisel võib olla kahjulik mõju säilivusele, viiakse saadava kokkusegatud partiiga läbi säilivuskatsed.

8. Kokkusegatud partii aegumiskuupäeva või kordusanalüüsi kuupäeva kindlaksmääramisel lähtutakse segus sisalduvate vanimate jääkide või vanima partii tootmiskuupäevast.

Artikkel 38

Saastumise ärahoidmine

1. Materjalijääkide ülekandumine järgnevatesse partiidesse ei tohi põhjustada lagunemissaaduste ega mikroobisaaste ülekandumist, mis võib kahjulikul viisil muuta toimeaine teadaolevat lisandiprofiili.

2. Tootmistoimingud viiakse läbi nii, et toimeaine või selle vahesaadus ei saastu muude materjalidega.

3. Puhastamise järgsel toimeaine käitlemisel rakendatakse ettevaatusabinõusid saastumise ärahoidmiseks.

IX PEATÜKK

PAKENDAMINE JA MÄRGISTAMINE

Artikkel 39

Pakendamise ja märgistamisega seotud üldnõuded

1. Kehtestatakse kirjalik kord, milles kirjeldatakse pakendi- ja märgistamismaterjalide vastuvõtmist, identifitseerimist ja karantiini, neist proovide võtmist ning nende kontrollimist või testimist, vabastamist ja käitlemist.

2. Pakendi- ja märgistamismaterjalid peavad vastama kehtestatud spetsifikatsioonidele. Spetsifikatsioonidele mittevastavad pakendi- ja märgistamismaterjalid lükatakse tagasi, et hoida ära nende kasutamist toimingutes, mille jaoks need ei sobi.

Artikkel 40

Mahutid

1. Mahutid peavad kaitsma toimeaineid ja nende vahesaadusi piisaval määral võimaliku riknemise ja saastumise eest veo ja ladustamise ajal.

2. Mahutid peavad olema puhtad ja kui see on toimeaine või selle vahesaaduse laadist tulenevalt vajalik, siis ka desinfitseeritud, et oleks tagatud nende sobivus ettenähtud otstarbel kasutamiseks. Mahutid ei tohi põhjustada reaktsiooni, ainete lisandumist ega absorptsiooni, mis võiks muuta toimeaine või selle vahesaaduse kvaliteeti nii palju, et see ei jää enam kindlaksmääratud piiridesse.

3. Mahutite korduskasutamisel puhastatakse need dokumenteeritud korra kohaselt ning kõik varasemad etiketid eemaldatakse või muudetakse kõlbmatuks.

Artikkel 41

Etikettide väljastamine ja kontroll

1. Aladele, kus hoitakse etikette, on juurdepääs üksnes volitatud töötajatel.

2. Rakendatakse korda, mis võimaldab võrrelda väljastatud, kasutusele võetud ja tagastatud etikettide koguseid, et teha kindlaks lahknevused märgistatud mahutite arvu ja väljastatud etikettide arvu vahel. Selliseid lahknevusi uuritakse ja kvaliteediüksus peab need uurimised heaks kiitma.

3. Kõik üle jäävad etiketid, millele on kantud partii number või mõni muu partiiga seotud trükk, hävitatakse. Tagastatud etikette hoitakse ja ladustatakse nii, et on tagatud nende nõuetekohane identifitseerimine ja etikette ei ole võimalik segi ajada.

4. Vananenud ja aegunud etiketid hävitatakse ning selline kõrvaldamine registreeritakse.

5. Pakendamistoimingute jaoks ette nähtud etikettide trükkimiseks kasutatavaid trükiseadmeid kontrollitakse eesmärgiga tagada, et kogu trükikiri vastab partii tootmisdokumentides kirjeldatud trükile.

6. Partii jaoks väljastatud trükitud etikette kontrollitakse hoolikalt, et veenduda nende õigsuses ja tagada nende vastavus tootmise põhijuhistes esitatud spetsifikatsioonidele. Selle kontrolli tulemused dokumenteeritakse.

7. Üks trükitud etikett sellisel kujul, nagu seda kasutatakse asjaomase partii jaoks, lisatakse partii tootmisdokumentide hulka.

Artikkel 42

Pakendamis- ja märgistamistoimingud

1. Kehtestatakse dokumenteeritud kord selle tagamiseks, et kasutatakse õigeid pakendimaterjale ja etikette.

2. Rakendatakse asjakohaseid meetmeid, et hoida ära pakendimaterjalide ja etikettide segiajamist. Tagatakse füüsiline või ruumiline eraldatus teiste vahesaaduste või toimeainetega seotud toimingutest.

3. Vahesaaduse või toimeaine mahutitel kasutatavale etiketile märgitakse toote nimetus või identifitseerimiskood ja partii number ning ka säilitustingimused, kui see teave on toimeaine või selle vahesaaduse kvaliteedi tagamiseks kriitilise tähtsusega.

4. Kui vahesaadus või toimeaine kavatsetakse viia tootja kontrolli alt välja, märgitakse etiketile ka tootja nimi ja aadress, sisu kogus, veo eritingimused ja võimalikud õiguslikud erinõuded. Aegumiskuupäevaga vahesaaduse või toimeaine puhul märgitakse aegumiskuupäev nii etiketile kui ka analüüsitõendile. Kordusanalüüsi kuupäevaga vahesaaduse või toimeaine puhul märgitakse kordusanalüüsi kuupäev nii etiketile kui ka analüüsitõendile.

5. Pakendamis- ja märgistamisruume kontrollitakse vahetult enne kasutamist eesmärgiga tagada, et sealt on eemaldatud kõik materjalid, mida ei ole järgneva pakendamistoimingu jaoks vaja. Kõnealune kontroll dokumenteeritakse partii tootmisdokumentides, rajatise logis või muus dokumenteerimissüsteemis.

6. Pakendatud ja märgistatud vahesaadusi ja toimeaineid kontrollitakse, veendumaks, et partiide mahutitel ja pakenditel on õige etikett. Seda kontrolli tehakse pakendamistoimingu osana. Kontrolli tulemused registreeritakse partii tootmisdokumentides või kontrollidokumentides.

7. Tootja kontrolli alt välja veetavad vahesaaduse või toimeaine mahutid pitseeritakse nii, et pitseri rikkumise või puudumise korral saab saaja aru, et mahuti sisu võib olla muudetud.

X PEATÜKK

LADUSTAMINE JA TURUSTAMINE

Artikkel 43

Ladustamistingimused ja ladustamise kord

1. Kõiki toimeainete tootmiseks kasutatavaid materjale ladustatakse ja käideldakse sobivates tingimustes (nt vajaduse korral kindlal reguleeritaval temperatuuril ja kindla õhuniiskuse juures), et tagada nende kvaliteet ning takistada lagunemist, saastumist ja ristsaastumist.

2. Kui ladustamistingimused on materjali omaduste säilitamiseks kriitilise tähtsusega, tuleb neid tingimusi käsitlevaid andmeid säilitada.

3. Papptrumlites, kottides või kastides ladustatavaid materjale hoitakse põrandast kõrgemal ja need paigutatakse vajaduse korral piisavate vahedega, et oleks võimalik teha puhastus- ja kontrollitoiminguid.

