2025/2154

27.10.2025.

PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2025/2154

od 17. listopada 2025.

o utvrđivanju dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima u skladu s Uredbom (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarskim lijekovima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ ([1]), a posebno njezin članak 93. stavak 2.,

budući da:

(1) U skladu s Uredbom (EU) 2019/6, veterinarski lijekovi proizvedeni u Uniji, uključujući veterinarske lijekove namijenjene za izvoz i veterinarske lijekove uvezene u Uniju, moraju se proizvoditi u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i kao ishodišne materijale sadržavati samo djelatne tvari koje su proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari.

(2) Komisija treba donijeti dobru proizvođačku praksu za djelatne tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima („djelatne tvari") koja će se primjenjivati u Uniji. Dobre proizvođačke prakse koje se primjenjuju u Uniji trebale bi i dalje biti usklađene s relevantnim međunarodnim standardima.

(3) Usklađenost sa zahtjevima za dobru proizvođačku praksu za djelatne tvari koji se primjenjuju u Uniji trebali bi osigurati proizvođači djelatnih tvari („proizvođači"). Kako se ne bi ograničavao razvoj novih koncepata ili novih tehnologija, proizvođačima djelatnih tvari trebalo bi dopustiti da primjenjuju pristupe drukčije od onih utvrđenih u ovoj Uredbi samo ako mogu dokazati da se alternativnim pristupom mogu ispuniti isti ciljevi te da je zajamčena kakvoća i čistoća djelatnih tvari.

(4) Proizvodnja sterilnih djelatnih tvari povezana je sa specifičnim rizicima koje bi trebalo uzeti u obzir kako bi se zajamčila kakvoća takvih djelatnih tvari. U tu svrhu, sterilizacija i aseptična obrada sterilnih djelatnih tvari trebala bi se provoditi u skladu sa zahtjevima iz Priloga I. Provedbenoj uredbi Komisije (EU) 2025/2091 ([2]) o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove.

(5) Proizvodnja djelatnih tvari biološkog podrijetla ima određene specifičnosti koje bi trebalo uzeti u obzir kako bi se zajamčila kakvoća takvih djelatnih tvari. U tu bi svrhu trebalo primjenjivati zahtjeve iz Priloga II. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove, ako je relevantno.

(6) Proizvodnja djelatnih tvari biljnog podrijetla ima određene specifičnosti koje bi trebalo uzeti u obzir kako bi se zajamčila kakvoća takvih djelatnih tvari. U tu bi svrhu trebalo primjenjivati zahtjeve iz Priloga III. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove, ako je relevantno.

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

([2]) Provedbena uredba Komisije (EU) 2025/2091 od 17. listopada 2025. o utvrđivanju dobre proizvođačke prakse za veterinarske lijekove u skladu s Uredbom (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L, 2025/2091, 27.10.2025., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Djelatne tvari koje se koriste u veterinarskim lijekovima koji se primjenjuju kao paraziticidi za ciljanu vrstu pčele i djelatne tvari koje se koriste u veterinarskim lijekovima koji se primjenjuju kao ektoparaziticidi za vanjsku primjenu često se proizvode za upotrebu u drugim vrstama proizvoda, a količina potrebna za proizvodnju veterinarskih lijekova premala je da bi bila ekonomski isplativa. Kako bi se osigurala dostupnost paraziticidnih veterinarskih lijekova za pčele i ektoparaziticidnih veterinarskih lijekova, ova se Uredba ne bi trebala primjenjivati na proizvodnju tih djelatnih tvari. Međutim, proces proizvodnje tih tvari trebao bi biti prikladan kako bi se zajamčila kakvoća i čistoća djelatnih tvari. Osim toga, trebalo bi poštovati specifikacije koje je utvrdio proizvođač veterinarskog lijeka.

(8) Ako postoji kontinuirani proces od nabave ili izolacije djelatne tvari iz biološkog izvora do proizvodnje gotovog proizvoda, kao u slučaju veterinarskih lijekova koji se sastoje od stanica, virusnih cjepiva ili faga, cjelokupni proizvodni proces podliježe Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove te se stoga na njih ne bi trebala primjenjivati ova Uredba.

(9) Ako postoji kontinuirani proces od proizvodnje djelatne tvari plina do proizvodnje gotovog proizvoda, cjelokupni proizvodni proces podliježe Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove te se stoga na njih ne bi trebala primjenjivati ova Uredba.

(10) Proizvođači bi trebali osigurati identifikaciju, cjelovitost, sljedivost i dosljednu kakvoću djelatnih tvari tijekom njihove proizvodnje. Kako bi postigli taj cilj, proizvođači bi trebali provoditi sveobuhvatan sustav upravljanja kakvoćom.

(11) Provjerama kakvoće proizvoda proizvođači bi trebali provjeriti dosljednost postojećih procesa, prikladnost važećih specifikacija, otkriti trendove i identificirati poboljšanja proizvoda i procesa. Prema potrebi, na temelju rezultata takvih provjera trebalo bi provesti korektivne ili preventivne mjere.

(12) Kako bi se osiguralo da djelatne tvari udovoljavaju propisanim standardima kakvoće i da su u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet i dobrom proizvođačkom praksom, proizvođači bi trebali obavljati redovite samoinspekcije.

(13) Kako bi se zajamčila kakvoća djelatnih tvari, proizvođači bi trebali imati prikladan broj stručnog osoblja s jasno utvrđenim odgovornostima. Osoblju bi trebalo pružiti početnu i trajnu izobrazbu relevantnu za zadatke koji su mu dodijeljeni.

(14) Tijekom proizvodnog procesa u svakom trenutku trebali bi se primjenjivati odgovarajući higijenski standardi.

(15) Kako bi se zajamčila kakvoća djelatnih tvari, proizvođači bi trebali imati prikladne prostore i opremu za proizvodnju i kontrolu djelatnih tvari te prikladne prostore za skladištenje materijala i proizvoda. Takve prostore i opremu trebalo bi adekvatno održavati. Kvalifikaciju i validaciju prostora i opreme, uključujući pomoćne i druge sustave koji se koriste u proizvodnji djelatnih tvari, trebalo bi utvrditi kao osnovni zahtjev dobre proizvođačke prakse.

(16) Kako bi se osiguralo da upotreba računalnih sustava ne povećava rizike za kakvoću djelatnih tvari, trebalo bi utvrditi određene zahtjeve za upotrebu takvih sustava.

(17) Trebalo bi uspostaviti sveobuhvatan dokumentacijski sustav kao ključan dio sustava upravljanja kakvoćom. Dokumentacijski sustav trebao bi omogućiti utvrđivanje odgovarajućih uputa i specifikacija, uključujući relevantne kontrole i postupke praćenja, kako bi se zajamčila kakvoća djelatnih tvari. Osim toga, dokumentacijski sustav trebao bi omogućiti da se sve aktivnosti koje izravno ili neizravno mogu utjecati na kakvoću djelatnih tvari evidentiraju te da cjelovitost podataka bude očuvana tijekom čitavog trajanja relevantnog razdoblja čuvanja.

(18) Trebalo bi utvrditi zahtjeve za rukovanje materijalima i proizvodima, kvalifikaciju dobavljača, sprečavanje unakrsne kontaminacije i operacije pakiranja.

(19) Trebalo bi provoditi proizvodne i procesne kontrole kako bi se zajamčila kakvoća djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda.

(20) Trebalo bi provoditi postupke laboratorijske kontrole kako bi se osiguralo da se materijali ne puštaju u upotrebu ni proizvodi u opskrbu dok se ne provjeri njihova kakvoća. Laboratorijska kontrola trebala bi obuhvaćati uzorkovanje, specifikacije i ispitivanje te organizacijske mjere i postupke dokumentiranja i puštanja.

(21) Ispravno uzorkovanje ključno je za osiguravanje kakvoće proizvedenih proizvoda. Referentni uzorci trebali bi se čuvati za evidenciju o seriji djelatne tvari te radi procjene u slučaju istraga u pogledu kakvoće.

(22) Kako bi se osiguralo da se problemi u kakvoći brzo identificiraju i riješe, proizvođači bi trebali uspostaviti sustav za evidentiranje sumnji na neispravnosti u kakvoći i reklamacija u vezi s kakvoćom. Osim toga, trebalo bi utvrditi postupke za postupanje s povlačenjima iz prometa.

(23) Kako bi se osiguralo da povjeravanje vanjskim izvršiteljima aktivnosti povezanih s proizvodnjom i kontrolom djelatnih tvari ne povećava rizike za kakvoću djelatnih tvari, trebalo bi utvrditi određene zahtjeve. Posebice, povjeravanje aktivnosti vanjskim izvršiteljima trebalo bi utvrditi u pisanom obliku te bi trebalo jasno definirati odgovornosti svake stranke.

(24) Pri proizvodnji određenih vrsta djelatnih tvari u obzir se moraju uzeti posebni zahtjevi. Pri proizvodnji djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda proizvedenih iz stanične kulture ili fermentacijom te pri proizvodnji djelatnih tvari plinova trebali bi se primjenjivati dodatni zahtjevi. Stoga je za te proizvode potrebno utvrditi određene prilagodbe zahtjeva dobre proizvođačke prakse ili, prema potrebi, utvrditi dodatne zahtjeve.

(25) Iako su zahtjevi dobre proizvođačke prakse koji su utvrđeni u ovoj Uredbi i dalje usklađeni sa zahtjevima koji se primjenjuju na temelju Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([3]), nadležnim tijelima i relevantnim dionicima trebalo bi ostaviti vremena da se upoznaju s odredbama ove Uredbe. U skladu s tim, trebalo bi odgoditi početak njezine primjene.

(26) Mjere predviđene u ovoj Uredbi u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za veterinarske lijekove,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

POGLAVLJE I.

OPĆE ODREDBE

Članak 1.

Predmet i područje primjene

1. U ovoj se Uredbi utvrđuju zahtjevi za dobru proizvođačku praksu za djelatne tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima („djelatne tvari”).

2. Ova se Uredba primjenjuje na proizvodnju sterilnih djelatnih tvari samo do trenutka neposredno prije nego što djelatna tvar postane sterilna. Sterilizacija i aseptična obrada provodi se u skladu sa zahtjevima iz Priloga I. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove.

([3]) Direktiva 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima (SL L 311, 28.11.2001., str. 1., ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Proizvodnja bioloških djelatnih tvari mora udovoljavati dodatnim zahtjevima iz Priloga II. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove, uz iznimku djelatnih tvari iz stavka 7.

4. Proizvodnja biljnih djelatnih tvari podliježe dodatnim zahtjevima iz Priloga III. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove.

5. Ova Uredba, osim poglavlja XVII., primjenjuje se na proizvođače djelatnih tvari osim tvari iz stavka 7. ovog članka.

6. Poglavlje XVII. primjenjuje se na subjekte koji obavljaju aktivnosti prepakiravanja ili ponovnog označivanja djelatnih tvari osim tvari iz stavka 7. ovog članka.

7. Ova se Uredba ne primjenjuje na sljedeće djelatne tvari:

(a) djelatne tvari za upotrebu u paraziticidnim veterinarskim lijekovima za ciljanu vrstu pčele;

(b) djelatne tvari za upotrebu u ektoparaziticidnim veterinarskim lijekovima za vanjsku primjenu na životinjama;

(c) biološke djelatne tvari ako postoji kontinuirani proces od nabave ili izolacije djelatne tvari iz biološkog izvora do proizvodnje gotovog proizvoda;

(d) plinove ako se provodi kontinuirana proizvodnja i nije moguće međuskladištenje plina između proizvodnje djelatne tvari i proizvodnje veterinarskog lijeka.

8. Poglavlje VII. ne primjenjuje se na proizvodnju djelatnih tvari plinova koja se provodi odvajanjem zraka.

9. Članci 48. i 49. ne primjenjuju se na proizvodnju djelatnih tvari plinova kod kojih su početne studije stabilnosti zamijenjene bibliografskim podacima.

10. Članak 50. ne primjenjuje se na proizvodnju djelatnih tvari plinova, osim ako je drukčije utvrđeno.

11. Ispunjavanjem zahtjeva utvrđenih u ovoj Uredbi dokazuje se usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom, međutim, proizvođač djelatnih tvari („proizvođač”) može primjenjivati i alternativne pristupe za zahtjeve iz ove Uredbe ako je valjano dokazano da se alternativnim pristupom mogu ostvariti isti ciljevi te da je zajamčena kakvoća i čistoća djelatne tvari.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „potpis” znači potpis osobe koja je obavila određenu radnju ili pregled. Potpis može biti u obliku inicijala, vlastoručnog potpisa punim imenom i prezimenom, osobnog pečata ili naprednog elektroničkog potpisa kako je definiran člankom 3. točkom 11. Uredbe (EU) br. 910/2014 Europskog parlamenta i Vijeća ([4]);

2. „upravljanje rizikom u kakvoći” znači sustavni postupak, koji se primjenjuje proaktivno i retroaktivno, za ocjenjivanje, kontrolu, priopćavanje i preispitivanje rizikâ za kakvoću djelatne tvari;

3. „međuproizvod” znači materijal proizveden tijekom faza obrade djelatne tvari, koji se podvrgava daljnjoj molekularnoj promjeni ili pročišćavanju prije nego što postane djelatna tvar;

([4]) Uredba (EU) br. 910/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. srpnja 2014. o elektroničkoj identifikaciji i uslugama povjerenja za elektroničke transakcije na unutarnjem tržištu i stavljanju izvan snage Direktive 1999/93/EZ (SL L 257, 28.8.2014., str. 73., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4. „kvalifikacija” znači postupak dokazivanja da su subjekti, prostori, oprema, pomoćni i drugi sustavi ili materijali prikladni za predviđenu zadaću i mogu proizvesti očekivane rezultate;

5. „procesne kontrole” znači provjere koje se provode tijekom proizvodnje radi praćenja i, prema potrebi, prilagodbe procesa kako bi se zajamčilo da su međuproizvod ili djelatna tvar u skladu s propisanim specifikacijama;

6. „validacija” znači postupak dokazivanja da su metoda ili proces prikladni za predviđenu namjenu;

7. „serija” znači definirana količina materijala ili proizvoda koji se podvrgavaju istom postupku ili postupcima tako da se može smatrati da je homogena. U slučaju kontinuirane proizvodnje serija odgovara definiranom dijelu proizvodnje koji se odlikuje očekivanom homogenošću;

8. „sirovina” znači ishodišni materijali, reagensi i otapala namijenjeni za upotrebu u proizvodnji međuproizvoda ili djelatnih tvari;

9. „prostor” znači zona. Skup prostorija unutar zgrade koje su povezane s proizvodnjom jednog ili više proizvoda i imaju zajedničku centralnu jedinicu za pripremu zraka smatra se jednim prostorom;

10. „unakrsna kontaminacija” znači kontaminacija materijala ili proizvoda drugim materijalom ili proizvodom;

11. „karantena” znači izolacija, fizički ili drugim djelotvornim sredstvima, materijala, međuproizvoda ili djelatnih tvari dok se čeka odluka o njihovu puštanju ili odbijanju;

12. „ponovna obrada” znači ponovno uvođenje u proizvodni proces međuproizvoda ili djelatne tvari, uključujući one koji nisu u skladu sa standardima ili specifikacijama, i ponavljanje faze kristalizacije ili drugih prikladnih faza kemijske ili fizičke manipulacije koje su sastavni dio uspostavljenog proizvodnog procesa; ne uključuje nastavak faze procesa nakon što je ispitivanjem u okviru procesne kontrole utvrđeno da faza nije dovršena;

13. „kampanjska proizvodnja” znači uzastopna proizvodnja niza serija istog proizvoda u određenom vremenskom razdoblju, uz strogo pridržavanje propisanih mjera kontrole prije prelaska na drugi proizvod. U kampanjskoj proizvodnji se za različite proizvode može koristiti ista oprema pod uvjetom da se primjenjuju adekvatne mjere kontrole;

14. „bulk” znači svaki proizvod koji je prošao sve faze obrade osim konačnog pakiranja;

15. „miješanje” znači postupak kombiniranja materijala koji su u skladu s istom specifikacijom kako bi se proizveo homogen međuproizvod ili djelatna tvar;

16. „primarni referentni standard” znači tvar za koju je opsežnim analitičkim ispitivanjima dokazano da je izvorni materijal visoke čistoće i koja je dobivena iz službeno priznatog izvora, ili pripremljena neovisnom sintezom, ili dobivena iz postojećeg proizvodnog materijala visoke čistoće, ili pripremljena daljnjim pročišćavanjem postojećeg proizvodnog materijala;

17. „sekundarni referentni standard” znači tvar utvrđene kakvoće i čistoće, dokazane usporedbom s primarnim referentnim standardom, koja se upotrebljava kao referentni standard za rutinsku laboratorijsku analizu;

18. „referentni uzorak” znači uzorak serije materijala korištenih u proizvodnji djelatnih tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima, koji se čuva radi eventualno potrebne analize tijekom roka valjanosti dotične serije;

19. „dorada” znači podvrgavanje međuproizvoda ili djelatne tvari koji nisu u skladu sa standardima ili specifikacijama jednoj ili više faza obrade koje se razlikuju od utvrđenog proizvodnog procesa kako bi se dobila prihvatljiva kakvoća međuproizvoda ili djelatne tvari;

20. „matična otopina” znači preostala tekućina koja preostaje nakon postupka kristalizacije ili izolacije;

21. „klasična fermentacija” znači procesi u kojima se mikroorganizmi prisutni u prirodi ili mikroorganizmi modificirani klasičnim metodama kao što su zračenje ili kemijska mutageneza upotrebljavaju za proizvodnju djelatnih tvari koje se koriste kao ishodišni materijali.

Članak 3.

Polazna točka za proizvodnju djelatnih tvari

1. Polazna točka od koje započinje proizvodnja djelatne tvari utvrđuje se u skladu s Prilogom ovoj Uredbi. Razlozi za primijenjeni pristup se dokumentiraju.

2. Od točke utvrđene u skladu sa stavkom 1. primjenjuju se zahtjevi iz ove Uredbe.

POGLAVLJE II.

SUSTAV UPRAVLJANJA KAKVOĆOM

Članak 4.

Provedba sustava upravljanja kakvoćom

1. Proizvođači uspostavljaju sveobuhvatan sustav upravljanja kakvoćom radi osiguravanja kakvoće djelatnih tvari.

2. Usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom i uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, ako je primjenjivo, ključan je dio sustava upravljanja kakvoćom.

Članak 5.

Zahtjevi za sustav upravljanja kakvoćom

1. Sustav upravljanja kakvoćom uspostavlja se na temelju sljedećih načela upravljanja rizicima:

(a) procjena rizika za kakvoću temelji se na znanstvenim spoznajama, iskustvu s procesom i u konačnici je povezana sa zaštitom korisnika i sigurnošću životinja koje se liječe;

(b) razina napora, formalnosti i dokumentiranja postupka upravljanja rizikom u kakvoći razmjerna je razini rizika.

2. Proizvođač dokumentira sustav upravljanja kakvoćom i prati njegovu djelotvornost.

3. U sustavu upravljanja kakvoćom utvrđuje se sljedeće:

(a) organizacijska struktura proizvođača;

(b) postupci, procesi, resursi i aktivnosti potrebni za osiguravanje kakvoće i čistoće djelatne tvari;

(c) osobe ovlaštene za puštanje djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda.

4. Sustavom upravljanja kakvoćom osigurava se sljedeće:

(a) zaposlen je dostatan broj adekvatno obučenog osoblja koje posjeduje potrebne kvalifikacije te postoji jasna podjela odgovornosti, uključujući rukovodeće odgovornosti;

(b) postoji odjel za kakvoću koji je neovisan o proizvodnji i koji ispunjava obveze osiguravanja kakvoće i kontrole kakvoće;

(c) prostori i oprema prikladni su za predviđenu namjenu i pravilno se održavaju;

(d) sve aktivnosti povezane s kakvoćom evidentiraju se u trenutku njihove provedbe i u evidenciji se navodi identitet osobe koja podatke unosi u evidenciju;

(e) postoji odgovarajući dokumentacijski sustav kojim se osigurava da su za materijale koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari i njezinih međuproizvoda utvrđene odgovarajuće specifikacije, da su postupci proizvodnje i kontrole kakvoće jasno definirani i da se vodi odgovarajuća evidencija;

(f) proizvodni proces sustavno se preispituje kako bi se osiguralo da može dosljedno isporučivati proizvod tražene kakvoće u skladu s relevantnim specifikacijama;

(g) provode se odgovarajuće kontrole, uključujući procesne kontrole i validacije;

(h) rezultati praćenja proizvoda i procesa uzimaju se u obzir pri puštanju serije u promet te pri istrazi odstupanja;

(i) neispravnosti, odstupanja i drugi problemi s kakvoćom ili neuobičajeni događaji koji mogu utjecati na kakvoću djelatne tvari identificiraju se, istražuju se uzroci te se poduzimaju odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mjere;

(j) uspostavljen je sustav za prospektivnu evaluaciju planiranih promjena i njihovo odobravanje prije provedbe, uzimajući u obzir primjenjive regulatorne zahtjeve, te za evaluaciju provedenih promjena (kontrola promjena);

(k) materijali se ne puštaju i ne upotrebljavaju prije nego što odjel za kakvoću na zadovoljavajući način dovrši ocjenjivanje, osim ako postoje odgovarajući sustavi koji omogućuju takvu upotrebu;

(l) uspostavljeni su postupci za pravodobno obavješćivanje rukovodstva o regulatornim inspekcijama, ozbiljnim nedostacima u pogledu dobre proizvođačke prakse, neispravnostima proizvoda i povezanim mjerama;

(m) uspostavljen je postupak samoinspekcije i/ili revizije kakvoće kojim se redovito ocjenjuje djelotvornost sustava upravljanja kakvoćom.

Članak 6.

Odgovornosti odjela za kakvoću

1. Odjel za kakvoću odgovoran je za osiguravanje kakvoće i kontrolu kakvoće.

2. Odgovornosti odjela za kakvoću uključuju, među ostalim, sljedeće elemente:

(a) puštanje ili odbijanje djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda;

(b) uspostavu sustava za puštanje ili odbijanje sirovina, međuproizvoda i materijala za pakiranje i označivanje;

(c) pregled evidencije o proizvodnji serije i laboratorijskoj kontroli za kritične procesne parametre prije puštanja djelatne tvari u promet;

(d) odobravanje:

i. specifikacija i glavnih uputa za proizvodnju;

ii. postupaka koji utječu na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda;

iii. ugovornih proizvođača međuproizvoda i djelatnih tvari;

iv. promjena koje mogu utjecati na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda;

(e) pregled i odobravanje svih odgovarajućih dokumenata povezanih s kakvoćom;

(f) osiguravanje da se:

i. istraže i uklone kritična odstupanja;

ii. provode samoinspekcije i/ili interne revizije;

iii. istraže i riješe reklamacije u vezi s kakvoćom;

iv. koriste djelotvorni sustavi za održavanje i umjeravanje kritične opreme;

v. adekvatno ispitaju materijali i priopće rezultati;

vi. stave na raspolaganje podaci o stabilnosti na temelju kojih se provodi ponovno ispitivanje djelatnih tvari ili međuproizvoda, prema potrebi;

(g) obavljanje provjera kakvoće proizvoda iz članka 8.

3. Odgovornosti odjela za kakvoću dokumentiraju se u pisanom obliku i ne smiju se delegirati.

Članak 7.

Odgovornosti proizvodne jedinice

Odgovornosti za proizvodne aktivnosti dokumentiraju se u pisanom obliku i obuhvaćaju barem sljedeće elemente:

— izradu, reviziju, odobravanje i prosljeđivanje uputa za proizvodnju djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda u skladu s pisanim postupcima,

— proizvodnju djelatnih tvari i, prema potrebi, međuproizvoda u skladu s prethodno odobrenim uputama,

— pregled sve evidencije o proizvodnji serije i osiguravanje da je evidencija potpuna i potpisana,

— prijavljivanje i ocjenjivanje svih odstupanja u proizvodnji, istraživanje kritičnih odstupanja i evidentiranje zaključaka,

— čišćenje i, prema potrebi, dezinfekcija proizvodnih prostora,

— umjeravanje i vođenje evidencije o umjeravanju,

— održavanje prostora i opreme i vođenje evidencije o aktivnostima održavanja,

— pregled i odobravanje protokola validacije i izvješća,

— procjenu predloženih promjena proizvoda, procesa ili opreme,

— osiguravanje kvalifikacije novih i izmijenjenih postrojenja i opreme.

Članak 8.

Provjere kakvoće proizvoda

1. Provjere kakvoće proizvoda provode se i dokumentiraju godišnje za svaku djelatnu tvar uzimajući u obzir prethodne provjere te obuhvaćaju barem provjeru sljedećih elemenata:

(a) kritičnih procesnih kontrola i rezultata kritičnih ispitivanja djelatnih tvari;

(b) svih serija koje nisu u skladu s utvrđenim specifikacijama;

(c) svih kritičnih odstupanja ili neusklađenosti i njihovih istraga;

(d) svih promjena proizvodnog procesa ili analitičkih metoda;

(e) rezultata programa praćenja stabilnosti;

(f) svih vraćanja, reklamacija i povlačenja iz prometa povezanih s kakvoćom,

(g) primjerenosti korektivnih mjera.

2. Ocjenjuju se rezultati provjere kakvoće proizvoda te se procjenjuje jesu li potrebne korektivne i/ili preventivne mjere. Razlozi za korektivne mjere se dokumentiraju, a dogovorene korektivne mjere provode se pravodobno i djelotvorno.

Članak 9.

Samoinspekcije

1. Provode se redovite samoinspekcije radi praćenja provedbe zahtjeva u pogledu osoblja, prostora, opreme, dokumentiranja, proizvodnje, kontrole kakvoće, sustava upravljanja kakvoćom, puštanja serije u promet i postupaka za postupanje s reklamacijama u vezi s kakvoćom te povlačenjima iz prometa.

2. Samoinspekcijama se provjerava prikladnost zahtjevâ iz stavka 1. te osigurava da djelatne tvari udovoljavaju propisanim standardima kakvoće i da su u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.

3. Samoinspekcije se evidentiraju. Izvješća sadržavaju iznesena zapažanja i, prema potrebi, prijedloge korektivnih mjera. Poduzete mjere također se evidentiraju.

POGLAVLJE III.

OSOBLJE

Članak 10.

Opći zahtjevi za osoblje

1. Na svakom mjestu proizvodnje postoji dovoljan broj osoblja s potrebnim kvalifikacijama i praktičnim iskustvom s obzirom na predviđene operacije. Individualne odgovornosti osoblja jasno su utvrđene.

2. Savjetnici imaju adekvatno obrazovanje, izobrazbu i iskustvo za pružanje savjeta o pitanjima za koja su angažirani. Vodi se evidencija o kvalifikacijama i vrsti usluga koje pružaju savjetnici.

Članak 11.

Izobrazba

1. Sve osoblje prolazi početnu i trajnu izobrazbu relevantnu za zadatke koji su mu dodijeljeni. Za osoblje koje zbog svojih radnih obveza ulazi u proizvodni i skladišni prostor ili kontrolne laboratorije osigurava se izobrazba o sustavu upravljanja kakvoćom i dobroj proizvođačkoj praksi. Osoblje koje radi u prostorima u kojima postoji opasnost od kontaminacije, npr. u čistim prostorima ili prostorima u kojima se rukuje s visokoaktivnim, toksičnim, zaraznim ili senzibilizirajućim materijalima, mora proći posebnu izobrazbu. Izobrazba obuhvaća i programe higijene iz članka 12.

2. Periodično se ocjenjuje djelotvornost izobrazbe u praksi. Vodi se evidencija o izobrazbi.

Članak 12.

Higijena

1. Utvrđuju se detaljni programi higijene u skladu s različitim potrebama unutar mjesta proizvodnje. Takvi programi obuhvaćaju postupke povezane sa zdravljem, higijenskom praksom i odjećom osoblja. Posebna se pozornost posvećuje higijenskim mjerama potrebnima za proizvodnju sterilnih i bioloških pripravaka. Sve osobe koje ulaze u prostor u kojem se odvija proizvodnja i kontrola strogo slijede higijenske postupke.

2. Osobe koje boluju od zarazne bolesti ili imaju otvorene rane na izloženim dijelovima tijela ne sudjeluju u aktivnostima koje bi mogle ugroziti sigurnost ili kakvoću djelatnih tvari.

3. Sve osobe koje ulaze u proizvodni prostor nose zaštitnu odjeću prikladnu za operacije koje se izvode i prema potrebi je mijenjaju. Vrsta i kvaliteta odjeće odgovara proizvodnom procesu i klasi radnog prostora. Zaštitnu odjeću treba nositi tako da se proizvod zaštiti od rizika od kontaminacije.

4. Izbjegava se izravan kontakt osoblja s nepakiranim proizvodom i dijelovima opreme koji dolaze u kontakt s proizvodima.

5. U proizvodnom i skladišnom prostoru zabranjeno je jesti, piti, žvakati i pušiti te držati hranu, piće i pribor za pušenje.

POGLAVLJE IV.

PROSTORI

Članak 13.

Opći zahtjevi za prostore

1. Prostori koji se koriste za proizvodnju djelatnih tvari prikladni su za predviđene operacije. Posebice, prostori se moraju projektirati ili prilagoditi, opremiti, koristiti, čistiti i održavati tako da se mogućnost vanjske i unakrsne kontaminacije, rizik od pogrešaka i svi negativni učinci na kakvoću djelatnih tvari svedu na najmanju moguću mjeru.

2. Protok materijala i kretanje osoblja kroz prostore organizirani su tako da se spriječi zamjena ili kontaminacija.

3. Postoje definirana područja ili sustavi kontrole za sljedeće aktivnosti:

(a) prijem, identifikaciju, uzorkovanje i karantenu ulaznih materijala dok se čeka odluka o njihovu puštanju ili odbijanju;

(b) proizvodne operacije;

(c) laboratorijske operacije;

(d) operacije pakiranja i označivanja;

(e) karantenu prije puštanja u promet ili odbijanja djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda;

(f) uzorkovanje djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda;

(g) skladištenje puštenih materijala;

(h) skladištenje odbijenih materijala prije daljnjeg raspolaganja (npr. vraćanje, ponovna obrada ili uništavanje).