4. Materjale ladustatakse sellise ajavahemiku jooksul, mille vältel nende kvaliteet ei halvene. Materjale hallatakse nii, et esimesena kasutatakse vanimat laovaru.

5. Teatavaid sobivas mahutis olevaid materjale võib ladustada välitingimustes, kui identifitseerimisandmetega etiketid püsivad loetavana ning enne avamist ja kasutamist puhastatakse mahutid nõuetekohaselt.

6. Tagasilükatud materjalid tähistatakse ja nende suhtes rakendatakse karantiinisüsteemi alusel kontrolli, mille eesmärk on takistada nende loata kasutamist tootmises.

7. Karantiinis olevate, tagasilükatud, tagastatud ja tagasinõutud materjalide ladustamiseks nähakse ette eraldi alad.

Artikkel 44

Turustamise kord

1. Toimeaineid ja nende vahesaadusi võib kolmandatele isikutele turustada alles pärast seda, kui kvaliteediüksus on need vabastanud.

2. Toimeaineid ja nende vahesaadusi võib karantiinitingimustes viia tootja kontrolli all olevasse teise üksusesse, kui kvaliteediüksus on selleks loa andnud ning kui on olemas asjakohased dokumendid ja rakendatakse asjakohast kontrolli.

3. Toimeaineid ja nende vahesaadusi veetakse nii, et see ei halvenda nende kvaliteeti.

4. Toimeaine või vahesaaduse veo või säilitamise eritingimused esitatakse etiketil.

5. Allhanke korras tellitud tegevuste puhul, millele on osutatud XVI peatükis, tagab tootja (edaspidi „töö tellija“), et töövõtjale (edaspidi „tellimuse täitja“) edastatakse piisavalt teavet allhanke korras toimuva tegevuse läbiviimiseks ning et tellimuse täitja järgib asjakohaseid veo- ja säilitustingimusi.

6. Peab olema kehtestatud süsteem, mille abil saab jälgida vahesaaduse või toimeaine iga partiiga tehtavaid turustamis-toiminguid, et võimaldada selle tagasinõudmist.

XI PEATÜKK

LABORIKONTROLLID

Artikkel 45

Üldised kontrollid

1. Kõik spetsifikatsioonid, proovivõtukavad ja katse-eeskirjad peavad olema teaduslikult põhjendatud ja asjakohased, võimaldamaks tagada, et toorained, vahesaadused, toimeained, etiketid ja pakendimaterjalid vastavad kehtestatud kvaliteedi- ja puhtusstandarditele.

2. Spetsifikatsioonid ja katse-eeskirjad peavad olema kooskõlas müügiloa tingimustega. Peale müügiloa tingimustes esitatud spetsifikatsioonide võib kehtestada täiendavaid spetsifikatsioone.

3. Spetsifikatsioonid, proovivõtukavad ja katse-eeskirjad ning nende muudatused koostab asjakohane organisatsiooniline üksus ning need vaatab läbi ja kiidab heaks kvaliteediüksus.

4. Toimeainete jaoks kehtestatakse tunnustatud standarditele vastavad tootmisprotsessist lähtuvad asjakohased spetsifikatsioonid.

5. Toimeaine spetsifikatsioonid hõlmavad lisandeid (nt orgaanilisi lisandeid, anorgaanilisi lisandeid ja lahustijääke) käsitlevaid nõudeid. Kui toimeaine jaoks on kehtestatud mikrobioloogilise puhtuse spetsifikatsioon, kehtestatakse mikroobide üldarvu ja soovimatute organismide jaoks asjakohased piirnormid meetmete võtmiseks ning järgitakse neid. Kui toimeaine jaoks on kehtestatud endotoksiine käsitlev spetsifikatsioon, kehtestatakse vastavad asjakohased piirnormid ja järgitakse neid.

6. Laborikontrollide tegemist jälgitakse ja need dokumenteeritakse nende tegemise ajal.

7. Kehtestatakse spetsifikatsioonidele mittevastavate tulemuste uurimise ja dokumenteerimise kord. Selle korraga nähakse ette nõue analüüsida asjaomaseid andmeid, hinnata, kas spetsifikatsioonidele mittevastavad tulemused on kriitilise tähtsusega, jaotada parandusmeetmete võtmisega seotud ülesanded ja esitada järeldused. Spetsifikatsioonidele mittevastavate tulemuste saamise järgsel võimalikul kordusproovide võtmisel ja kordusanalüüside tegemisel järgitakse vastavat dokumenteeritud korda.

8. Kehtestatakse reaktiivide ja standardlahuste valmistamise ja märgistamise kord. Määratakse kindlaks asjakohased analüütiliste reaktiivide ja standardlahuste aegumiskuupäevad.

9. Esmased võrdlusstandardid peavad olema ettenähtud viisil kasutamiseks sobivad. Dokumenteeritakse iga esmase võrdlusstandardi allikas. Säilitatakse andmed iga esmase võrdlusstandardi säilitamise ja kasutamise kohta vastavalt tarnija soovitustele.

10. Ametlikult tunnustatud allikast pärit esmaseid võrdlusstandardeid võib kasutada ilma testimata, kui neid säilitatakse tarnija soovitustele vastavates tingimustes.

11. Kui esmane võrdlusstandard ei ole ametlikult tunnustatud allikast kättesaadav, valmistatakse ettevõttesisene esmane võrdlusstandard. Viiakse läbi asjakohased katsed eesmärgiga teha täiel määral kindlaks ettevõttesisese esmase võrdlusstandardi samasus ja puhtus. Kõnealune testimine dokumenteeritakse asjakohaselt.

12. Valmistatakse nõuetekohased teisesed võrdlusstandardid, tehakse kindlaks nende samasus ning neid testitakse, need kiidetakse heaks ja neid säilitatakse. Enne iga teisese võrdlusstandardi partii esmakordset kasutamist võrreldakse seda esmase võrdlusstandardiga, et veenduda selle sobivuses. Iga teisese võrdlusstandardi partii tuleb kirjaliku eeskirja alusel korrapäraselt uuesti kvalifitseerida.

Artikkel 46

Katsed

1. Toimeaine või selle vahesaaduse iga partii puhul tehakse asjakohaste laborikatsetega kindlaks selle vastavus spetsifikatsioonidele.

2. Iga toimeaine jaoks tehakse kindlaks konkreetse kontrollitud tootmisprotsessi tulemusena toodetud tüüpilises partiis esinevate tuvastatud ja tuvastamata lisandite profiil. See lisandiprofiil hõlmab järgmist teavet:

a) lisandi identifitseerimisandmed või mõne kvalitatiivse analüütilise näitaja väärtus (nt retentsiooniaeg);

b) iga tuvastatud lisandi sisaldusvahemik;

c) iga tuvastatud lisandi liigitus (nt anorgaaniline, orgaaniline, lahusti).

3. Erandina lõikest 2 ei ole lisandiprofiil vajalik taimsest või loomsest koest pärit toimeaine puhul.

4. Lisandiprofiili võrreldakse asjakohaste ajavahemike järel müügiloa tingimustes kirjeldatud lisandiprofiiliga või varasemate andmetega, et teha kindlaks toorainete, seadmete tööparameetrite või tootmisprotsessi muutumisest tulenevad muutused toimeaine koostises.