4. Osigurane su prikladne prostorije za pranje i toaleti za osoblje. Prostorije za pranje održavaju se čistima i na raspolaganju je topla i hladna voda prema potrebi, sapun ili deterdžent te aparati za sušenje ruku ili ručnici za jednokratnu upotrebu. Prostorije za pranje i toaleti odvojeni su od proizvodnog prostora.

5. Prema potrebi su osigurane i prikladne prostorije za tuširanje ili presvlačenje.

6. Laboratorijski prostor i operacije u pravilu moraju biti odvojeni od proizvodnog prostora.

7. Odstupajući od stavka 6., laboratorijski prostor može se nalaziti u proizvodnom prostoru ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) operacije proizvodnog procesa ne utječu negativno na preciznost laboratorijskih mjerenja;

(b) laboratorij i operacije koje se u njemu provode ne utječu negativno na proizvodni proces ili djelatne tvari ili njihove međuproizvode.

8. Svi pomoćni sustavi koji utječu na kakvoću proizvoda moraju se kvalificirati i pratiti (npr. para, plinovi, komprimirani zrak, grijanje, ventilacija i klimatizacija). U slučaju prekoračenja graničnih vrijednosti pomoćnih sustava poduzimaju se odgovarajuće mjere. Moraju biti dostupni nacrti za te pomoćne sustave.

9. Prema potrebi treba osigurati odgovarajuće sustave za ventilaciju, filtraciju i odvod zraka. Ti sustavi moraju biti projektirani i izvedeni tako da se rizici od kontaminacije i unakrsne kontaminacije svedu na najmanju moguću mjeru te moraju sadržavati opremu za kontrolu tlaka zraka, mikroorganizama, prema potrebi, te prašine, vlage i temperature, u skladu s fazom proizvodnje. Kako bi se rizik od kontaminacije i unakrsne kontaminacije smanjio na najmanju moguću mjeru, posebnu pozornost treba posvetiti prostorima u kojima su djelatne tvari izložene okolini.

10. Ako se zrak recirkulira u proizvodnom prostoru, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za kontrolu rizika od kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

11. Fiksne cijevi moraju se identificirati na odgovarajući način označivanjem pojedinačnih vodova, dokumentiranjem, putem računalnih kontrolnih sustava ili na drugi način.

12. Odvodi moraju biti odgovarajućih dimenzija i, prema potrebi, opremljeni zračnom barijerom ili odgovarajućim uređajem za sprečavanje povratnog toka.

13. U svim prostorima mora biti osigurana adekvatna rasvjeta kako bi se olakšalo čišćenje, održavanje i odgovarajuće operacije.

14. Otpadne vode, otpadni materijal i drugi otpad unutar i iz zgrada i neposredne okoline moraju se zbrinuti na siguran, pravodoban i higijenski način. Spremnici i cijevi za otpadni materijal moraju biti jasno označeni.

15. Za svako mjesto proizvodnje izrađuje se glavni spis mjesta proizvodnje koji sadržava općeniti opis njegovih prostora, aktivnosti koje se u njemu odvijaju te sustava kakvoće koji se provodi. Glavni spis mjesta proizvodnje izrađuje se prema predlošku iz Priloga VI. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove.

Članak 14.

Voda

1. Voda koja se koristi u procesu proizvodnje djelatnih tvari mora biti prikladna za predviđenu namjenu.

2. Voda koja se koristi u proizvodnji djelatnih tvari mora biti barem kvalitete vode za piće, osim ako je drukčije opravdano.

3. Ako kvaliteta vode za piće nije dovoljna za osiguravanje kakvoće djelatne tvari i nužne su strože specifikacije kvalitete vode, treba utvrditi odgovarajuće specifikacije za fizikalne, kemijske i mikrobiološke atribute, nepoželjne organizme i endotoksine.

4. Ako proizvođač vodu koja se koristi u proizvodnji djelatnih tvari obrađuje radi postizanja definirane kvalitete, postupak obrade vode mora se validirati i pratiti te se moraju utvrditi granične vrijednosti za poduzimanje mjera kako bi se zajamčila kvaliteta vode.

5. U vodi koja se koristi u završnim fazama izolacije i pročišćavanja u proizvodnji nesterilne djelatne tvari namijenjene za proizvodnju sterilnog veterinarskog lijeka prati se i kontrolira ukupni broj mikroorganizama te prisustvo nepoželjnih organizama i endotoksina.

Članak 15.

Izolacija

1. Ako se koriste materijali infektivne prirode ili visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti, moraju se osigurati namjenski proizvodni prostori, osim ako su uspostavljeni i provode se validirani postupci inaktivacije i čišćenja.

2. Moraju se uspostaviti i provoditi odgovarajuće mjere kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija, među ostalim pri kretanju osoblja ili materijala iz jednog prostora u drugi.

3. Aktivnosti proizvodnje (uključujući vaganje, mljevenje ili pakiranje) visokotoksičnih nefarmaceutskih materijala kao što su biocidi i sredstva za zaštitu bilja ne smiju se obavljati u prostorima koji se koriste za proizvodnju djelatnih tvari.

4. Rukovanje i skladištenje visokotoksičnih nefarmaceutskih materijala mora biti odvojeno od djelatnih tvari.

5. Za utvrđivanje potrebe i opsega u kojem se proizvodni prostor može koristiti za proizvodnju više od jedne djelatne tvari te za ublažavanje rizika od kontaminacije mora se primjenjivati sveobuhvatan i djelotvoran sustav kakvoće koji obuhvaća odgovarajuće kontrole kakvoće i upravljanje rizikom u kakvoći.

Članak 16.

Sanitacija i održavanje

1. Moraju se utvrditi pisani postupci s dodjelom odgovornosti za sanitaciju i opisom rasporeda čišćenja, metoda, opreme i materijala koje treba koristiti za čišćenje zgrada i prostora.

2. Moraju se utvrditi pisani postupci za upotrebu odgovarajućih rodenticida, insekticida, fungicida, sredstava za fumigaciju i sredstava za čišćenje i sanitaciju kako bi se spriječila kontaminacija opreme, sirovina, materijala za pakiranje ili označivanje, djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda.

POGLAVLJE V.

OPREMA

Članak 17.

Dizajn i izvedba

1. Oprema za proizvodnju djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda mora ispunjavati sljedeće uvjete:

(a) prikladno je dizajnirana i odgovarajućih dimenzija te adekvatno smještena i kvalificirana za predviđenu namjenu;

(b) čisti se, prema potrebi sanitizira i održava;

(c) izvedena je tako da kontaktne površine ne mijenjaju kakvoću proizvoda izvan utvrđene specifikacije za djelatnu tvar;

(d) koristi se unutar kvalificiranog radnog raspona.

2. Glavna oprema i trajno instalirane procesne linije koje se koriste tijekom proizvodnje djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda moraju biti identificirane na odgovarajući način.

3. Tvari potrebne za rad opreme koja se koristi u proizvodnim operacijama, kao što su sredstva za podmazivanje, tekućine za zagrijavanje ili rashladna sredstva, ne smiju doći u dodir s djelatnim tvarima ili njihovim međuproizvodima. Odstupanja od tog zahtjeva moraju se ocijeniti kako bi se osiguralo da nema štetnih učinaka na prikladnost djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda za njihovu namjenu. Kad god je to moguće, tijekom rada opreme koja se koristi u proizvodnim operacijama koriste se sredstva za podmazivanje i ulja prehrambene kvalitete.

4. Prema potrebi se koristi zatvorena ili izolirana oprema. Ako se koristi otvorena oprema ili se oprema otvara, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru.

5. Proizvođač osigurava da su za opremu koja se koristi u proizvodnim operacijama i za kritične instalacije kao što su instrumenti i pomoćni sustavi dostupni ažurirani nacrti.

Članak 18.

Održavanje i čišćenje

1. Proizvođači utvrđuju:

(a) rasporede i postupke, uključujući dodjelu odgovornosti, za održavanje opreme koja se koristi u proizvodnim operacijama;

(b) pisane postupke za čišćenje opreme i njezino puštanje za upotrebu u proizvodnji djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda.

2. Postupci čišćenja moraju biti dovoljno detaljni kako bi se omogućilo čišćenje svake vrste opreme na reproducibilan i djelotvoran način te moraju sadržavati opis sljedećeg:

(a) dodjele odgovornosti za čišćenje opreme;

(b) rasporeda čišćenja, uključujući, prema potrebi, rasporede sanitizacije;

(c) metoda i materijala, uključujući razrjeđivanje sredstava za čišćenje koja se koriste za čišćenje opreme;

(d) uputa za rastavljanje i ponovno sastavljanje svakog dijela opreme kako bi se osiguralo pravilno čišćenje, prema potrebi;

(e) uputa za uklanjanje ili brisanje identifikacije prethodne serije;

(f) uputa za zaštitu čiste opreme od kontaminacije prije upotrebe;

(g) kontrole čistoće opreme neposredno prije upotrebe, ako je izvedivo;

(h) maksimalnog vremena koje može proteći od završetka procesa do čišćenja opreme, prema potrebi.

3. Oprema i pribor moraju se čistiti, skladištiti i, prema potrebi, sanitizirati ili sterilizirati kako bi se spriječila kontaminacija ili prijenos materijala koji bi promijenili kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda u mjeri koja bi dovela do odstupanja od propisanih specifikacija za djelatne tvari ili njihove međuproizvode.

4. Ako je oprema namijenjena za kontinuiranu proizvodnju ili kampanjsku proizvodnju uzastopnih serija iste djelatne tvari ili njezina međuproizvoda, oprema se mora čistiti u odgovarajućim vremenskim razmacima kako bi se spriječilo nakupljanje i prijenos kontaminanata.

5. Oprema koja nije namjenska oprema za kontinuiranu proizvodnju ili kampanjsku proizvodnju uzastopnih serija iste djelatne tvari ili njezina međuproizvoda mora se čistiti između proizvodnje različitih materijala kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija.

6. Moraju se definirati kriteriji prihvaćanja za rezidue i odabir postupaka čišćenja i sredstava za čišćenje te dokumentirati razlozi za njihov odabir.

7. Oprema se mora identificirati u pogledu sadržaja i statusa čistoće.

Članak 19.

Umjeravanje

1. Proizvođači osiguravaju ispunjavanje sljedećih zahtjeva:

(a) oprema za kontrolu, vaganje, mjerenje, praćenje i ispitivanje koja je kritična za osiguravanje kakvoće djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda mora se umjeravati u skladu s pisanim postupcima i prema utvrđenom rasporedu;

(b) oprema se mora umjeravati primjenom normi koje omogućuju sljedivost do certificiranih normi, ako postoje;

(c) o umjeravanju iz točke (b) vodi se evidencija;

(d) status umjeravanja opreme kritične za kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda mora biti poznat i mora se moći provjeriti;

(e) ne smiju se koristiti instrumenti koji ne udovoljavaju kriterijima umjeravanja.

2. Odstupanja od certificiranih normi za umjeravanje u slučaju kritične opreme moraju se istražiti kako bi se utvrdio mogući utjecaj na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda proizvedenih upotrebom te opreme od zadnjeg uspješnog umjeravanja.

Članak 20.

Računalni sustavi

1. Računalni sustavi povezani s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari moraju se validirati uzimajući u obzir raznovrsnost, složenost i kritičnost računalnog sustava.

2. Odgovarajućom kvalifikacijom instalacija i kvalifikacijom operacija dokazuje se prikladnost računalnog hardvera i softvera za izvršavanje dodijeljenih zadataka.

3. Za komercijalno dostupan softver koji je kvalificiran ne zahtijeva se ista razina testiranja kao za softver koji nije komercijalno dostupan. Ako postojeći računalni sustav nije validiran u trenutku instaliranja, mora se provesti retrospektivna validacija ako je dostupna odgovarajuća dokumentacija.

4. Računalni sustavi moraju imati kontrolne mehanizme koji sprečavaju neovlašteni pristup, mijenjanje i gubitak podataka. Sve izmjene podataka moraju se evidentirati i moraju biti vidljive u revizijskom tragu.

5. Za rad i održavanje računalnih sustava moraju biti dostupni pisani postupci.

6. Ako se kritični podaci unose ručno, mora se provesti dodatna provjera točnosti unosa koju može obavljati drugi operator ili sam sustav.

7. Incidenti povezani s računalnim sustavima koji mogu utjecati na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda ili na pouzdanost evidencija ili rezultata ispitivanja bilježe se i istražuju.

8. Promjene računalnog sustava moraju se provoditi u skladu s postupkom kontrole promjena te se, prema potrebi, službeno odobravaju, dokumentiraju i ispituju. Vodi se evidencija o svim promjenama računalnog sustava, uključujući promjene i poboljšanja hardvera, softvera i drugih kritičnih komponenti sustava. Ta evidencija mora služiti kao dokaz da se računalni sustav održava u validiranom statusu.

9. Mora postojati sigurnosni sustav koji sprečava da u slučaju pada ili kvara računalnog sustava dođe do trajnog gubitka evidencije.

10. Za sve računalne sustave mora se osigurati zaštita podataka.

11. Osim putem računalnog sustava, podaci se mogu bilježiti i na drugi način.

POGLAVLJE VI.

DOKUMENTACIJA

Članak 21.

Dokumentacijski sustav

1. Uspostavlja se i vodi dokumentacijski sustav koji je prikladan za postizanje ciljeva sustava upravljanja kakvoćom.

2. Dokumentacijski sustav na sveobuhvatan način obuhvaća upute i specifikacije povezane s proizvodnjom djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda te drugu dokumentaciju relevantnu za sustav upravljanja kakvoćom i osigurava evidentiranje aktivnosti koje mogu izravno ili neizravno utjecati na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda. U dokumentacijskom sustavu navodi se razdoblje čuvanja za svaki dokument ili evidenciju.

3. Sva evidencija o proizvodnji, kontroli i distribuciji serije čuva se najmanje godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije.

4. Odstupajući od stavka 3., za djelatne tvari s datumom ponovnog ispitivanja evidencija se čuva najmanje tri godine nakon distribucije cijele serije.

5. Sadržaj dokumentacije mora biti nedvosmislen i ažuran.

6. Dokumentacija se može čuvati u različitim oblicima, a zahtjevi iz ovog poglavlja primjenjuju se neovisno o obliku. Ako se koriste elektronički sustavi, fotografski mediji, videozapisi ili drugi sustavi za obradu podataka, relevantne sustave najprije treba validirati kako bi se osiguralo da su ti sustavi prikladni za pravilnu pohranu podataka tijekom propisanog razdoblja pohrane.

7. Ako se za čuvanje specifikacija, uputa, postupaka ili evidencija koriste redukcijske tehnike kao što su mikrofilmiranje ili elektronički zapisi, mora biti dostupna odgovarajuća oprema za dohvat i sredstva za izradu tiskanih primjeraka.

8. Tijekom razdoblja čuvanja dokumenti i evidencije moraju biti dostupni u objektu u kojem su se odvijale aktivnosti opisane u tim dokumentima i evidencijama.

9. Elektronički potpisi na dokumentima i evidencijama moraju biti autentificirani i zaštićeni.

Članak 22.

Specifikacije

1. Moraju se utvrditi specifikacije za:

(a) sirovine;

(b) međuproizvode;

(c) djelatne tvari;

(d) materijale za označivanje i pakiranje.

2. Specifikacije se moraju utvrditi i za sve druge materijale korištene tijekom proizvodnje djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda koji mogu kritično utjecati na kakvoću djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda.

3. Za procesne kontrole moraju se utvrditi i dokumentirati kriteriji prihvatljivosti.

Članak 23.

Evidencija o čišćenju, održavanju i upotrebi opreme

1. Mora se voditi evidencija o upotrebi, čišćenju, sanitizaciji, sterilizaciji i održavanju glavne opreme. U evidenciji treba navesti:

(a) datum i, prema potrebi, vrijeme;

(b) proizvod i broj serije za svaku seriju proizvedenu s pomoću te opreme;

(c) osobu koja je obavila čišćenje i održavanje.

2. Pojedinačna evidencija o opremi nije potrebna u slučaju namjenske opreme koja se koristi za proizvodnju samo jedne djelatne tvari ili njezina međuproizvoda, pod uvjetom da je redoslijed proizvodnje serija sljediv.

3. Evidencija o upotrebi, čišćenju, sanitizaciji ili sterilizaciji i održavanju glavne opreme može biti dio evidencije o proizvodnji serije ili se može voditi odvojeno.

Članak 24.

Evidencija o sirovinama, međuproizvodima i materijalima za označivanje i pakiranje djelatnih tvari

1. Vodi se odgovarajuća evidencija kako bi se omogućilo praćenje cjelokupnih povijesnih podataka serije.

2. Za svaku isporuku materijala koji se koriste u proizvodnji, uključujući sirovine, međuproizvode i materijale za označivanje i pakiranje, vodi se evidencija o primitku i proizvodnji serije. Ta evidencija mora sadržavati:

(a) ime proizvođača isporučenog materijala;

(b) identitet i količinu svake pošiljke svake serije sirovina, međuproizvoda ili materijala za označivanje i pakiranje djelatnih tvari;

(c) ime dobavljača;

(d) identifikacijski broj dobavljača;

(e) identifikacijski broj dodijeljen po primitku i datum primitka;

(f) rezultate svih provedenih ispitivanja ili pregleda i na temelju njih donesene zaključke;

(g) evidenciju o praćenju upotrebe materijala;

(h) dokumentaciju o pregledu i provjeri usklađenosti materijala za označivanje i pakiranje djelatnih tvari s utvrđenim specifikacijama;

(i) konačnu odluku u pogledu odbijenih sirovina, međuproizvoda ili materijala za označivanje i pakiranje djelatnih tvari.

3. Mora se čuvati primjerak odobrenih oznaka radi usporedbe s izdanim oznakama.

Članak 25.

Glavne upute za proizvodnju

1. Glavne upute za proizvodnju za svaku djelatnu tvar i njezin međuproizvod sastavlja, datira i potpisuje jedna osoba, a neovisno ih provjerava, datira i potpisuje osoba iz odjela za kakvoću.

2. Glavne upute za proizvodnju iz stavka 1. moraju sadržavati sljedeće:

(a) naziv djelatne tvari ili međuproizvoda koji se proizvode i referentnu oznaku identifikacijskog dokumenta, ako je primjenjivo;

(b) cjelovit popis sirovina i međuproizvoda označenih nazivom ili oznakom koji su dovoljno specifični da se na temelju njih može utvrditi svako posebno svojstvo kakvoće;

(c) precizno navedenu količinu ili omjer svake sirovine ili međuproizvoda koji će se koristiti, uključujući mjernu jedinicu. Ako količina nije definirana, treba priložiti izračun za svaku veličinu serije ili razinu proizvodnje. Ako su opravdane, navode se varijacije količina sirovina ili međuproizvoda koji se koriste;

(d) mjesto na kojem će se proizvodnja odvijati i osnovnu proizvodnu opremu koja će se koristiti;

(e) detaljne upute za proizvodnju, uključujući:

— redoslijed koji treba slijediti,

— raspone procesnih parametara koji će se koristiti,

— upute za uzorkovanje i procesne kontrole s kriterijima prihvatljivosti, ako je primjenjivo,

— rokove za završetak pojedinačnih faza procesa i cijelog procesa, ako je primjenjivo,

— očekivane raspone prinosa u odgovarajućim fazama proizvodnog procesa ili vremenu,

— ako je primjenjivo, posebne napomene i mjere opreza koje treba primjenjivati ili upućivanje na njih,

— upute za skladištenje djelatne tvari ili njezina međuproizvoda kako bi se zajamčila njihova prikladnost za upotrebu, uključujući materijale za označivanje i pakiranje i posebne uvjete skladištenja s vremenskim rokovima, prema potrebi.

Članak 26.

Evidencija o proizvodnji i kontroli serije

1. Za svaku djelatnu tvar i njezin međuproizvod mora se voditi evidencija o proizvodnji serije. Evidencija o proizvodnji serije mora:

(a) za svaku seriju sadržavati potpune informacije iz stavka 2.;

(b) biti provjerena prije njezina izdavanja kako bi se osiguralo da je riječ o ispravnoj verziji te čitljivoj i točnoj reprodukciji odgovarajućih glavnih uputa za proizvodnju;

(c) sadržavati upućivanje na korištene glavne upute za proizvodnju ako se evidencija o proizvodnji serije izrađuje na temelju zasebnog dijela glavnih uputa za proizvodnju;

(d) biti označena jedinstvenim brojem serije ili identifikacijskim brojem te datirana i potpisana pri izdavanju. U kontinuiranoj proizvodnji, do dodjele konačnog broja kao jedinstvena identifikacijska oznaka može se koristiti oznaka proizvoda u kombinaciji s datumom i vremenom.

2. Evidencija o proizvodnji i kontroli serije mora sadržavati sljedeće:

(a) datum i, prema potrebi, vrijeme proizvodnje i kontrole;

(b) identifikaciju korištene glavne opreme (npr. reaktori, oprema za sušenje i mljevenje itd.);

(c) jedinstvenu identifikaciju svake serije, uključujući mase, mjere i brojeve serija sirovina, međuproizvoda ili eventualnih ponovno obrađenih materijala korištenih tijekom proizvodnje;

(d) evidentirane rezultate za kritične parametre procesa;

(e) provedena uzorkovanja;

(f) potpise osoba koje obavljaju i izravno nadziru ili provjeravaju svaki kritični korak operacije;

(g) rezultate ispitivanja tijekom procesa i laboratorijskih ispitivanja;

(h) prinos u odgovarajućim fazama ili vremenima;

(i) opis pakiranja i označivanja djelatne tvari ili njezina međuproizvoda;

(j) reprezentativni primjerak oznake djelatne tvari ili njezina međuproizvoda, ako se stavlja u promet;

(k) sva odstupanja od postupaka i uputa ili sve neuobičajene pojave koji bi mogli utjecati na proizvodnju ili ispitivanje djelatne tvari, njezinu procjenu, provedenu istragu (ako je primjenjivo) ili upućivanje na tu istragu ako se čuva odvojeno;

(l) rezultate ispitivanja za puštanje u promet.

3. Treba utvrditi i pridržavati se pisanih postupaka za istragu kritičnih odstupanja od postupaka i uputa ili svih neuobičajenih pojava koji bi mogli utjecati na proizvodnju ili ispitivanje djelatne tvari ili neusklađenosti serije djelatne tvari ili njezina međuproizvoda sa specifikacijama. Istragu treba proširiti i na druge serije koje mogu biti povezane s tim odstupanjem ili neusklađenošću sa specifikacijama.

Članak 27.

Evidencija o laboratorijskoj kontroli

1. Za svaku djelatnu tvar vodi se evidencija o laboratorijskoj kontroli. Evidencija o laboratorijskoj kontroli mora sadržavati cjelovite podatke dobivene iz svih ispitivanja provedenih radi osiguravanja poštovanja utvrđenih specifikacija i normi, uključujući ispitivanja i analize, a posebno sljedeće aspekte:

(a) opis uzoraka primljenih za ispitivanje, uključujući naziv ili izvor materijala, broj serije ili drugu prepoznatljivu oznaku, datum uzorkovanja i, ako je primjenjivo, količinu i datum na koji je uzorak primljen za ispitivanje;

(b) opis ili upućivanje na svaku korištenu metodu ispitivanja;

(c) podatke o masi ili mjeri uzorka korištenog za svako ispitivanje kako je opisano u metodi; podatke o ili upućivanje na pripremu i ispitivanje referentnih standarda, reagensa i standardnih otopina;

(d) cjelovitu evidenciju svih neobrađenih podataka dobivenih tijekom svakog ispitivanja, uz grafikone, dijagrame i spektre iz laboratorijskih instrumenata, pravilno identificiranu tako da prikazuje materijal i seriju koji su ispitani;

(e) evidenciju svih izračuna provedenih u vezi s ispitivanjem, uključujući, na primjer, mjerne jedinice, konverzijske faktore i faktore ekvivalentnosti;

(f) izjavu o rezultatima ispitivanja i usporedbu s utvrđenim kriterijima prihvatljivosti;

(g) potpis osobe koja je obavila svako ispitivanje i datume na koje su ispitivanja provedena;

(h) datum i potpis druge osobe kojim se potvrđuje da je izvorna evidencija provjerena u pogledu točnosti, potpunosti i usklađenosti s utvrđenim standardima.

2. Evidencija o laboratorijskoj kontroli mora sadržavati i cjelovitu evidenciju o sljedećem:

(a) svim izmjenama utvrđene analitičke metode;

(b) periodičnom umjeravanju laboratorijskih instrumenata, aparata, mjernih instrumenata i uređaja za evidentiranje;

(c) svih ispitivanja stabilnosti provedenih na djelatnim tvarima;

(d) istragama u vezi s rezultatima koji nisu u skladu sa specifikacijom.

Članak 28.

Pregled evidencije o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli serije

1. Moraju se utvrditi i slijediti pisani postupci za pregled i odobravanje evidencije o proizvodnji serije iz članka 26. i evidencije o laboratorijskoj kontroli iz članka 27. kako bi se osigurala usklađenost djelatne tvari ili njezina međuproizvoda s utvrđenim specifikacijama prije puštanja serije u promet.

2. Evidenciju o proizvodnji i laboratorijskoj kontroli nekritičnih faza procesa može pregledati kvalificirano proizvodno osoblje ili drugi odjeli u skladu s postupcima koje je odobrio odjel za kakvoću.

3. Sva izvješća o odstupanjima, istragama i rezultatima koji nisu u skladu sa specifikacijom moraju se pregledati u okviru pregleda evidencije o proizvodnji serije prije njezina puštanja u promet.

4. Odjel za kakvoću može proizvodnoj jedinici delegirati odgovornost i ovlasti za puštanje međuproizvoda u promet, osim međuproizvoda koji se otpremaju izvan kontrole proizvođača.

POGLAVLJE VII.

UPRAVLJANJE MATERIJALIMA

Članak 29.

Rukovanje materijalima

1. Rukovanje materijalima, koje uključuje aspekte povezane s prijemom, identifikacijom, karantenom, skladištenjem, rukovanjem, uzorkovanjem, ispitivanjem i odobravanjem ili odbijanjem materijala, provodi se u skladu s pisanim postupcima ili uputama i prema potrebi se evidentira.

2. Dobavljače materijala koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari mora odobriti odjel za kakvoću nakon provjere njihove prikladnosti. U slučaju kritičnih materijala potrebna je kvalifikacija dobavljača. Razina nadzora mora biti razmjerna rizicima koje predstavljaju pojedinačni materijali.

3. Svi materijali se moraju nabavljati u skladu s relevantnom specifikacijom.

4. Ako dobavljač kritičnog materijala nije proizvođač tog materijala, ime i adresa tog proizvođača moraju biti poznati proizvođaču međuproizvoda ili djelatne tvari.

5. S promjenama izvora nabave kritičnih sirovina postupa se u skladu s poglavljem XIII.

Članak 30.

Prijem i karantena za ulazne materijale

1. Prilikom prijema svaki spremnik ili grupa spremnika s materijalom mora se vizualno pregledati kako bi se provjerilo jesu li pravilno označeni, uključujući provjeru veze između naziva koji koristi dobavljač i naziva koji koristi proizvođač, ako se ti nazivi razlikuju.

2. Moraju se istražiti oštećenja spremnika i svi drugi problemi (npr. znakovi oštećenja plombe ili znakovi narušavanja cjelovitosti pakiranja) koji mogu negativno utjecati na kakvoću materijala.

3. Ulazni materijali se neposredno nakon prijema moraju staviti u fizičku ili administrativnu karantenu dok odgovorna osoba ne odobri njihovo puštanje nakon provjere usklađenosti s relevantnim specifikacijama.

4. Prije miješanja s postojećim zalihama, npr. otapalima ili zalihama u silosima, ulazni materijali moraju se identificirati kao ispravni, ispitani, ako je primjenjivo, te pušteni. Moraju postojati postupci kojima se sprečava da se materijali pogrešno dodaju postojećim zalihama.

5. Ako se materijal isporučuje u rasutom stanju u nenamjenskim cisternama, treba osigurati da ne dođe do unakrsne kontaminacije iz cisterne. To se jamstvo može pružiti u obliku jednog ili više sljedećih elemenata:

— potvrde o čišćenju,

— ispitivanja na tragove nečistoća,

— revizije dobavljača.

6. Veliki spremnici za skladištenje i pripadajući razvodnici i cijevi za punjenje i pražnjenje moraju biti identificirani na odgovarajući način.

7. Svaki spremnik ili grupa spremnika s ulaznim materijalima moraju imati dodijeljenu posebnu oznaku, broj serije ili prijemni broj i biti označeni tom oznakom ili tim brojem. Taj se broj mora koristiti pri evidentiranju raspolaganja svakom serijom.

8. Mora postojati sustav za identifikaciju statusa svake serije tijekom prijema i karantene.

Članak 31.

Ispitivanje ulaznih materijala

1. Provodi se najmanje jedno ispitivanje radi provjere identiteta svake serije ulaznog materijala. Umjesto provođenja ispitivanja može se koristiti dobavljačev certifikat analize, pod uvjetom da proizvođač ima uspostavljen sustav za procjenu dobavljačâ.

2. Odobrenje dobavljača mora obuhvaćati procjenu koja pruža adekvatne dokaze (npr. prethodno ispunjavanje zahtjeva) da proizvođač dosljedno isporučuje materijal koji je u skladu s relevantnim specifikacijama.

3. Prije smanjivanja internog ispitivanja materijala provodi se cjelovita analiza na najmanje tri serije ulaznog materijala. U odgovarajućim vremenskim razmacima provodi se cjelovita analiza koja se uspoređuje s dobavljačevim certifikatima analize.

4. Pouzdanost certifikata analize provjerava se u redovitim vremenskim razmacima.

5. Odstupajući od stavka 1., pomoćne tvari u procesu proizvodnje, opasne ili visokotoksične sirovine, drugi specijalni materijali ili materijali preneseni u drugu jedinicu pod kontrolom proizvođača ne moraju se ispitati ako je pribavljen dobavljačev certifikat analize kojim se dokazuje da su ti materijali u skladu s utvrđenim specifikacijama. Vizualni pregled spremnika, oznake i evidentiranje brojeva serija pomaže pri utvrđivanju identiteta tih materijala. Neprovođenje ispitivanja tih materijala na licu mjesta mora se obrazložiti i dokumentirati.