5. Kui vahesaaduse või toimeaine jaoks on kindlaks määratud mikrobioloogilise kvaliteedi näitajad, viiakse läbi asjakohased mikrobioloogilised katsed.

Artikkel 47

Analüüsitõendid

1. Vahesaaduse või toimeaine iga partii kohta väljastatakse taotluse korral analüüsitõend.

2. Analüüsitõend sisaldab vähemalt järgmist:

a) vahesaaduse või toimeaine nimetus ja vajaduse korral selle puhtusaste;

b) partii number;

c) vabastamise kuupäev;

d) aegumiskuupäevaga vahesaaduste ja toimeainete puhul aegumiskuupäev;

e) kordusanalüüsi kuupäevaga vahesaaduste ja toimeainete puhul kordusanalüüsi kuupäev;

f) iga kompendiumis kirjeldatud või kliendi esitatud nõuete kohaselt tehtud katse tulemused, sealhulgas nõuetekohasuse piirnormid ja asjakohasel juhul saadud numbrilised tulemused.

3. Tõendi kuupäevastavad ja allkirjastavad kvaliteediüksuse volitatud töötajad ning see peab sisaldama algse tootja nime, aadressi ja telefoninumbrit.

4. Kui analüüsi on teinud ümberpakendamise või taastöötlemisega tegelev üksus, esitatakse analüüsitõendil asjaomase ümberpakendamise või taastöötlemisega tegeleva üksuse nimi, aadress ja telefoninumber ning viide algse tootja nimele.

5. Kõik ümberpakendamise või taastöötlemisega tegeleva üksuse väljastatavad või nende nimel välja antavad uued tõendid peavad sisaldama analüüsi teinud labori nime, aadressi ja telefoninumbrit. Samuti peavad need sisaldama viidet algse tootja nimele ja aadressile ning partii tõendi originaalile, millest lisatakse koopia.

Artikkel 48

Säilivuse seire püsiprogramm

1. Tootjad rakendavad toimeainete säilivusandmete jälgimiseks säilivuse seire dokumenteeritud püsiprogrammi. Seire tulemusi kasutatakse asjakohaste säilitustingimuste ning kordusanalüüsi kuupäeva või aegumiskuupäeva sobivuse kinnitamiseks.

2. Säilivusuuringute puhul kasutatavad katse-eeskirjad peavad olema asjaomase toimeaine jaoks sobivad ja valideeritud.

3. Säilivusuuringute proove hoitakse mahutites, mis on samasugused kui turustamiseks kasutatavad mahutid.

4. Säilivuse seire püsiprogrammi lisatakse kordusanalüüsi kuupäeva või aegumiskuupäeva sobivuse kinnitamiseks esimesed kolm toodanguna valminud partiid.

5. Erandina lõikest 4 võib kasutada vähem kui kolme partiid, kui varasemate uuringute andmetest nähtub, et toimeaine on eeldatavalt püsiv vähemalt kaks aastat.

6. Pärast kolme esimest toodanguna valminud partiid lisatakse säilivuse seire püsiprogrammi vähemalt üks toodetud toimeaine partii aastas, välja arvatud juhul, kui konkreetsel aastal ei toodeta ühtki partiid või kui teistsuguse sageduse kasutamine on muul viisil põhjendatud.

7. Lühikese säilimisajaga toimeainete puhul tehakse säilivuskatseid sagedamini. Kui olemasolevad andmed võimaldavad kinnitada, et toimeaine säilivus ei vähene, võib kaaluda konkreetsete analüüsikordade ärajätmist.

8. Vajaduse korral viiakse säilivuskatsed toimeainetega läbi vastavalt tingimustele, mis on sätestatud dokumendis „Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products“ ([5]).

Artikkel 49

Aegumiskuupäeva ja kordusanalüüsi kuupäeva määramine

1. Kui vahesaadus kavatsetakse viia tootja kontrolli alt välja ja määratakse kindlaks selle aegumiskuupäev või kordusanalüüsi kuupäev, tehakse kättesaadavaks toetav teave säilivuse kohta (nt avaldatud andmed, katsetulemused).

2. Toimeaine aegumiskuupäev või kordusanalüüsi kuupäev määratakse säilivusuuringutest saadud andmete hindamise põhjal.

3. Toimeaine esialgse aegumiskuupäeva või kordusanalüüsi kuupäeva määramiseks võib kasutada katsetootmispartiisid, kui on täidetud järgmised tingimused:

a) katsetootmispartiide puhul kasutatakse sellist tootmismeetodit ja korda, millega jäljendatakse tootmises kasutatavat lõplikku protsessi;

b) toimeaine kvaliteet vastab toodanguna valmistatava materjali kvaliteedile.

Artikkel 50

Proovide säilitamine

1. Võrdlusproove säilitatakse toimeainepartiide kvaliteedi võimaliku tulevase hindamise eesmärgil, mitte tulevaste säilivuskatsete tegemiseks.

2. Toimeaine iga partii võrdlusproove säilitatakse üks aasta alates partii aegumiskuupäevast või kolm aastat alates partii turustamisest, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

3. Kordusanalüüsi kuupäevaga toimeainete puhul säilitatakse võrdlusproove kolm aastat pärast seda, kui tootja on partii täies mahus turustanud.

4. Võrdlusproovide säilitamiseks kasutatakse sama pakendisüsteemi, mis on kasutusel toimeaine ladustamiseks, või turustamisel kasutatava pakendisüsteemiga samaväärset või sellest suuremat kaitset pakkuvat süsteemi.

5. Säilitatakse piisav kogus toimeainet, et teha vähemalt kaks täiemahulist kompendiumis kirjeldatud analüüsi või vastava farmakopöa monograafia puudumise korral kaks täiemahulist spetsifikatsioonide analüüsi.

([5]) Euroopa Ravimiameti suunis „Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products“ („Säilivust käsitlev suunis: uute veterinaarravimi toimeainete ja veterinaarravimite säilivuskatsed“) (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

XII PEATÜKK

VALIDEERIMINE

Artikkel 51

Valideerimise põhimõtted ja metoodika

1. Tootja kehtestab ja dokumenteerib üldised valideerimispõhimõtted ja valideerimismetoodika, mis muu hulgas hõlmavad tootmisprotsesside, puhastamiskorra, analüüsimeetodite, protsessisiseste kontrollkatsete tegemise korra ja arvutisüsteemide valideerimist ning iga valideerimisetapi kavandamise, läbivaatamise, heakskiitmise ja dokumenteerimise eest vastutavate isikute määramist.

2. Toimeaine kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid ja näitajad määratakse kindlaks arendusetapis või varasemate andmete põhjal ning pannakse paika toimingute korratavuse tagamiseks vajalikud vahemikud, sealhulgas:

a) toodetava toimeaine kriitilise tähtsusega näitajad;

b) protsessiparameetrid, mis võivad mõjutada toimeaine kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajaid;

c) iga kriitilise tähtsusega protsessiparameetri väärtuste vahemik, mida eeldatavalt kasutatakse tavapärase tootmise ja protsessisisese kontrolli ajal.

3. Valideerimine hõlmab toiminguid, mis on toimeaine kvaliteedi ja puhtuse seisukohast kriitilise tähtsusega.

Artikkel 52

Valideerimisdokumendid

1. Koostatakse kirjalik valideerimiseeskiri, milles täpsustatakse, kuidas toimub konkreetse protsessi valideerimine. Selle eeskirja vaatavad läbi ja kinnitavad kvaliteediüksus ja teised selleks määratud üksused.