Članak 32.

Uzorkovanje ulaznih materijala

1. Osoblje zaduženo za uzimanje uzoraka mora proći izobrazbu o tehnikama i opremi za uzorkovanje, rizicima od unakrsne kontaminacije, mjerama opreza koje treba poduzeti u slučaju nestabilnih ili sterilnih tvari, potrebi evidentiranja svih neočekivanih ili neuobičajenih okolnosti te drugim aspektima relevantnima za provedbu postupaka uzorkovanja.

2. Uzorci moraju biti reprezentativni za seriju materijala iz koje su uzeti. Uzimanje uzoraka mora se provoditi u skladu s pisanim postupcima u kojima se opisuje barem sljedeće:

(a) broj spremnika koji će se uzorkovati;

(b) dio spremnika iz kojeg će se uzorkovati;

(c) količina uzorka koja će se uzeti iz svakog spremnika.

3. Broj spremnika koji će se uzorkovati i veličina uzorka određuju se na temelju plana uzorkovanja u kojem se uzima u obzir sljedeće:

(a) kritičnost ulaznog materijala;

(b) varijabilnost materijala;

(c) povijest usklađenosti dobavljača;

(d) količina uzorka potrebna za analizu.

4. Uzorkovanje se provodi na utvrđenim lokacijama i primjenom postupaka pri kojima se sprječava kontaminacija uzorkovanog materijala i kontaminacija drugih materijala.

5. Spremnici iz kojih se uzimaju uzorci pažljivo se otvaraju i nakon toga ponovno zatvaraju. Obilježavaju se kako bi se naznačilo da je iz njih uzet uzorak.

6. Spremnici s uzorcima moraju imati oznaku na kojoj su navedeni sadržaj, broj serije, datum uzorkovanja i spremnici iz kojih su uzorci uzeti.

Članak 33.

Ponovna procjena materijala

Svi materijali se prema potrebi ponovno procjenjuju kako bi se utvrdila njihova prikladnost za upotrebu (npr. nakon produljenog skladištenja ili izlaganja toplini ili vlazi).

POGLAVLJE VIII.

PROIZVODNE I PROCESNE KONTROLE

Članak 34.

Proizvodne operacije

1. Sirovine za proizvodnju djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda važu se ili mjere u odgovarajućim uvjetima koji ne utječu na njihovu prikladnost za upotrebu.

2. Vage i mjerna oprema moraju imati odgovarajuće mjerno područje i preciznost kako bi se zajamčila točnost vaganja.

3. Ako je materijal podijeljen na manje količine radi kasnije upotrebe u proizvodnim operacijama, spremnik u koji se materijal stavlja mora biti prikladan i označen tako da su dostupne sljedeće informacije:

(a) naziv materijala ili šifra artikla;

(b) prijamni ili kontrolni broj;

(c) težina ili mjera materijala u novom spremniku;

(d) datum ponovne procjene ili ponovnog ispitivanja, prema potrebi.

4. Kritične aktivnosti, uključujući kritične operacije vaganja, mjerenja ili podjele na manje količine moraju se provjeriti ili podvrgnuti istovrijednoj kontroli. Proizvođač osigurava da njegovo proizvodno osoblje prije upotrebe provjeri da je riječ o materijalima navedenima u evidenciji o proizvodnji serije za određenu djelatnu tvar ili njezin međuproizvod.

5. Stvarni prinosi uspoređuju se s očekivanim prinosima za utvrđene faze proizvodnog procesa. Očekivani prinosi s odgovarajućim rasponima utvrđuju se na temelju prethodnih podataka na laboratorijskoj, pilot- ili proizvodnoj razini. Odstupanja prinosa povezana s kritičnim fazama procesa moraju se istražiti kako bi se utvrdio njihov utjecaj ili potencijalni utjecaj na kakvoću dotičnih serija.

6. Sva odstupanja prinosa treba dokumentirati i objasniti. Sva kritična odstupanja treba istražiti.

7. Procesni status glavnih dijelova opreme mora se navesti na pojedinačnoj opremi ili evidentirati putem odgovarajuće dokumentacije, računalnog kontrolnog sustava ili na drugi način.

8. Materijali koji se dorađuju ili ponovno obrađuju moraju se na odgovarajući način kontrolirati kako bi se spriječila njihova neovlaštena upotreba.

Članak 35.

Rokovi

Ako su u glavnim uputama za proizvodnju navedeni rokovi, ti se rokovi moraju poštovati kako bi se osigurala kakvoća djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda. Odstupanja od rokova treba dokumentirati i procijeniti.

Članak 36.

Procesne kontrole i uzorkovanje tijekom procesa

1. Treba utvrditi pisane postupke za praćenje tijeka i kontrolu provedbe procesnih faza koje uzrokuju varijacije u kakvoći djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda. Procesne kontrole i njihove kriterije prihvatljivosti treba definirati na temelju podataka dobivenih tijekom faze razvoja ili na temelju povijesnih podataka.

2. Kriteriji prihvatljivosti i vrsta i opseg ispitivanja mogu ovisiti o:

(a) prirodi međuproizvoda ili djelatne tvari koji se proizvode;

(b) reakciji ili fazi procesa koja se provodi;

(c) stupnju u kojem proces uzrokuje varijacije u kakvoći djelatne tvari ili njezina međuproizvoda.

3. U ranim procesnim fazama mogu biti primjerene manje stroge procesne kontrole, dok u kasnijim procesnim fazama (npr. izolacija i pročišćavanje) mogu biti primjerene strože kontrole.

4. Kritične procesne kontrole i kritično praćenje procesa, uključujući kontrolne točke i metode, moraju biti navedeni u pisanom obliku i mora ih odobriti odjel za kakvoću.

5. Procesne kontrole može provoditi kvalificirano osoblje proizvodnog odjela. Proces se može prilagoditi bez prethodnog odobrenja odjela za kakvoću ako su te prilagodbe izvršene unutar utvrđenih graničnih vrijednosti koje je odobrio odjel za kakvoću. Sva ispitivanja i rezultati moraju se u potpunosti dokumentirati kao dio evidencije o proizvodnji serije.

6. Metode uzorkovanja materijala, međuproizvoda i djelatnih tvari tijekom procesa treba opisani u pisanim postupcima. Ti postupci moraju biti osmišljeni tako da se spriječi kontaminacija uzorkovanog materijala i drugih međuproizvoda ili djelatnih tvari. Moraju se uspostaviti postupci kojima se osigurava cjelovitost uzoraka nakon njihova uzimanja.

7. Rezultati koji nisu u skladu sa specifikacijom moraju se istražiti.

8. Odstupajući od stavka 7., istrage rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijom nisu potrebne za ispitivanja koja se provode tijekom procesa u svrhu njegova praćenja ili prilagodbe.

Članak 37.

Miješanje serija međuproizvoda ili djelatnih tvari

1. Serije koje nisu u skladu sa specifikacijom ne smiju se miješati s drugim serijama za potrebe ispunjavanja specifikacija.

2. Svaka serija sadržana u mješavini mora biti:

(a) proizvedena primjenom utvrđenog procesa i

(b) pojedinačno ispitana te mora biti utvrđeno da zadovoljava odgovarajuće specifikacije prije miješanja.

3. Prihvatljive operacije miješanja uključuju:

(a) miješanje malih serija kako bi se povećala veličina serije;

(b) miješanje ostataka (npr. relativno male količine izoliranog materijala) iz serija istog međuproizvoda ili djelatne tvari kako bi se dobila jedna serija.

4. Procesi miješanja moraju se na odgovarajući način kontrolirati i dokumentirati, a serija dobivena miješanjem mora se ispitati kako bi se utvrdilo je li u skladu s utvrđenim specifikacijama, ako je primjenjivo.

5. Evidencija o procesu miješanja serija mora omogućiti sljedivost do pojedinačnih serija koje čine mješavinu.

6. Ako su fizikalni atributi djelatne tvari kritični (npr. djelatne tvari namijenjene za upotrebu u krutim farmaceutskim oblicima za oralnu primjenu ili suspenzijama), operacije miješanja moraju se validirati kako bi se dokazala homogenost kombinirane serije. Validacija mora uključivati ispitivanje kritičnih atributa (npr. raspodjela veličine čestica, nasipna gustoća i protresna gustoća) na koje može utjecati proces miješanja.

7. Ako miješanje može negativno utjecati na stabilnost, treba provesti ispitivanje stabilnosti konačnih miješanih serija.

8. Rok valjanosti ili datum ponovnog ispitivanja miješane serije mora se temeljiti na datumu proizvodnje najstarijih ostataka ili serije u mješavini.

Članak 38.

Kontrola kontaminacije

1. Prijenos rezidualnih materijala u uzastopne serije ne smije dovesti do prijenosa proizvoda razgradnje ili mikrobiološke kontaminacije koji mogu negativno utjecati na utvrđeni profil nečistoća djelatne tvari.

2. Proizvodne operacije moraju se provoditi tako da se spriječi kontaminacija djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda drugim materijalima.

3. Moraju se poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla kontaminacija pri rukovanju djelatnim tvarima nakon pročišćavanja.

POGLAVLJE IX.

PAKIRANJE I OZNAČIVANJE

Članak 39.

Opći zahtjevi za pakiranje i označivanje

1. Moraju se uspostaviti pisani postupci koji opisuju prijem, identifikaciju, karantenu, uzorkovanje, pregled ili ispitivanje, puštanje u promet i rukovanje materijalima za pakiranje i označivanje.

2. Materijali za pakiranje i označivanje moraju biti u skladu s utvrđenim specifikacijama. Materijali za pakiranje i označivanje koji nisu u skladu sa specifikacijama odbijaju se kako bi se spriječila njihova upotreba u operacijama za koje nisu prikladni.

Članak 40.

Spremnici

1. Spremnici moraju omogućiti odgovarajuću zaštitu od propadanja ili kontaminacije djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda do kojih može doći tijekom prijevoza i skladištenja.

2. Spremnici moraju biti čisti i, kad je to potrebno zbog prirode djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda, moraju se sanitizirati kako bi se osiguralo da su prikladni za predviđenu namjenu. Spremnici ne smiju biti reaktivni, aditivni ili apsorptivni tako da mijenjaju kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda izvan utvrđenih graničnih vrijednosti.

3. Spremnike koji se ponovno upotrebljavaju treba očistiti u skladu s dokumentiranim postupcima, a sve prijašnje oznake treba ukloniti ili izbrisati.

Članak 41.

Izdavanje i kontrola oznaka

1. Pristup prostoru za skladištenje oznaka smije imati samo ovlašteno osoblje.

2. Moraju se primjenjivati postupci za usklađenje količina izdanih, upotrijebljenih i vraćenih oznaka te za utvrđivanje nepodudaranja broja označenih spremnika i broja izdanih oznaka. Takve nepodudarnosti se moraju istražiti, a istragu mora odobriti odjel za kakvoću.

3. Svi viškovi oznaka na kojima su navedeni brojevi serija ili drugi podaci o seriji moraju se uništiti. Vraćene oznake moraju se održavati i čuvati na način koji omogućuje pravilnu identifikaciju i sprečava zamjenu oznaka.

4. Zastarjele oznake i oznake koje se više ne koriste moraju se uništiti i takvo se zbrinjavanje mora evidentirati.

5. Uređaji za tiskanje koji se koriste za tiskanje oznaka za operacije pakiranja moraju se kontrolirati kako bi se osiguralo da otisak bude u skladu s tiskom navedenim u evidenciji o proizvodnji serije.

6. Tiskane oznake izdane za seriju moraju se pomno pregledati radi provjere ispravnog identiteta i usklađenosti sa specifikacijama iz glavne evidencije o proizvodnji. Rezultate tog pregleda treba dokumentirati.

7. Tiskanu oznaku koja se koristi za dotičnu seriju treba uključiti u evidenciju o proizvodnji serije.

Članak 42.

Operacije pakiranja i označivanja

1. Moraju se uspostaviti dokumentirani postupci kako bi se osiguralo da se koriste ispravni materijali za pakiranje i oznake.

2. Moraju se provoditi odgovarajuće mjere za sprečavanje zamjene materijala za pakiranje ili oznaka. Mora se provesti fizičko ili prostorno odvajanje od operacija koje uključuju druge međuproizvode ili djelatne tvari.

3. Na oznakama koje se koriste na spremnicima međuproizvoda ili djelatnih tvari mora se navesti naziv ili identifikacijska oznaka, broj serije proizvoda i uvjeti skladištenja ako su ti podaci kritični za osiguravanje kakvoće djelatne tvari ili njezinih međuproizvoda.

4. Ako se međuproizvod ili djelatna tvar namjeravaju prenijeti izvan kontrole proizvođača, oznaka mora sadržavati i ime i adresu proizvođača, količinu sadržaja, posebne uvjete prijevoza i sve posebne zakonske zahtjeve. U slučaju međuproizvoda ili djelatnih tvari koji imaju rok valjanosti, na oznaci i na certifikatu analize treba navesti rok valjanosti. U slučaju međuproizvoda ili djelatnih tvari koji imaju određen datum ponovnog ispitivanja, na oznaci i na certifikatu analize treba navesti datum ponovnog ispitivanja.

5. Prostori za pakiranje i označivanje moraju se pregledati neposredno prije upotrebe kako bi se osiguralo da su uklonjeni svi materijali koji nisu potrebni za sljedeću operaciju pakiranja. Ta se provjera mora dokumentirati u evidenciji o proizvodnji serije, dnevniku objekta ili drugom dokumentacijskom sustavu.

6. Pakirani i označeni međuproizvodi ili djelatne tvari moraju se pregledati kako bi se osiguralo da spremnici i pakiranja u seriji imaju ispravne oznake. Ta provjera mora biti dio operacije pakiranja. Rezultati tih provjera moraju se evidentirati u evidenciji o proizvodnji ili kontroli serije.

7. Spremnici međuproizvoda ili djelatnih tvari koji se prevoze izvan kontrole proizvođača moraju se zapečatiti tako da u slučaju oštećenja ili nedostatka plombe primatelj bude upozoren na moguću izmjenu sadržaja.

POGLAVLJE X.

SKLADIŠTENJE I DISTRIBUCIJA

Članak 43.

Uvjeti i postupci skladištenja

1. Svi materijali koji se koriste za proizvodnju djelatnih tvari moraju se skladištiti i njima se mora rukovati u odgovarajućim uvjetima (npr. kontrolirana temperatura i vlažnost, kad je potrebno) kako bi se osigurala njihova kakvoća i spriječila razgradnja, kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

2. Ako su uvjeti skladištenja kritični za održavanje svojstava materijala, mora se voditi evidencija o tim uvjetima.

3. Materijali koji se skladište u bubnjevima, vrećama ili kutijama od vlakana ne smiju se držati na podu i, ako je to primjereno, trebaju se smjestiti s odgovarajućim razmakom kako bi se omogućilo čišćenje i pregled.

4. Materijali se moraju skladištiti tijekom razdoblja koje ne utječe negativno na njihovu kakvoću. Materijali se moraju kontrolirati tako da se prvo upotrijebe najstarije zalihe.

5. Određeni materijali u odgovarajućim spremnicima mogu se skladištiti na otvorenom, pod uvjetom da identifikacijske oznake ostanu čitljive i da se spremnici prije otvaranja i upotrebe adekvatno očiste.