2. Valideerimiseeskirjas täpsustatakse:

a) protsessi kriitilise tähtsusega etapid ja vastuvõetavuskriteeriumid;

b) tehtava valideerimise liik (nt prospektiivne, samaaegne);

c) protsessi korduste arv.

3. Koostatakse valideerimisaruanne, milles osutatakse valideerimiseeskirjale. Valideerimisaruanne peab sisaldama järgmist:

a) saadud tulemuste kokkuvõte;

b) kõik täheldatud kõrvalekalded valideerimiseeskirjast;

c) märkused ja järeldused punktis b osutatud kõrvalekallete kohta;

d) soovitused muudatuste tegemiseks eesmärgiga kõrvaldada puudused.

4. Kõik kõrvalekalded valideerimiseeskirjast dokumenteeritakse koos asjakohase põhjendusega.

Artikkel 53

Kvalifitseerimine

1. Enne protsessi valideerimise alustamist viiakse läbi kriitilise tähtsusega seadmete ja abisüsteemide asjakohane kvalifitseerimine.

2. Kvalifitseerimiseks võib viia kas eraldi või koos läbi järgmised tegevused:

a) kavandatud lahenduse kvalifitseerimine: selle dokumentaalne tõendamine, et rajatised, seadmed või süsteemid on kavandatud nii, et need on ettenähtud otstarbeks sobivad;

b) paigaldatud lahenduse kvalifitseerimine: selle dokumentaalne tõendamine, et seadmed või süsteemid on paigaldatuna või muudetuna vastavuses heakskiidetud projekti, tootja soovituste ja/või kasutaja nõuetega;

c) toimimise kvalifitseerimine: selle dokumentaalne tõendamine, et seadmed või süsteemid toimivad paigaldatuna või muudetuna ettenähtud viisil kogu eeldatavas töövahemikus;

d) tulemuslikkuse kvalifitseerimine: selle dokumentaalne tõendamine, et seadmed ja abisüsteemid suudavad üksteisega ühendatuna toimida tulemuslikult ja korratavalt vastavuses protsessis kasutatava heakskiidetud meetodi ja spetsifikatsioonidega.

Artikkel 54

Protsesside valideerimine

1. Kõikide toimeainega seotud protsesside puhul kasutatakse prospektiivset valideerimist.

2. Toimeainega seotud protsessi prospektiivne valideerimine viiakse lõpule enne sellest toimeainest toodetud veterinaarravimi turustamist.

3. Erandina lõikest 1 võib läbi viia samaaegse valideerimise järgmistel juhtudel:

a) tootmise kordustsüklite andmed ei ole kättesaadavad, sest on toodetud üksnes piiratud arv toimeaine partiisid;

b) toimeaine partiisid toodetakse harva või

c) toimeaine partiide tootmisel rakendatakse valideeritud protsessi, milles on tehtud muudatusi.

4. Partiid võib enne samaaegse valideerimise lõpuleviimist vabastada ja neid võib kasutada veterinaarravimite tootmisel; seejuures tuginetakse toimeainepartiide põhjalikule seirele ja testimisele.

5. Ühtlasi võib erandina lõikest 1 kasutada tagasiulatuvat valideerimist väljakujunenud protsesside puhul, mille rakendamise ajal ei ole toimunud toorainete, seadmete, süsteemide, ruumide või tootmisprotsessi muudatustest tulenevaid olulisi muutusi toimeaine kvaliteedis. Seda valideerimisviisi võib kasutada juhul, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

a) on tehtud kindlaks kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajad ja protsessiparameetrid;

b) on ette nähtud asjakohased protsessisisesed vastuvõetavuskriteeriumid ja kontrollid;

c) protsesside ja toodete puhul ei ole esinenud olulisi puudusi, mille on tinginud mõni muu põhjus kui töötaja viga või seadme selline rike, mis ei ole seotud seadme sobivusega;

d) olemasoleva toimeaine jaoks on tehtud kindlaks lisandiprofiilid.

6. Tagasiulatuvaks valideerimiseks valitud partiid peavad vastama järgmistele nõuetele:

a) need peavad olema kõikide läbivaatamisperioodi jooksul toodetud partiide, sealhulgas kõikide spetsifikatsioonidele mittevastavate partiide suhtes representatiivsed;

b) neid peab olema piisav arv, et võimaldada tõendada protsessi ühetaolisust.

7. Tagasiulatuval valideerimisel võib testimiseks kasutada säilitusproove.

Artikkel 55

Protsesside valideerimise programm

1. Valideerimiseks kasutatav protsessi korduste arv sõltub protsessi keerukusest ja sellest, kas protsessis tehtav vaatlusalune muudatus on kriitilise tähtsusega.

2. Prospektiivse ja samaaegse valideerimise puhul kasutatakse vähemalt kolme järjestikust edukalt toodetud partiid. Kui protsessi ühetaolisuse tõendamiseks on vaja läbi viia täiendavaid protsessi kordusi (nt keerukate või pikemaajaliste toimeaine tootmise protsesside puhul), kasutatakse suuremat korduste arvu.

3. Tagasiulatuval valideerimisel analüüsitakse protsessi ühetaolisuse hindamiseks kümne kuni kolmekümne järjestikuse partii andmeid.

4. Erandina lõikest 3 võib põhjendatud juhtudel analüüsida tagasiulatuval valideerimisel vähem partiisid.

5. Protsessi valideerimise uuringute käigus kontrollitakse ja jälgitakse kriitilise tähtsusega protsessiparameetreid. Protsessi valideerimisel ei ole vaja vaadelda protsessiparameetreid, mis ei ole seotud kvaliteediga, näiteks energiatarbimise või seadmekasutuse minimeerimiseks reguleeritavaid muutujaid.

6. Protsessi valideerimisega kinnitatakse, et iga toimeaine lisandiprofiil jääb ettenähtud piiridesse. See lisandiprofiil peab olema võrreldav varasemate andmetega või neist parem ning asjakohasel juhul võrreldav protsessi väljatöötamise käigus või kesksetes kliinilistes uuringutes ja toksikoloogilistes uuringutes kasutatud partiide puhul tuvastatud profiiliga või sellest parem.

Artikkel 56

Valideeritud süsteemide korrapärane läbivaatamine

1. Valideeritud süsteemid ja protsessid vaadatakse korrapäraselt läbi.

2. Kui süsteemis või protsessis ei ole tehtud olulisi muudatusi ja kvaliteedikontrolli tulemusena leiab kinnitust, et süsteemi või protsessi abil toodetakse järjepidevalt asjaomastele spetsifikatsioonidele vastavat materjali, ei ole kordusvalideerimine vajalik.

Artikkel 57

Puhastamise valideerimine

1. Puhastamiskord valideeritakse. Puhastamise valideerimine on vajalik olukordades või protsessietappides, kus saastumine või materjalide ülekandumine ohustab toimeaine kvaliteeti kõige enam.

2. Puhastamiskorra valideerimisel lähtutakse seadmete tegelikest kasutusviisidest. Kui samade seadmetega toodetakse eri toimeaineid või vahesaadusi ning seadmete puhastamisel kasutatakse sama protsessi, võib puhastamise valideerimiseks valida ühe representatiivse vahesaaduse või toimeaine. See valik tehakse lähtuvalt järgmisest:

a) vahesaaduse või toimeaine lahustuvus;

b) puhastamise keerukus;

c) jääkide piirnormid, mis on arvutatud toime tugevuse, mürgisuse ja püsivuse alusel.

3. Puhastamise valideerimise eeskirjas kirjeldatakse järgmist:

a) puhastatavad seadmed;

b) toimingud;

c) materjalid;

d) vastuvõetavad puhtusastmed;

e) jälgitavad ja kontrollitavad parameetrid;

f) kohaldatavad analüüsimeetodid;

g) võetavate proovide liik ning nende kogumise ja märgistamise viis.

4. Proove võetakse vastavalt vajadusele tampooniga, loputamise teel või muul meetodil (nt otseekstraheerimise teel), et võimaldada tuvastada nii lahustumatud kui ka lahustuvad jäägid. Kasutatavad proovivõtumeetodid peavad võimaldama puhastamise järgselt seadmete pinnale jäänud jääkide kvantitatiivset mõõtmist.

5. Kasutatakse jääkide või saasteainete tuvastamiseks piisavalt tundlikke valideeritud analüüsimeetodeid. Iga analüüsimeetodi avastamispiir peab olema piisavalt väike, et võimaldada kindlaks teha jäägi või saasteaine esinemine kehtestatud vastuvõetaval tasemel. Määratakse kindlaks meetodiga saavutatav tuvastamismäär. Jääkide piirnormid peavad olema praktikas kohaldatavad, saavutatavad ja kontrollitavad ning põhinema kõige kahjulikumatel jääkidel. Piirnormid võib kehtestada lähtuvalt toimeaine või selle kõige kahjulikuma koostisosa vähimast teadaolevast farmakoloogilisest, toksikoloogilisest või füsioloogilisest toimest.

6. Seadmete puhastamise ja desinfitseerimise katsetes pööratakse tähelepanu mikrobioloogilisele ja endotoksiinidega saastumisele selliste protsesside puhul, kus toimeaines on vaja vähendada mikroobide üldarvu või endotoksiinisisaldust, samuti muude protsesside puhul, kus selline saastumine võib põhjustada probleeme (nt steriilsete toodete valmistamiseks kasutatavate mittesteriilsete toimeainete puhul).

7. Puhastamiskorda jälgitakse pärast valideerimist asjakohaste ajavahemike järel, et tagada selle tulemuslikkus tavapärase tootmise ajal. Seadmete puhtuse jälgimiseks võib võimaluse korral kasutada nii analüüse kui ka visuaalset kontrolli. Visuaalse kontrolli käigus võidakse tuvastada väikesele alale koondunud suurem saaste, mis võib muidu proovivõtu või analüüsimise käigus avastamata jääda.

Artikkel 58

Analüüsimeetodite valideerimine

1. Analüüsimeetodid valideeritakse, välja arvatud juhul, kui kasutatav meetod on lisatud asjakohasesse farmakopöasse või muusse tunnustatud standardisse. Kõikide kasutatavate katsemeetodite sobivust kontrollitakse tegelikes kasutustingimustes ja see verifitseerimine dokumenteeritakse.

2. Analüüsimeetodite valideerimisel järgitakse nõudeid, mis on sätestatud dokumendis „Guideline on validation of analytical procedures: methodology“ ([6]). Analüüsimeetodi valideerimise määr peab vastama analüüsi eesmärgile ja asjaomasele toimeaine tootmise protsessi etapile.

3. Valideeritud analüüsimeetodi mis tahes muudatuse kohta säilitatakse kõik andmed. Need andmed hõlmavad muudatuse tegemise põhjust ja asjakohaseid andmeid selle kontrollimiseks, kas muudatuse järgsed tulemused on sama täpsed ja usaldusväärsed kui kasutuseloleva meetodiga saadud tulemused.

XIII PEATÜKK

MUUDATUSTE HALDAMINE

Artikkel 59

Muudatuste haldamist käsitlevad üldnõuded

1. Kehtestatakse ametlik muudatuste haldamise süsteem, mis võimaldab hinnata kõiki vahesaaduse või toimeaine tootmist ja kontrolli mõjutada võivaid muudatusi.

([6]) Euroopa Ravimiameti suunis „Guideline on validation of analytical procedures: methodology“ („Suunis analüüsimise korra valideerimise kohta: metoodika“) (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Vastavas kirjalikus korras kirjeldatakse toorainete, spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite, ruumide, tugisüsteemide, seadmete (sealhulgas arvutite riist- ja tarkvara), töötlemisetappide ning märgistamis- ja pakendimaterjalidega seotud muudatuste olemust ning nende dokumenteerimist, nõuetekohast läbivaatamist ja heakskiitmist.

3. Kõik hea tootmistavaga seotud muutmisettepanekud koostab, vaatab läbi ja kiidab heaks asjaomane organisatsiooniline üksus ning need vaatab läbi ja kiidab heaks kvaliteediüksus.

4. Hinnatakse kavandatud muudatuste võimalikku mõju toimeainete ja nende vahesaaduste kvaliteedile. Valideeritud protsessis tehtava muudatuse põhjendamiseks vajaliku analüüsimise, valideerimise ja dokumenteerimise määra kindlakstegemist võib hõlbustada vastav liigitamise kord. Muudatused liigitatakse (nt väikesteks ja suurteks) lähtuvalt muudatuse laadist ja ulatusest ning sellest, milline võib olla muudatuse mõju asjaomasele protsessile.

5. Viiakse läbi teaduslik hindamine, et teha kindlaks, millised täiendavad katsed ja valideerimisuuringud on valideeritud protsessi muutmise põhjendamiseks asjakohased.

6. Heakskiidetud muudatuse rakendamisel vaadatakse läbi ja ajakohastatakse kõik muudatusest mõjutatud dokumendid.

7. Pärast muudatuse rakendamist viiakse läbi esimeste muudatuse järgselt toodetud või analüüsitud partiide hindamine.

8. Hinnatakse, kas kriitilise tähtsusega muudatused võivad mõjutada kindlaksmääratud kordusanalüüsi kuupäeva või aegumiskuupäeva. Vajaduse korral lisatakse muudetud protsessi tulemusena saadud toimeaine või selle vahesaaduse proovid kiirendatud säilivusprogrammi ja säilivuse seire püsiprogrammi.

9. Veterinaarravimite tootjaid teavitatakse kehtiva tootmiskorra ja protsessisisese kontrolli korra muudatustest, mis võivad mõjutada veterinaarravimis kasutatava toimeaine kvaliteeti.

XIV PEATÜKK

MATERJALIDE TAGASILÜKKAMINE JA KORDUSKASUTAMINE

Artikkel 60

Tagasilükkamine

Kehtestatud spetsifikatsioonidele mittevastavad toimeained ja nende vahesaadused tähistatakse vastavalt ja pannakse karantiini. Tagasilükatud materjalide lõplik kõrvaldamine registreeritakse.