6. Odbijeni materijali moraju se identificirati i kontrolirati u okviru sustava karantene uvedenog kako bi se spriječila njihova neovlaštena upotreba u proizvodnji.

7. Moraju se osigurati odvojeni prostori za skladištenje materijala stavljenih u karantenu, odbijenih materijala, vraćenih materijala ili materijala povučenih iz prometa.

Članak 44.

Postupci distribucije

1. Djelatne tvari i njihovi međuproizvodi smiju se pustiti u distribuciju trećim stranama tek nakon što ih u promet pusti odjel za kakvoću.

2. Djelatne tvari i njihovi međuproizvodi mogu se u statusu karantene prenijeti u drugu jedinicu pod kontrolom proizvođača ako to odobri odjel za kakvoću i ako su uspostavljene odgovarajuće kontrole i dokumentacija.

3. Djelatne tvari i njihovi međuproizvodi moraju se prevoziti na način koji ne utječe negativno na njihovu kakvoću.

4. Na oznaci se navode posebni uvjeti prijevoza ili skladištenja djelatne tvari ili međuproizvoda.

5. U slučaju ugovornih aktivnosti iz poglavlja XVI. proizvođač („naručitelj ugovora”) mora osigurati da se ugovaratelju („izvršitelj ugovora”) dostave relevantne informacije za obavljanje ugovornih aktivnosti te da izvršitelj ugovora poštuje odgovarajuće uvjete prijevoza i skladištenja.

6. Uspostavlja se sustav koji omogućuje praćenje distribucije svake serije međuproizvoda ili djelatne tvari kako bi se omogućilo njezino povlačenje.

POGLAVLJE XI.

LABORATORIJSKE KONTROLE

Članak 45.

Opće kontrole

1. Sve specifikacije, planovi uzorkovanja i postupci ispitivanja moraju biti znanstveno opravdani i primjereni kako bi se osiguralo da su sirovine, međuproizvodi, djelatne tvari te oznake i materijal za pakiranje u skladu s utvrđenim standardima kakvoće i čistoće.

2. Specifikacije i postupci ispitivanja moraju biti u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Mogu postojati i dodatne specifikacije pored onih navedenih u uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.

3. Specifikacije, planove uzorkovanja i postupke ispitivanja, uključujući njihove promjene, sastavlja odgovarajuća organizacijska jedinica, a preispituje ih i odobrava odjel za kakvoću.

4. Utvrđuju se odgovarajuće specifikacije za djelatne tvari na temelju prihvaćenih normi i u skladu s proizvodnim procesom.

5. Specifikacije za djelatne tvari uključuju kontrolu nečistoća (npr. organskih nečistoća, anorganskih nečistoća i rezidualnih otapala). Ako je za djelatnu tvar utvrđena specifikacija za mikrobiološku čistoću, moraju se odrediti i poštovati odgovarajuće granične vrijednosti za poduzimanje mjera u pogledu ukupnog broja mikroorganizama i nepoželjnih organizama. Ako je za djelatnu tvar utvrđena specifikacija za endotoksine, moraju se odrediti i poštovati odgovarajuće granične vrijednosti za poduzimanje mjera.

6. Laboratorijske kontrole prate se i dokumentiraju u trenutku provedbe.

7. Moraju se utvrditi postupci za istragu i dokumentiranje rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijom. Ti postupci zahtijevaju analizu podataka, procjenu kritičnosti rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijom, dodjelu zaduženja za korektivne mjere i donošenje zaključaka. Svako ponovno uzorkovanje ili ponovno ispitivanje nakon dobivanja rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijom mora se provoditi u skladu s dokumentiranim postupkom.

8. Moraju se utvrditi postupci za pripremu reagensa i standardnih otopina i njihovo označivanje. Za analitičke reagense ili standardne otopine prema potrebi se primjenjuju rokovi valjanosti.

9. Primarni referentni standardi moraju biti prikladni za predviđenu namjenu. Izvor svakog primarnog referentnog standarda mora se dokumentirati. Vodi se evidencija o čuvanju i upotrebi svakog primarnog referentnog standarda u skladu s preporukama dobavljača.

10. Primarni referentni standardi dobiveni iz službeno priznatog izvora mogu se koristiti bez ispitivanja ako se čuvaju u uvjetima koji su u skladu s preporukama dobavljača.

11. Ako nije dostupan primarni referentni standard iz službeno priznatog izvora, utvrđuje se „interni primarni referentni standard”. Provodi se odgovarajuće ispitivanje kako bi se u potpunosti odredili identitet i čistoća internog primarnog referentnog standarda. Mora se voditi odgovarajuća dokumentacija o tom ispitivanju.

12. Sekundarni referentni standardi moraju se na odgovarajući način pripremiti, identificirati, ispitati, odobriti i čuvati. Prikladnost svake serije sekundarnog referentnog standarda određuje se prije prve upotrebe usporedbom s primarnim referentnim standardom. Svaku seriju sekundarnog referentnog standarda periodično treba rekvalificirati u skladu s pisanim protokolom.

Članak 46.

Ispitivanje

1. Za svaku seriju djelatne tvari i njezinih međuproizvoda provode se odgovarajuća laboratorijska ispitivanja kako bi se utvrdila usklađenost sa specifikacijama.

2. Za svaku djelatnu tvar utvrđuje se profil nečistoća koji opisuje identificirane i neidentificirane nečistoće prisutne u tipičnoj seriji proizvedenoj specifičnim kontroliranim proizvodnim procesom. Profil nečistoća obuhvaća:

(a) identitet nečistoće ili neku kvalitativnu analitičku oznaku (npr. vrijeme retencije);

(b) raspon vrijednosti svake identificirane nečistoće;

(c) klasifikaciju svake identificirane nečistoće (npr. anorganska, organska, otapalo).

3. Odstupajući od stavka 2., profili nečistoća nisu potrebni za djelatne tvari dobivene iz biljnog izvora ili životinjskog tkiva.

4. Profil nečistoća se u odgovarajućim vremenskim razmacima uspoređuje s profilom nečistoća iz uvjeta odobrenja za stavljanje u promet ili s povijesnim podacima kako bi se otkrile promjene djelatne tvari nastale zbog promjene sirovina, radnih parametara opreme ili proizvodnog procesa.

5. Ako je utvrđena mikrobiološka kakvoća, na svakoj seriji međuproizvoda i djelatne tvari provode se odgovarajuća mikrobiološka ispitivanja.

Članak 47.

Certifikati analize

1. Na zahtjev se izdaju certifikati analize za svaku seriju međuproizvoda ili djelatne tvari.

2. Certifikat analize mora sadržavati barem:

(a) naziv međuproizvoda ili djelatne tvari uključujući, prema potrebi, njihovu klasu;

(b) broj serije;

(c) datum puštanja u promet;

(d) rok valjanosti za međuproizvode ili djelatne tvari s rokom valjanosti;

(e) datum ponovnog ispitivanja za međuproizvode ili djelatne tvari s datumom ponovnog ispitivanja;

(f) svako ispitivanje provedeno u skladu s farmakopejskim zahtjevima ili zahtjevima kupca, uključujući granice prihvatljivosti i dobivene brojčane rezultate, prema potrebi.

3. Certifikati moraju sadržavati datum i potpis ovlaštenog osoblja odjela za kakvoću te ime, adresu i telefonski broj izvornog proizvođača.

4. Ako su analizu proveli subjekti uključeni u prepakiravanje ili ponovnu obradu, u certifikatu analize navodi se ime, adresa i telefonski broj subjekta uključenog u prepakiravanje ili ponovnu obradu te upućivanje na ime izvornog proizvođača.

5. Kad subjekti uključeni u prepakiravanje ili ponovnu obradu izdaju nove certifikate, ili se novi certifikati izdaju u njihovo ime, u tim se certifikatima navodi ime, adresa i telefonski broj laboratorija koji je proveo analizu. U tim se certifikatima navodi i upućivanje na ime i adresu izvornog proizvođača te na izvornu potvrdu o seriji, čija se kopija prilaže.

Članak 48.

Program kontinuiranog praćenja stabilnosti

1. Proizvođači moraju uspostaviti dokumentirani program kontinuiranog praćenja stabilnosti radi praćenja podataka o stabilnosti djelatnih tvari. Rezultate treba koristiti za potvrđivanje odgovarajućih uvjeta skladištenja i datuma ponovnog ispitivanja ili rokova valjanosti.

2. Ispitni postupci koji se primjenjuju u studijama stabilnosti moraju biti primjereni za djelatnu tvar i validirani.

3. Uzorci za ispitivanje stabilnosti moraju se pohraniti u spremnike koji simuliraju komercijalne spremnike.

4. Prve tri komercijalne serije uključuju se u program kontinuiranog praćenja stabilnosti kako bi se potvrdio datum ponovnog ispitivanja ili datum isteka roka valjanosti.

5. Odstupajući od stavka 4., ako podaci iz prethodnih studija pokazuju da se očekuje da će djelatna tvar ostati stabilna najmanje dvije godine, mogu se koristiti manje od tri serije.

6. Nakon što se prve tri komercijalne serije uključe u program kontinuiranog praćenja stabilnosti, najmanje jedna serija proizvedene djelatne tvari godišnje uključuje se u program kontinuiranog praćenja stabilnosti, osim ako u danoj godini nije proizvedena nijedna serija ili je opravdana drukčija učestalost.

7. U slučaju djelatnih tvari s kratkim rokom valjanosti, ispitivanje stabilnosti mora se provoditi češće. Ako postoje podaci koji potvrđuju da stabilnost djelatne tvari nije ugrožena, može se razmotriti izostavljanje određenih intervala za ispitivanje.

8. Ako je primjereno, ispitivanje stabilnosti djelatnih tvari mora se provoditi u skladu s uvjetima utvrđenima u Smjernicama o stabilnosti: ispitivanje stabilnosti novih veterinarskih djelatnih tvari i lijekova ([5]).

Članak 49.

Određivanje roka valjanosti i datuma ponovnog ispitivanja

1. Ako se međuproizvod namjerava prenijeti izvan kontrole proizvođača i dodijeljen je rok valjanosti ili datum ponovnog ispitivanja, moraju biti dostupne popratne informacije o stabilnosti (npr. objavljeni podaci, rezultati ispitivanja).

2. Rok valjanosti ili datum ponovnog ispitivanja djelatne tvari određuju se na temelju ocjene podataka dobivenih u studijama stabilnosti.

3. Preliminarni rok valjanosti ili datum ponovnog ispitivanja djelatne tvari može se odrediti na temelju serija na pilot-razini ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

(a) metoda proizvodnje i postupak korišteni u pilot-serijama simuliraju konačni proces koji će se koristiti u komercijalnoj proizvodnji;

(b) kakvoća djelatne tvari predstavlja materijal koji će se proizvoditi u komercijalnoj proizvodnji.

Članak 50.

Čuvanje uzoraka

1. Referentni uzorci čuvaju se za potrebe potencijalne buduće procjene kakvoće serija djelatne tvari, a ne za potrebe budućeg ispitivanja stabilnosti.

2. Referentni uzorci svake serije djelatne tvari čuvaju se godinu dana nakon isteka roka valjanosti serije ili tri godine nakon distribucije serije, ovisno o tome koje je razdoblje duže.

3. Za djelatne tvari s datumom ponovnog ispitivanja referentni uzorci čuvaju se tri godine nakon što proizvođač distribuira cijelu seriju.

4. Referentni uzorci čuvaju se u istom sustavu pakiranja u kojem se čuva djelatna tvar ili u sustavu pakiranja koji je istovrijedan ili daje veću zaštitu od onog za tržište.

5. Zadržavaju se dostatne količine za provođenje najmanje dviju cjelovitih farmakopejskih analize ili, ako ne postoji farmakopejska monografija, dviju cjelovitih analiza prema specifikaciji.

([5]) Europska agencija za lijekove: *Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

POGLAVLJE XII.

VALIDACIJA

Članak 51.

Politika i metodologija validacije

1. Treba utvrditi i dokumentirati proizvođačevu opću politiku i metodologiju validacije, uključujući validaciju proizvodnih procesa, postupaka čišćenja, analitičkih metoda, ispitnih postupaka procesnih kontrola, računalnih sustava i imenovanje osoba odgovornih za izradu, pregled, odobravanje i dokumentiranje svake faze validacije.

2. Kritični procesni parametri ili atributi djelatnih tvari moraju se utvrditi tijekom faze razvoja ili iz povijesnih podataka te se moraju definirati rasponi potrebni za reproducibilnost operacija, uključujući:

(a) kritične atribute djelatne tvari;

(b) procesne parametre koji mogu utjecati na kritične atribute kakvoće djelatne tvari;

(c) raspon za svaki kritični procesni parametar za koji se očekuje da će se koristiti tijekom rutinske proizvodnje i kontrole procesa.

3. Validacija mora obuhvatiti i operacije za koje je utvrđeno da su kritične za kakvoću i čistoću djelatne tvari.

Članak 52.

Validacijska dokumentacija

1. Mora se uspostaviti pisani protokol validacije u kojem se navodi kako će se provoditi validacija pojedinog procesa. Protokol pregledava i odobrava odjel za kakvoću i drugi nadležni odjeli.

2. U protokolu validacije navodi se sljedeće:

(a) kritične faze procesa i kriteriji prihvatljivosti;

(b) vrsta validacije koja će se provoditi (npr. prospektivna, tekuća);

(c) broj izvođenja procesa.

3. Treba sastaviti izvješće o validaciji s upućivanjem na protokol validacije. Izvješće o validaciji mora sadržavati:

(a) sažetak dobivenih rezultata;

(b) sva uočena odstupanja od protokola validacije;

(c) primjedbe i zaključke o odstupanjima iz točke (b);

(d) preporuke promjena radi ispravka nedostataka.

4. Sva odstupanja od protokola validacije treba dokumentirati uz odgovarajuće obrazloženje.

Članak 53.

Kvalifikacija

1. Prije početka validacije procesa mora se dovršiti odgovarajuća kvalifikacija kritične opreme i pomoćnih sustava.

2. Kvalifikacija se može provesti obavljanjem sljedećih aktivnosti, pojedinačno ili kombinirano:

(a) kvalifikacija dizajna: dokumentirana provjera prikladnosti predložene izvedbe objekata, opreme ili sustava za predviđenu namjenu;

(b) kvalifikacija instalacija: dokumentirana provjera usklađenosti instalirane ili modificirane opreme ili sustava s odobrenom izvedbom, preporukama proizvođača i/ili zahtjevima korisnika;

(c) kvalifikacija operacija: dokumentirana provjera da instalirana ili modificirana oprema ili sustavi funkcioniraju kako je predviđeno u očekivanim radnim rasponima;

(d) kvalifikacija performansi: dokumentirana provjera da oprema i pomoćni sustavi, kako su međusobno povezani, mogu djelotvorno i reproducibilno funkcionirati na temelju odobrene procesne metode i specifikacija.

Članak 54.

Validacija procesa

1. Prospektivna validacija mora se primjenjivati za sve procese proizvodnje djelatne tvari.

2. Prospektivna validacija procesa proizvodnje djelatne tvari mora se dovršiti prije komercijalne distribucije veterinarskog lijeka proizvedenog od te djelatne tvari.