Artikkel 61

Taastöötlemine

1. Vahesaaduse või toimeaine, sealhulgas standarditele või spetsifikatsioonidele mittevastava aine võib suunata tagasi tootmisprotsessi ning seda võib väljakujunenud tootmisprotsessi osaks oleva kristalliseerimisetapi või mõne muu asjakohase keemilise või füüsikalise töötlemise etapi (nt destilleerimise, filtreerimise, kromatograafia või jahvatamise) kordamise teel taastöödelda. Kui sellist taastöötlemist kasutatakse enamiku partiide puhul, tuleb seda käsitada tavapärase tootmisprotsessi osana.

2. Reageerimata jäänud materjali suunamine tagasi protsessi ja keemilise reaktsiooni kordamine loetakse taastöötlemiseks, välja arvatud juhul, kui see on osa väljakujunenud protsessist. Sellisele taastöötlemisele eelneb hoolikas hindamine selle tagamiseks, et võimalikud tekkivad kõrvalsaadused ja liigselt reageerinud materjalid ei kahjusta toimeaine või selle vahesaaduse kvaliteeti.

Artikkel 62

Ümbertöötamine

1. Kehtestatud standarditele või spetsifikatsioonidele mittevastavaid partiisid ei töötata ümber, kui ei ole välja selgitatud mittevastavuse põhjust.

2. Ümbertöötatud partiisid hinnatakse ja analüüsitakse asjakohaselt, nendega tehakse vajaduse korral säilivuskatsed ning nende andmed dokumenteeritakse, tõendamaks, et ümbertöötatud toode on samaväärse kvaliteediga kui algse protsessi tulemusena saadud toode.

3. Ümbertöötamise korra valideerimiseks võib kasutada samaaegset valideerimist. Kui ümber töötatakse ainult üks partii, võib koostada vastava aruande ja partii võib pärast selle nõuetekohasuse tõendamist vabastada.

4. Nähakse ette kord iga ümbertöötatud partii lisandiprofiili võrdlemiseks väljakujunenud protsessi tulemusena toodetud partiide lisandiprofiiliga. Kui tavapärased analüüsimeetodid on ümbertöötatud partii iseloomustamiseks ebapiisavad, kasutatakse täiendavaid meetodeid.

Artikkel 63

Materjalide ja lahustite taaskasutusse võtmine

1. Reagendid, vahesaadused ja toimeained võib võtta taaskasutusse (nt emalahusest või filtraadist), kui selleks olemas heakskiidetud kord ja taaskasutusse võetavad materjalid vastavad nõutavatele spetsifikatsioonidele.

2. Lahusteid võib samades või erinevates protsessides taaskasutusse võtta tingimusel, et taaskasutusse võtmise toiminguid kontrollitakse ja jälgitakse eesmärgiga tagada, et lahusti vastab enne korduskasutamist või muude heakskiidetud materjalidega segamist vastavatele kehtestatud standarditele.

3. Värskeid ja taaskasutusse võetud lahusteid ja reaktiive võib kokku segada, kui nõuetekohaste katsetega on tõendatud, et need sobivad ettenähtud otstarbel kasutamiseks.

4. Taaskasutusse võetud lahustite, emalahuste ja muude materjalide kasutamine dokumenteeritakse nõuetekohaselt.

Artikkel 64

Tagastamine

1. Tagastatud vahesaadused ja toimeained märgistatakse selgelt sellisena ja pannakse karantiini.

2. Kui tingimused, mida kasutati tagastatud vahesaaduse või toimeaine ladustamiseks või vedamiseks tagastamise eel või ajal, või selleks kasutatud mahutite seisukord on sellised, et tekivad kahtlused aine kvaliteedi suhtes, viiakse vastavalt vajadusele läbi asjaomase tagastatud vahesaaduse või toimeaine taastöötlemine või ümbertöötamine või hävitatakse see.

3. Tagastatud vahesaaduste ja toimeainete üle peetakse komisjoni rakendusmääruse (EL) 2021/1280 ([7]) artikli 21 lõike 4 sätete kohast arvestust.

([7]) Komisjoni 2. augusti 2021. aasta rakendusmäärus (EL) 2021/1280 seoses veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea turustamistava meetmetega vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) 2019/6 (ELT L 279, 3.8.2021, lk 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

XV PEATÜKK

KAEBUSED JA TAGASINÕUDMINE

Artikkel 65

Tootjate kohaldatav kaebusi ja tagasinõudmist käsitlev kord

1. Luuakse süsteem selle tagamiseks, et kõik kvaliteediga seotud suuliselt või kirjalikult esitatud kaebused registreeritakse, neid uuritakse põhjalikult ja rakendatakse asjakohaseid meetmeid, mis hõlmavad vajaduse korral ka toimeainete tagasinõudmist. Töötatakse välja tegevuskord, milles kirjeldatakse meetmeid, mida tuleb võtta kvaliteediga seotud kaebuse saamisel.

2. Andmed kaebuse kohta peavad hõlmama järgmist:

a) kaebuse esitaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;

b) kaebuse edastanud isiku nimi ja asjakohasel juhul tiitel ning tema kontaktandmed;

c) kaebuse sisu, sealhulgas asjaomase toimeaine nimetus ja partii number;

d) kaebuse saamise kuupäev;

e) esmased võetud meetmed koos kuupäevadega ja need meetmed võtnud isiku andmed;

f) järelmeetmed, kui neid on võetud;

g) kaebuse algatajale esitatud vastus koos vastuse saatmise kuupäevaga;

h) lõppotsus asjaomase vahesaaduse või toimeaine partii kohta.

3. Kui partiis tuvastatakse kvaliteediviga või kahtlustatakse selle esinemist, tuleb kaaluda, kas on vaja kontrollida teisi partiisid või asjakohasel juhul teisi tooteid, et teha kindlaks, kas see viga mõjutab ka neid. Uuritakse partiisid, mis võivad sisaldada teatavat osa veaga partiist või koostisosast.

4. Uurimise käigus on esmatähtis tagada asjakohaste riski minimeerimise meetmete võtmine. Kõik vastuvõetud otsused ja meetmed peavad kajastama riskitaset ja need dokumenteeritakse. Jälgitakse rakendatud parandus- ja ennetusmeetmete tulemuslikkust.

5. Kehtestatakse toimeainete tagasinõudmise kord, milles muu hulgas kirjeldatakse, kuidas tuleb tagasinõudmist algatada, keda tuleb tagasinõudmise korral teavitada (muu hulgas asjaomaseid asutusi) ja kuidas tuleb tagasinõutud materjali käidelda.

XVI PEATÜKK

ALLHANKE KORRAS TELLITUD TEGEVUSED

Artikkel 66

Allhanke korras tellitud tegevusi käsitlevad nõuded

1. Toimeainete tootmise või kontrolliga seotud tegevuste tellimine allhanke korras toimub kirjaliku lepingu alusel, milles on selgelt piiritletud iga osalise kohustused.

2. Lepingus sätestatakse järgmised täiendavad tingimused:

a) tellimuse täitja järgib toimeainete head tootmistava;

b) tellimuse täitja võimaldab töö tellijal viia läbi allhanke korras tellitud tegevusega seotud auditeid;

c) kõiki allhanke korras tellitud tegevusega seotud andmeid hoitakse tegevuse toimumise kohas ja need peavad olema hõlpsalt kättesaadavad;

d) tellimuse täitja ei tohi ilma töö tellija kirjaliku loata tellida omakorda allhanke korras ühtki talle lepingu alusel usaldatud tööd;

e) tellimuse täitja ei tohi ilma töö tellija kirjaliku loata muuta protsessi, seadmeid, katsemeetodeid, spetsifikatsioone ega muid lepingus sätestatud nõuete kohaseid tingimusi.

3. Kõik allhanke korras tellitud tootmis- ja kontrollitoimingud peavad olema kooskõlas veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea tootmistavaga. Erilist tähelepanu pööratakse ristsaastumise ärahoidmisele ja jälgitavuse tagamisele.

4. Töö tellija auditeerib tellimuse täitjat, et tagada veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete hea tootmistava järgimine seoses lepingu täitmise kohas tehtavate konkreetsete toimingutega.

XVII PEATÜKK

ÜMBERPAKENDAMISE JA ÜMBERMÄRGISTAMISEGA TEGELEVAD ÜKSUSED

Artikkel 67

Toimeainete ja vahesaaduste jälgitavus

Toimeainete ja nende vahesaaduste ümberpakendamise või ümbermärgistamisega tegelevad üksused tagavad asjaomaste toimeainete ja vahesaaduste täieliku jälgitavuse, säilitades nende kohta andmeid vastavalt veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete head turustamistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2021/1280 artikli 13 lõikele 3.

Artikkel 68

Kvaliteedijuhtimine

1. Toimeainete ja nende vahesaaduste ümberpakendamisel, ümbermärgistamisel ja ladustamisel rakendatakse asjakohast hea tootmistava kohast kontrolli, et hoida ära segiajamist ning toimeaine või vahesaaduse identifitseerimisandmete kadu ja puhtuse vähenemist.

2. Ümberpakendamine viiakse saastumise ja ristsaastumise ärahoidmiseks läbi sobivates keskkonnatingimustes.

Artikkel 69

Säilivusuuringud

Kui toimeaine või vahesaadus pakendatakse ümber mahutisse, mis on teist liiki kui asjaomase toimeaine või vahesaaduse tootja kasutatav algne mahuti, viiakse määratud aegumiskuupäeva või kordusanalüüsi kuupäeva sobivuse põhjendamiseks läbi säilivusuuringud.

Artikkel 70

Teabe edastamine

Ümberpakendamise ja ümbermärgistamisega tegelevad üksused:

a) edastavad kooskõlas veterinaarravimite lähtematerjalina kasutatavate toimeainete head turustamistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2021/1280 artikliga 19 asjakohase teabe oma klientidele ja pädevatele asutustele;

b) tagavad analüüsitõendite puhul vastavuse artiklile 47.

XVIII PEATÜKK

RAKUKULTUURI ABIL VÕI KÄÄRITAMISE TEEL TOODETAVAID TOIMEAINEID KÄSITLEVAD ERINÕUDED

Artikkel 71

Üldsätted

1. Käesolevat peatükki kohaldatakse selliste toimeainete ja nende vahesaaduste suhtes, mille tootmiseks kasutatakse looduslikult leiduvatel või rekombinantsetel organismidel põhinevat rakukultuuri või kääritamist.

2. Käesolevat peatükki kohaldatakse toimingute suhtes, mida tehakse alates hetkest, mil rakupangast võetakse viaal, et kasutada seda toimeaine või selle vahesaaduse tootmiseks.

3. Rakukultuuri abil või kääritamise teel toodetava toimeaine või vahesaaduse puhul võib sõltuvalt selle allikast, saamismeetodist ja kavandatud kasutusviisist olla vajalik biokoormuse, viirustega saastumise ja endotoksiinisisalduse kontrollimine tootmise ajal ning protsessi jälgimine asjakohastes etappides.

4. Saastumisriski minimeerimiseks kasutatakse asjakohaseid seadmeid ja tehakse keskkonnakontrolli. Keskkonna-kvaliteedi nõuetekohasuse kriteeriumid ja seire sagedus sõltuvad konkreetsest tootmisetapist ja tootmistingimustest (avatud, suletud või eraldatud süsteemid).

5. Protsessisiseste kontrollide puhul võetakse arvesse järgmist:

a) tööks kasutatava rakupanga säilitamine, kui see on asjakohane;

b) kultuuri nõuetekohane inokuleerimine ja kasvatamine;

c) kriitilise tähtsusega tööparameetrite kontrollimine kääritamise või rakukultuuri kasvatamise ajal;

d) rakkude kasvu, eluvõimelisuse (enamiku rakukultuuriprotsesside puhul) ja asjakohasel juhul tootlikkuse jälgimine protsessi vältel;

e) kogumise ja puhastamise kord, mis hõlmab rakkude, rakujääkide ja söötme koostisosade eemaldamist ning samal ajal toimeaine või selle vahesaaduse kaitsmist saastumise (eelkõige mikrobioloogilise saastumise) ja kvaliteedi halvenemise eest;

f) biokoormuse ja vajaduse korral endotoksiinisisalduse seire asjakohastes tootmisetappides;

g) asjakohasel juhul viirusohutusega seotud küsimused, mida on kirjeldatud inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) suunises Q5A ([8]).

6. Vajaduse korral tõendatakse, et söötme koostisosad, peremeesrakkude valgud, muud protsessiga seotud lisandid, tootega seotud lisandid ning saasteained on eemaldatud.

Artikkel 72

Rakupankade säilitamine ja arvestuse pidamine

1. Rakupankadele pääsevad ligi üksnes volitatud töötajad.

2. Rakupankasid säilitatakse tingimustes, mis on kavandatud rakkude eluvõimelisuse säilitamiseks ja saastumise ärahoidmiseks. Võetakse arvesse ICH rahvusvahelist suunist Q5A.

3. Rakupangast võetud viaalide kasutamise ja rakupankade säilitustingimuste andmed säilitatakse.

4. Vajaduse korral jälgitakse rakupankasid korrapäraselt, et veenduda nende kasutuskõlblikkuses.

([8]) ICH suunis Q5A „Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin“ („Suunis inimese või looma rakuliini abil saadud biotehnoloogiatoodete viirusohutuse hindamise kohta“).

Artikkel 73

Kääritamine ja rakukultuuri kasvatamine

1. Kui rakusubstraate, söötmeid, puhveraineid ja gaase on vaja lisada aseptiliselt, kasutatakse võimaluse korral suletud või eraldatud süsteeme. Kui algsel inokuleerimisel või järgneval üleviimisel või ainete (söötme, puhvri) lisamisel kasutatakse avatud nõusid, rakendatakse saastumisriski minimeerimiseks vastavat kontrolli ja korda.

2. Kui toimeaine kvaliteeti võib mõjutada mikrobioloogiline saastumine, viiakse avatud nõudega tehtavad toimingud läbi bioohutuskapis või samalaadses kontrollitavas keskkonnas.

3. Töötajad peavad kandma nõuetekohaseid rõivaid ja rakendama kultuuride käitlemisel eriettevaatusabinõusid.

4. Kehtestatud korrale vastavuse tagamiseks jälgitakse kriitilise tähtsusega tööparameetreid (nt temperatuuri, pH-d, loksutamiskiirust, gaaside lisamist, rõhku). Samuti jälgitakse rakkude kasvu, eluvõimelisust (enamiku rakukultuuri-protsesside puhul) ja asjakohasel juhul tootlikkust. Kriitilise tähtsusega parameetrid on protsessiti erinevad ning klassikalise kääritamise puhul ei pruugi teatavate parameetrite (nt rakkude eluvõimelisuse) jälgimine olla vajalik.