3. Odstupajući od stavka 1., u sljedećim se slučajevima može provesti tekuća validacija:

(a) nisu dostupni podaci iz ponovljenih proizvodnih procesa jer je proizveden samo ograničen broj serija djelatne tvari;

(b) serije djelatne tvari proizvode se rijetko; ili

(c) serije djelatne tvari proizvode se primjenom validiranog procesa koji je izmijenjen.

4. Serije se mogu pustiti u promet i koristiti u proizvodnji veterinarskog lijeka prije završetka tekuće validacije na temelju temeljitog praćenja i ispitivanja serija djelatne tvari.

5. Odstupajući dalje od stavka 1., može se provesti retrospektivna validacija u slučaju ustaljenih procesa koji su korišteni bez znatnih promjena kakvoće djelatne tvari zbog promjena u sirovinama, opremi, sustavima, prostorima ili proizvodnom procesu. Taj se validacijski pristup može primjenjivati ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

(a) identificirani su kritični atributi kakvoće i kritični procesni parametri;

(b) utvrđeni su odgovarajući kriteriji prihvatljivosti i kontrole tijekom procesa;

(c) nije bilo većih nedostataka procesa ili proizvoda koji se mogu pripisati nekom drugom uzroku osim pogreške rukovatelja ili kvarova opreme koji nisu povezani s prikladnošću opreme;

(d) utvrđeni su profili nečistoća za postojeću djelatnu tvar.

6. Serije odabrane za retrospektivnu validaciju moraju biti:

(a) reprezentativne za sve serije proizvedene tijekom razdoblja pregleda, uključujući sve serije koje nisu u skladu sa specifikacijama;

(b) provedene u dovoljnom broju kako bi se dokazala dosljednost procesa.

7. Zadržani uzorci mogu se koristiti za ispitivanje za retrospektivnu validaciju.

Članak 55.

Program validacije procesa

1. Broj izvođenja procesa za validaciju ovisi o složenosti procesa ili kritičnosti promjene procesa koja se razmatra.

2. Za prospektivnu i tekuću validaciju moraju se koristiti najmanje tri uzastopne uspješne proizvodne serije. U situacijama kad su opravdana dodatna izvođenja procesa da bi se dokazala dosljednost procesa (npr. složeni procesi proizvodnje djelatne tvari ili procesi proizvodnje djelatne tvari s produljenim vremenom dovršetka), taj se broj treba povećati.

3. Kod retrospektivne validacije moraju se pregledati podaci iz deset do trideset uzastopnih serija kako bi se procijenila dosljednost procesa.

4. Odstupajući od stavka 3., kod retrospektivne validacije smije se ispitati manji broj serija ako je to opravdano.

5. Kritični procesni parametri kontroliraju se i prate tijekom studija validacije procesa. Procesni parametri koji nisu povezani s kakvoćom, kao što su varijable koje se kontroliraju kako bi se smanjila potrošnja električne energije ili upotreba opreme, mogu se isključiti iz validacije procesa.

6. Validacijom procesa treba potvrditi da je profil nečistoća za svaku djelatnu tvar unutar utvrđenih graničnih vrijednosti. Profil nečistoća mora biti usporediv ili bolji od povijesnih podataka i, ako je primjenjivo, usporediv ili bolji od profila utvrđenog tijekom razvoja procesa ili profila serija korištenih za ključne kliničke studije i toksikološke studije.

Članak 56.

Periodični pregled validiranih sustava

1. Validirani sustavi i procesi moraju se periodično pregledavati.

2. Ako nisu provedene znatne promjene sustava ili procesa i pregled kakvoće potvrdi da sustav ili proces omogućuju dosljednu proizvodnju materijala koji udovoljava specifikacijama, nije potrebna ponovna validacija.

Članak 57.

Validacija čišćenja

1. Postupci čišćenja moraju se validirati. Validacija čišćenja mora biti usmjerena na situacije ili faze procesa u kojima kontaminacija ili prijenos materijala predstavlja najveći rizik za kakvoću djelatne tvari.

2. Validacija postupaka čišćenja mora odražavati stvarne obrasce upotrebe opreme. Ako se istom opremom proizvode različite djelatne tvari ili međuproizvodi, a oprema se čisti istim postupkom, za validaciju čišćenja može se odabrati reprezentativni međuproizvod ili djelatna tvar. Taj se odabir mora temeljiti na:

(a) topljivosti međuproizvoda ili djelatne tvari;

(b) težini čišćenja;

(c) izračunu graničnih vrijednosti rezidua na temelju jačine, toksičnosti i stabilnosti.

3. U protokolu validacije čišćenja opisuje se sljedeće:

(a) oprema koju treba očistiti;

(b) postupci;

(c) materijali;

(d) prihvatljive razine čišćenja;

(e) parametri koje treba pratiti i kontrolirati;

(f) analitičke metode koje treba primjenjivati;

(g) vrsta uzoraka koje treba prikupiti i način na koji se uzimaju i označavaju.

4. Uzorkovanje treba uključivati uzimanje brisa, ispiranje ili alternativne metode (npr. izravna ekstrakcija), prema potrebi, kako bi se otkrili i netopljivi i topljivi rezidui. Korištene metode uzorkovanja moraju omogućiti kvantitativno mjerenje razina rezidua preostalih na površini opreme nakon čišćenja.

5. Treba primjenjivati validirane analitičke metode osjetljive na otkrivanje rezidua ili kontaminanata. Granica detekcije svake analitičke metode mora biti dovoljno osjetljiva da se može otkriti utvrđena prihvatljiva razina rezidua ili kontaminanta. Treba utvrditi dostižnu razinu iskoristivosti metode. Granične vrijednosti rezidua moraju biti praktične, dostižne i provjerljive i moraju se temeljiti na najštetnijim reziduima. Granične vrijednosti mogu se utvrditi na temelju poznate minimalne farmakološke, toksikološke ili fiziološke aktivnosti djelatne tvari ili njezine najštetnije komponente.

6. U ispitivanjima čišćenja ili sanitizacije opreme u obzir treba uzeti mikrobiološku kontaminaciju i kontaminaciju endotoksinima za procese u kojima postoji potreba za smanjenjem ukupnog broja mikroorganizama ili endotoksina u djelatnoj tvari ili za druge procese u kojima bi takva kontaminacija mogla biti problematična (npr. nesterilne djelatne tvari koje se koriste za proizvodnju sterilnih lijekova).

7. Postupke čišćenja treba pratiti u odgovarajućim vremenskim razmacima nakon validacije kako bi se osiguralo da su učinkoviti kad se primjenjuju tijekom rutinske proizvodnje. Čistoća opreme može se pratiti analitičkim ispitivanjem i vizualnim pregledom, ako je to izvedivo. Vizualni pregled može omogućiti otkrivanje veće kontaminacije koncentrirane na malim površinama koja se inače ne bi otkrila uzorkovanjem ili analizom.

Članak 58.

Validacija analitičkih metoda

1. Analitičke metode moraju se validirati, osim ako je metoda koja se koristi opisana u relevantnoj farmakopeji ili drugoj priznatoj referentnoj zbirci normi. Prikladnost svih korištenih metoda ispitivanja treba provjeriti u stvarnim uvjetima upotrebe i tu provjeru dokumentirati.

2. Validaciju analitičkih metoda treba provesti u skladu sa zahtjevima iz smjernica o metodologiji validacije analitičkih postupaka ([6]). Stupanj provedene validacije analitičkih postupaka mora odgovarati svrsi analize i fazi procesa proizvodnje djelatne tvari.

3. O svakoj izmjeni validirane analitičke metode treba voditi potpunu evidenciju. Ta evidencija mora sadržavati razlog za izmjenu i odgovarajuće podatke kojima se potvrđuje da izmjena daje rezultate koji su jednako točni i pouzdani kao utvrđena metoda.

POGLAVLJE XIII

KONTROLA PROMJENA

Članak 59.

Opći zahtjevi za kontrolu promjena

1. Mora se uspostaviti formalni sustav kontrole promjena kako bi se ocijenile sve promjene koje mogu utjecati na proizvodnju i kontrolu međuproizvoda ili djelatne tvari.

([6]) Europska agencija za lijekove: *Guideline on validation of analytical procedures: methodology* (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Utvrđuju se pisani postupci u kojima se opisuje identifikacija, dokumentacija, odgovarajući pregled i odobravanje promjena sirovina, specifikacija, analitičkih metoda, prostora, pomoćnih sustava, opreme (uključujući računalni hardver i softver), faza procesa i materijala za označivanje i pakiranje.

3. Sve prijedloge promjena relevantnih za dobru proizvođačku praksu mora sastaviti, pregledati i odobriti odgovarajuća organizacijska jedinica te ih mora pregledati i odobriti odjel za kakvoću.

4. Treba procijeniti potencijalni učinak predloženih promjena na kakvoću djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda. Postupak klasifikacije može pomoći u određivanju razine ispitivanja, validacije i dokumentacije potrebne za obrazloženje promjena validiranog procesa. Promjene se klasificiraju (npr. kao manje ili veće) ovisno o prirodi i opsegu promjena te učincima koje promjene mogu imati na proces.

5. Mora se provesti znanstvena procjena kako bi se utvrdilo koja su dodatna ispitivanja i studije validacije prikladni za obrazloženje promjena validiranog procesa.

6. Svi dokumenti na koje promjene utječu moraju se revidirati i ažurirati ako se odobrene promjene provode.

7. Nakon provedbe promjene mora se provesti procjena prvih serija proizvedenih ili ispitanih nakon promjene.

8. Treba procijeniti u kojoj mjeri kritične promjene potencijalno mogu utjecati na utvrđene datume ponovnog ispitivanja ili rokove valjanosti. Ako je potrebno, uzorci djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda proizvedenih primjenom modificiranog procesa uključuju se u ubrzani program stabilnosti i dodaju u program kontinuiranog praćenja stabilnosti.

9. Proizvođače veterinarskog lijeka treba obavijestiti o promjenama u odnosu na utvrđene postupke proizvodnje i kontrole procesa koje mogu utjecati na kakvoću djelatne tvari koja se koristi u veterinarskom lijeku.

POGLAVLJE XIV.

ODBIJANJE I PONOVNA UPOTREBA MATERIJALA

Članak 60.

Odbijanje

Djelatne tvari i njihovi međuproizvodi koji nisu u skladu s utvrđenim specifikacijama moraju se identificirati kao takvi i staviti u karantenu. Konačno raspolaganje odbijenim materijalom mora se evidentirati.

Članak 61.

Ponovna obrada

1. Međuproizvod ili djelatna tvar, uključujući one koji nisu u skladu sa standardima ili specifikacijama, mogu se ponovno uvesti u proizvodni proces i ponovno obraditi ponavljanjem faze kristalizacije ili drugih prikladnih faza kemijske ili fizičke manipulacije koje su sastavni dio uspostavljenog proizvodnog procesa (npr. destilacija, filtracija, kromatografija, mljevenje). Ponovna obrada koja se primjenjuje za većinu serija mora se uključiti u standardni proizvodni proces kao njegov sastavni dio.

2. Ponovno uvođenje nereagiranog materijala u proces i ponavljanje kemijske reakcije smatra se ponovnom obradom, osim ako je sastavni dio utvrđenog procesa. Takvoj ponovnoj obradi mora prethoditi pomna procjena kako bi se osiguralo da na kakvoću djelatne tvari ili njezinih međuproizvoda ne utječe negativno potencijalno stvaranje nusproizvoda i proizvoda prekomjerne reakcije.

Članak 62.

Dorada

1. Serije koje nisu u skladu s utvrđenim standardima ili specifikacijama smiju se dorađivati samo ako je istražen razlog njihove neusklađenosti.

2. Serije koje su dorađene treba podvrgnuti odgovarajućoj procjeni, ispitivanju, ispitivanju stabilnosti ako je opravdano te dokumentaciji kako bi se dokazalo da je dorađeni proizvod istovrijedne kakvoće kao i proizvod proizveden izvornim procesom.

3. Za validaciju postupaka dorade može se primjenjivati tekuća validacija. Ako se dorađuje samo jedna serija, može se sastaviti izvješće, a serija se može pustiti u promet nakon što se dokaže da je prihvatljiva.

4. Postupci moraju omogućiti usporedbu profila nečistoća svake dorađene serije sa serijama proizvedenima utvrđenim procesom. Ako rutinske analitičke metode nisu adekvatne za karakterizaciju dorađene serije, moraju se primijeniti dodatne metode.

Članak 63.

Oporaba materijala i otapala

1. Reagensi, međuproizvodi ili djelatna tvar mogu se oporabiti (npr. iz matične otopine ili filtrata) pod uvjetom da postoje odobreni postupci za oporabu i da oporabljeni materijali udovoljavaju traženim specifikacijama.

2. Otapala se mogu oporabiti i ponovno upotrijebiti u istim ili različitim procesima, pod uvjetom da se postupci oporabe kontroliraju i prate kako bi se osiguralo da otapala ispunjavaju utvrđene norme prije ponovne upotrebe ili miješanja s drugim odobrenim materijalima.

3. Nova i oporabljena otapala i reagensi mogu se kombinirati pod uvjetom da je odgovarajućim ispitivanjem dokazana njihova prikladnost za predviđenu namjenu.

4. Upotreba oporabljenih otapala, matičnih otopina i drugih oporabljenih materijala mora se na odgovarajući način dokumentirati.

Članak 64.

Vraćeni materijali

1. Vraćeni međuproizvodi ili djelatne tvari jasno se označavaju kao takvi i stavljaju u karantenu.

2. Ako postoji sumnja u kakvoću vraćenih međuproizvoda ili djelatnih tvari zbog uvjeta u kojima su skladišteni ili isporučeni prije ili tijekom njihova vraćanja ili zbog uvjeta njihovih spremnika, vraćeni međuproizvodi ili djelatne tvari ponovno se obrađuju, dorađuju ili uništavaju, prema potrebi.

3. Evidencija vraćenih međuproizvoda ili djelatnih tvari vodi se u skladu s odredbama članka 21. stavka 4. Provedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280 ([7]).

([7]) Provedbena uredba Komisije (EU) 2021/1280 od 2. kolovoza 2021. o mjerama dobre distribucijske prakse za djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali u veterinarsko-medicinskim proizvodima u skladu s Uredbom (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 279, 3.8.2021., str. 1., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

POGLAVLJE XV.

REKLAMACIJE I POVLAČENJE IZ PROMETA

Članak 65.

Postupci za reklamacije i povlačenje iz prometa za proizvođače

1. Mora se uspostaviti sustav kojim se osigurava da se sve reklamacije povezane s kakvoćom, bilo da su zaprimljene usmeno ili u pisanom obliku, evidentiraju i temeljito istraže te da se provedu odgovarajuće mjere, uključujući, prema potrebi, povlačenje djelatne tvari iz prometa. Moraju se utvrditi operativni postupci s opisom mjera koje treba poduzeti nakon primitka reklamacije u vezi s kakvoćom.