5. Rakukultuuriseadmed puhastatakse ja steriliseeritakse pärast kasutamist. Kääritamisseadmed puhastatakse ja desinfitseeritakse või steriliseeritakse vastavalt vajadusele.

6. Söötmed steriliseeritakse enne kasutamist, kui see on asjakohane, et tagada toimeaine kvaliteet.

7. Peab olema kehtestatud asjakohane kord saastumise tuvastamiseks ja võetavate meetmete kindlaksmääramiseks. See kord peab hõlmama juhiseid selle kohta, kuidas teha kindlaks saastumise mõju tootele, puhastada seadmed saastest ja taastada nende seisund sellisena, et neid saaks kasutada järgnevate partiide tootmiseks. Kääritamisprotsessi käigus avastatud võõrorganismid tuleb vastavalt vajadusele kindlaks teha ning vajaduse korral tuleb hinnata nende esinemise mõju toote kvaliteedile. Selle hindamise tulemusi võetakse arvesse toodetud materjali kõrvaldamisel.

8. Saastumisjuhtumeid käsitlevaid andmeid säilitatakse.

9. Samade seadmete kasutamisel mitme eri toote jaoks tuleb lähtuda riskihinnangust ja sel juhul võib olla tarvis teha vastavalt vajadusele järjestiktootmise tsüklite vahelise puhastamise järgselt lisakatseid ristsaastumise riski ärahoidmiseks.

Artikkel 74

Kogumine, eraldamine ja puhastamine

1. Kogumisetapid rakkude või rakuosade eemaldamiseks või lagundamisjärgseks rakuosade kogumiseks viiakse läbi selliste seadmetega ja sellistel aladel, mis on kavandatud nii, et saastumisrisk on minimeeritud.

2. Kogumise ja puhastamise kord, mida rakendatakse tootmiseks kasutatava organismi, rakujääkide ja söötme koostisosade eemaldamiseks või inaktiveerimiseks (ning samal ajal lagunemise, saastumise ja kvaliteedikao minimeerimiseks), peab olema piisav selleks, et tagada saadava vahesaaduse või toimeaine ühtlane kvaliteet.

3. Kõik seadmed tuleb pärast kasutamist nõuetekohaselt puhastada ja vajaduse korral desinfitseerida. Kui see ei ohusta vahesaaduse või toimeaine kvaliteeti, võib toota mitu järjestikust partiid ilma vahepealse puhastamiseta.

4. Avatud süsteemide kasutamisel toimub puhastamine toote kvaliteedi tagamiseks sobivates keskkonnatingimustes.

5. Kui seadmeid soovitakse kasutada mitme toote tootmiseks, võib olla asjakohane rakendada lisameetmeid, näiteks kasutada kromatograafias eraldi täidiseid või teha lisaanalüüse. Nende meetodite kasutuselevõtmisel tuginetakse riskihindamisele.

Artikkel 75

Viiruste eemaldamise ja inaktiveerimise etapid

1. Viiruste eemaldamise ja inaktiveerimise etappide läbiviimisel järgitakse nende etappide jaoks valideeritud parameetreid.

2. Rakendatakse asjakohaseid ettevaatusabinõusid, et hoida viiruste eemaldamisele ja inaktiveerimisele järgnevates etappides ära võimalikku saastumist viiruste eemaldamisele ja inaktiveerimisele eelnevatest etappidest pärit viirustega. Avatud keskkonnas töötlemine toimub aladel, mis on muude töötlemistoimingute aladest eraldatud ja millel on eraldi õhukäitlusseade.

3. Eri puhastusetappides ei kasutata tavaliselt samu seadmeid. Kui seda siiski tehakse, tuleb seadmed enne uuesti kasutamist nõuetekohaselt puhastada ja desinfitseerida.

4. Rakendatakse asjakohaseid ettevaatusabinõusid, et hoida ära viiruste võimalikku ülekandumist eelnevatest etappidest (nt seadmete või keskkonna kaudu).

XIX PEATÜKK

GAASILISI TOIMEAINEID KÄSITLEVAD ERINÕUDED

Artikkel 76

Gaasilised toimeained

1. Pideva protsessina toimuva gaasiliste toimeainete tootmise (nt õhust eraldamise) puhul tehakse pidevat kvaliteediseiret. Selle seire tulemusi säilitatakse viisil, mis võimaldab hinnata suundumusi.

2. Külmutusgaasi ja veeldatud gaasi ülekandmisel ja tarnimisel ning balloonide ja teisaldatavate külmutusmahutite täitmisel ja märgistamisel järgitakse veterinaarravimite head tootmistava käsitleva rakendusmääruse (EL) 2025/2091 III lisa punktides V.6.1 ja V.6.2 sätestatud nõudeid.

XX PEATÜKK

LÕPPSÄTTED

Artikkel 77

Jõustumine ja kohaldamine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 16. juulist 2026.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 17. oktoober 2025

Komisjoni nimel
president
Ursula VON DER LEYEN

LISA

Toimeainete tootmise alguspunkt

Punkt, kus toimeaine lähtematerjal tavaliselt tootmisprotsessis kasutusele võetakse, on esitatud järgmises tabelis.

Tootmise liik	Toimeaine tootmise etapid				
Keemilise sünteesi teel tootmine	Toimeaine lähtematerjali tootmine	Toimeaine lähtematerjali kasutuselevõtmine protsessis	Vahesaadus(t)e tootmine	Eraldamine ja puhastamine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Loomset päritolu toimeaine tootmine	Elundi, vedeliku või koe kogumine	Tükeldamine, segamine ja/või esmane töötlemine	Toimeaine lähtematerjali kasutuselevõtmine protsessis	Eraldamine ja puhastamine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Taimedest ekstraheeritud toimeaine tootmine	Taimede korjamine	Tükeldamine ja esmase ekstraheerimise etapp või etapid	Toimeaine lähtematerjali kasutuselevõtmine protsessis	Eraldamine ja puhastamine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Taimeekstraktide kasutamine toimeainena	Taimede korjamine	Tükeldamine ja esmase ekstraheerimise etapp või etapid		Täiendav ekstraheerimine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Peenestatud või pulbristatud ürtidest koosneva toimeaine tootmine	Taimede korjamine ja/või kasvatamine ja saagi koristamine	Tükeldamine/peenestamine			Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Biotehnoloogia: kääritamine / rakukultuuri kasutamine	Lähterakupanga ja töörakupanga loomine	Töörakupanga säilitamine	Kääritamine ja/või rakukultuuri kasvatamine	Eraldamine ja puhastamine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine
Klassikaline kääritamine toimeaine tootmiseks	Rakupanga loomine	Rakupanga säilitamine	Rakkude kasutuselevõtmine kääritamisel	Eraldamine ja puhastamine	Füüsiline töötlemine ja pakendamine

Käesoleva määruse kohaldamisalasse kuuluvad toimeaine tootmise etapid on tähistatud halliga.