2. Evidencija o reklamacijama mora sadržavati sljedeće:

(a) ime ili naziv poduzeća i stalnu adresu ili registrirano sjedište podnositelja reklamacije;

(b) ime i, prema potrebi, titulu te podatke za kontakt osobe koja je podnijela reklamaciju;

(c) prirodu reklamacije, uključujući naziv i broj serije djelatne tvari;

(d) datum zaprimanja reklamacije;

(e) početno poduzete radnje, uključujući datume i identitet osobe koja ih je poduzela;

(f) sve naknadno poduzete radnje;

(g) odgovor podnositelju reklamacije, uključujući datum slanja odgovora;

(h) konačnu odluku o seriji dotičnog međuproizvoda ili djelatne tvari.

3. U slučaju otkrivanja neispravnosti ili sumnje na neispravnosti u kakvoći serije, razmatra se je li nužno provjeriti ostale serije ili, prema potrebi, ostale proizvode kako bi se utvrdilo postojanje neispravnosti u kakvoći. Serije koje mogu sadržavati dijelove neispravne serije ili komponenti treba istražiti.

4. Tijekom istrage prioritet je osigurati poduzimanje odgovarajućih mjera za smanjenje rizika. Sve donesene odluke i mjere moraju odražavati razinu rizika i moraju se dokumentirati. Mora se pratiti djelotvornost provedenih korektivnih i preventivnih mjera.

5. Moraju se utvrditi postupci za povlačenje djelatnih tvari iz prometa, u kojima se, među ostalim, opisuje kako se pokreće povlačenje, koga treba obavijestiti o povlačenju (uključujući relevantna tijela) te kako treba postupati s povučenim materijalom.

POGLAVLJE XVI.

UGOVORNE AKTIVNOSTI

Članak 66.

Zahtjevi za ugovorne aktivnosti

1. Povjeravanje vanjskim izvršiteljima operacija povezanih s proizvodnjom ili kontrolom djelatnih tvari provodi se u obliku pisanog ugovora s jasno definiranim odgovornostima svake stranke.

2. Ugovor mora obuhvaćati sljedeće dodatne aspekte:

(a) izvršitelj ugovora postupa u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari;

(b) izvršitelj ugovora dopušta naručitelju ugovora provođenje revizija u vezi s ugovornim aktivnostima;

(c) sva evidencija povezana s ugovornim aktivnostima čuva se na lokaciji na kojoj se aktivnost odvija i mora biti lako dostupna;

(d) izvršitelj ugovora ne smije podugovarati nijedan dio posla koji mu je povjeren ugovorom bez pisanog odobrenja naručitelja ugovora;

(e) izvršitelj ugovora ne smije mijenjati postupak, opremu, metode ispitivanja, specifikacije ili druge ugovorne zahtjeve bez pisanog odobrenja naručitelja ugovora.

3. Sve operacije proizvodnje ili kontrole povjerene ugovaratelju moraju biti u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima. Posebnu pozornost treba posvetiti sprečavanju unakrsne kontaminacije i osiguravanju sljedivosti.

4. Naručitelj ugovora provodi revizije izvršitelja ugovora kako bi osigurao usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari koje se koriste kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima u pogledu operacija koje se odvijaju na ugovornim lokacijama.

POGLAVLJE XVII.

SUBJEKTI UKLJUČENI U PREPAKIRAVANJE I PONOVNO OZNAČIVANJE

Članak 67.

Sljedivost djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda

Subjekti koji obavljaju aktivnosti prepakiravanja ili ponovnog označivanja djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda osiguravaju potpunu sljedivost djelatnih tvari i međuproizvoda tako da vode evidenciju u skladu s člankom 13. stavkom 3. Provedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280 o dobroj distribucijskoj praksi za djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima.

Članak 68.

Upravljanje kakvoćom

1. Prepakiravanje, ponovno označivanje i skladištenje djelatnih tvari i njihovih međuproizvoda mora se provoditi u okviru odgovarajućih kontrola dobre proizvođačke prakse kako bi se izbjegla zamjena i gubitak identiteta ili čistoće djelatne tvari ili međuproizvoda.

2. Prepakiravanje se mora provoditi u odgovarajućim uvjetima okoline kako bi se spriječila kontaminacija i unakrsna kontaminacija.

Članak 69.

Studije stabilnosti

Ako se djelatna tvar ili međuproizvod prepakiravaju u spremnik drukčije vrste od one koju je izvorno koristio proizvođač djelatne tvari ili međuproizvoda, provode se studije stabilnosti radi obrazloženja utvrđenog roka valjanosti ili datuma ponovnog ispitivanja.

Članak 70.

Prijenos informacija

Subjekti uključeni u prepakiravanje i ponovno označivanje:

(a) dostavljaju relevantne informacije svojim kupcima i nadležnim tijelima u skladu s odredbama članka 19. Provedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280 o dobroj distribucijskoj praksi za djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali u veterinarskim lijekovima;

(b) osiguravaju usklađenost s člankom 47. u pogledu certifikata analize.

POGLAVLJE XVIII.

POSEBNI ZAHTJEVI ZA DJELATNE TVARI PROIZVEDENE IZ STANIČNE KULTURE ILI FERMENTACIJOM

Članak 71.

Općenito

1. Ovo se poglavlje primjenjuje na djelatne tvari ili njihove međuproizvode koji su proizvedeni iz stanične kulture ili fermentacijom upotrebom prirodnih ili rekombinantnih organizama.

2. Ovo se poglavlje primjenjuje od trenutka kada se iz banke stanica uzme bočica za upotrebu u proizvodnji djelatne tvari ili njezinih međuproizvoda.

3. Za djelatne tvari ili međuproizvode koji se proizvode iz stanične kulture ili fermentacijom može biti potrebna kontrola biološkog opterećenja, virusne kontaminacije i endotoksina tijekom proizvodnje te praćenje procesa u odgovarajućim fazama, ovisno o izvoru, metodi pripreme i predviđenoj namjeni djelatne tvari ili njezina međuproizvoda.

4. Treba provoditi odgovarajuću kontrolu opreme i okoline kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju moguću mjeru. Kriteriji prihvatljivosti za kvalitetu okoline i učestalost praćenja ovise o fazi proizvodnje i uvjetima proizvodnje (otvoreni, zatvoreni ili izolirani sustavi).

5. Procesne kontrole moraju obuhvaćati sljedeće:

(a) održavanje radne banke stanica, ako je primjereno;

(b) pravilnu inokulaciju i širenje kulture;

(c) kontrolu kritičnih radnih parametara tijekom fermentacije ili stanične kulture;

(d) praćenje procesa rasta stanica, vijabilnosti (za većinu procesa stanične kulture) i produktivnosti, ako je primjereno;

(e) postupke izdvajanja i pročišćavanja kojima se uklanjaju stanice, stanični ostaci i komponente podloge uz zaštitu djelatnih tvari ili njihovih međuproizvoda od kontaminacije (posebno mikrobiološke prirode) i od gubitka kakvoće;

(f) praćenje razina biološkog opterećenja i, prema potrebi, razina endotoksina u odgovarajućim fazama proizvodnje;

(g) virusnu sigurnost kako je opisano u Smjernicama Q5A ([8]) Međunarodne konferencije o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu primjenu (ICH), ako je primjereno.

6. Ako je to primjereno, treba dokazati uklanjanje komponenti podloge, proteina stanica domaćina, drugih nečistoća povezanih s procesom, nečistoća povezanih s proizvodom ili kontaminanata.

Članak 72.

Održavanje banke stanica i vođenje evidencije

1. Pristup bankama stanica smije imati samo ovlašteno osoblje.

2. Uvjeti skladištenja za banke stanica moraju biti takvi da se održi vijabilnost stanica i spriječi kontaminacija. Moraju se poštovati međunarodne smjernice ICH Q5A.

3. Treba voditi evidenciju o upotrebi bočica iz banaka stanica i uvjetima skladištenja.

4. Prema potrebi, banke stanica periodično treba pratiti kako bi se utvrdila prikladnost za upotrebu.

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

Članak 73.

Stanična kultura ili fermentacija

1. Ako je potrebno aseptično dodati stanične supstrate, podloge, pufere i plinove, treba koristiti zatvorene ili izolirane sustave kad je to moguće. Ako se inokulacija inicijalne posude ili naknadni prijenosi ili dodavanja (podloge, puferi) obavljaju u otvorenim posudama, moraju se uvesti kontrole i postupci za smanjivanje rizika od kontaminacije.

2. Ako mikrobiološka kontaminacija može utjecati na kakvoću djelatne tvari, rukovanje otvorenim posudama mora se provoditi u sigurnosnom mikrobiološkom ormaru ili sličnom kontroliranom okruženju.

3. Osoblje mora nositi odgovarajuću odjeću i poduzeti posebne mjere opreza pri rukovanju s kulturama.

4. Moraju se pratiti kritični radni parametri (npr. temperatura, pH, brzina miješanja, dodavanje plinova, tlak) kako bi se osigurala usklađenost s utvrđenim procesom. Mora se pratiti i rast stanica, vijabilnost (za većinu procesa stanične kulture) i, prema potrebi, produktivnost. Kritični parametri razlikovat će se ovisno o postupku, a za klasičnu fermentaciju možda neće biti potrebno pratiti određene parametre (npr. vijabilnost stanica).

5. Oprema za staničnu kulturu mora se očistiti i sterilizirati nakon upotrebe. Oprema za fermentaciju mora se očistiti i sanitizirati ili sterilizirati, prema potrebi.

6. Hranjive podloge se prema potrebi moraju sterilizirati prije upotrebe kako bi se zaštitila kakvoća djelatne tvari.

7. Moraju se utvrditi odgovarajući postupci za otkrivanje kontaminacije i utvrđivanje mjera koje je potrebno poduzeti. Ti postupci moraju uključivati upute o utvrđivanju utjecaja kontaminacije na proizvod i načinu dekontaminacije opreme i njezina vraćanja u stanje za upotrebu u sljedećim serijama. Strani organizmi uočeni tijekom procesa fermentacije moraju se identificirati, ako je primjereno, te prema potrebi treba procijeniti njihov učinak na kakvoću proizvoda. Rezultati tih procjena moraju se uzeti u obzir pri raspolaganju proizvedenim materijalom.

8. Mora se voditi evidencija o slučajevima pojave kontaminacije.

9. Upotreba zajedničke opreme (za više proizvoda) mora se temeljiti na procjeni rizika i može zahtijevati dodatno ispitivanje nakon čišćenja između proizvodnih kampanja, ako je primjereno, kako bi se spriječio rizik od unakrsne kontaminacije.

Članak 74.

Izdvajanje, izolacija i pročišćavanje

1. Faze izdvajanja, bilo radi uklanjanja stanica ili staničnih komponenti ili radi prikupljanja staničnih komponenti nakon razbijanja, provodi se s opremom i u prostorima koji su projektirani tako da se rizik od kontaminacije svede na najmanju moguću mjeru.

2. Postupci izdvajanja i pročišćavanja radi uklanjanja ili inaktivacije proizvodnog organizma, staničnih ostataka i komponenti podloge (uz istodobno smanjenje razgradnje, kontaminacije i gubitka kakvoće) moraju biti adekvatni kako bi se osigurala dosljedna kakvoća međuproizvoda ili djelatne tvari.

3. Sva oprema se nakon upotrebe mora pravilno očistiti i, prema potrebi, sanitizirati. Može se primjenjivati uzastopna proizvodnja više serija ako se time ne ugrožava kakvoća međuproizvoda ili djelatne tvari.

4. Ako se koriste otvoreni sustavi, pročišćavanje se mora provoditi u uvjetima okoline prikladnima za osiguravanje kakvoće proizvoda.

5. Ako se oprema upotrebljava za više proizvoda mogu biti potrebne dodatne kontrole, kao što je upotreba namjenskih kromatografskih smola ili dodatno ispitivanje. Uvođenje tih metoda podliježe procjeni rizika.

Članak 75.

Faze uklanjanja i inaktivacije virusa

1. Faze uklanjanja virusa i inaktivacije virusa moraju se obavljati u okviru validiranih parametara.

2. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se spriječila potencijalna virusna kontaminacija iz faza prije uklanjanja ili inaktivacije virusa u one koji slijede nakon toga. Otvoreni sustavi proizvodnje smiju se koristiti u prostoru koji je odvojen od drugih procesnih aktivnosti i ima zasebnu centralnu jedinicu za pripremu zraka.

3. Ista se oprema u pravilu ne smije koristiti za različite faze pročišćavanja. Ako se koristi ista oprema, treba je na odgovarajući način očistiti i sanitizirati prije ponovne upotrebe.

4. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se spriječio mogući prijenos virusa (npr. preko opreme ili okoline) iz prethodnih koraka.

POGLAVLJE XIX.

POSEBNI ZAHTJEVI ZA DJELATNE TVARI PLINOVE

Članak 76.

Djelatne tvari plinovi

1. Proizvodnja djelatnih tvari plinova kontinuiranim procesom (npr. odvajanjem zraka) mora se kontinuirano pratiti radi provjere kakvoće. Rezultati tog praćenja moraju se čuvati na način koji omogućuje procjenu trendova.

2. Prijenosi i isporuke kriogenog i ukapljenog plina te punjenje i označivanje cilindara i pomičnih kriogenih posuda mora biti u skladu sa zahtjevima utvrđenima u odjeljcima V.6.1. i V.6.2. Priloga III. Provedbenoj uredbi (EU) 2025/2091 o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove.

POGLAVLJE XX.

ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 77.

Stupanje na snagu i primjena

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 16. srpnja 2026.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 17. listopada 2025.

Za Komisiju
Predsjednica
Ursula VON DER LEYEN

PRILOG

Početak proizvodnje djelatnih tvari

Trenutak u kojem se ishodišni materijal djelatne tvari obično uvodi u proizvodni proces naveden je u tablici u nastavku

Vrsta proizvodnje	Faze proizvodnje djelatnih tvari				
Kemijska proizvodnja	proizvodnja ishodišnog materijala djelatne tvari	uvođenje ishodišnog materijala djelatne tvari u proces	proizvodnja međuproizvoda	izolacija i pročišćavanje	fizička obrada i pakiranje
Djelatne tvari životinjskog podrijetla	prikupljanje organa, tekućina ili tkiva	rezanje, miješanje i/ili početna obrada	uvođenje ishodišnog materijala djelatne tvari u proces	izolacija i pročišćavanje	fizička obrada i pakiranje
Djelatne tvari ekstrahirane iz bilja	prikupljanje bilja	rezanje i početne ekstrakcije	uvođenje ishodišnog materijala djelatne tvari u proces	izolacija i pročišćavanje	fizička obrada i pakiranje
Biljni ekstrakti korišteni kao djelatna tvar	prikupljanje bilja	rezanje i početne ekstrakcije		daljnja ekstrakcija	fizička obrada i pakiranje
Djelatna tvar koja se sastoji od usitnjenog bilja ili bilja u prahu	prikupljanje bilja i/ili uzgoj i berba	rezanje/usitnjavanje			fizička obrada i pakiranje
Biotehnologija: fermentacija / stanična kultura	uspostava matične banke stanica i radne banke stanica	održavanje radne banke stanica	stanična kultura i/ili fermentacija	izolacija i pročišćavanje	fizička obrada i pakiranje
„Klasična” fermentacija za proizvodnju djelatne tvari	uspostava banke stanica	održavanje banke stanica	uvođenje stanica u fermentaciju	izolacija i pročišćavanje	fizička obrada i pakiranje

Faze proizvodnje djelatnih tvari na koje se odnosi ova Uredba označene su sivom bojom.