2025/2154

2025.10.27.

A BIZOTTSÁG (EU) 2025/2154 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE

(2025. október 17.)

az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlatnak az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendelettel összhangban történő megállapításáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az állatgyógyászati készítményekről és a 2001/82/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2018. december 11-i (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletre ([1]) és különösen annak 93. cikke (2) bekezdésére,

mivel:

(1) Az (EU) 2019/6 rendelettel összhangban az Unióban gyártott állatgyógyászati készítményeket – beleértve a kivitelre szánt állatgyógyászati készítményeket és az Unióba behozott állatgyógyászati készítményeket – a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően kell gyártani, és kiindulási anyagként csak olyan hatóanyagokat tartalmazhatnak, amelyeket a hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően gyártottak.

(2) A Bizottságnak az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagokra (a továbbiakban: hatóanyagok) vonatkozó, az Unióban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlatot kell elfogadnia. Az Unióban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlatokat továbbra is össze kell hangolni a vonatkozó nemzetközi szabványokkal.

(3) A hatóanyagok helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó, az Unióban alkalmazandó követelményeknek való megfelelést a hatóanyagok gyártóinak (a továbbiakban: gyártók) kell biztosítaniuk. Annak érdekében, hogy az új koncepciók vagy technológiák fejlesztése ne ütközzön akadályba, a hatóanyagok gyártói az e rendeletben meghatározottaktól eltérő alternatív megközelítéseket is alkalmazhatnak, amennyiben bizonyítani tudják, hogy az alternatív megközelítés képes ugyanazon célkitűzések elérésére, és biztosított a hatóanyagok minősége és tisztasága.

(4) A steril hatóanyagok gyártása sajátos kockázatokat jelent, amelyeket figyelembe kell venni az ilyen hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében. E célból a steril hatóanyagok sterilizálását és aszeptikus feldolgozását az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 bizottsági végrehajtási rendelet ([2]) I. mellékletében meghatározott követelményeknek megfelelően kell végezni.

(5) A biológiai eredetű hatóanyagok gyártása olyan sajátos jellemzőkkel bír, amelyeket az ilyen hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében figyelembe kell venni. E célból adott esetben alkalmazni kell az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet II. mellékletében meghatározott követelményeket.

(6) A növényi eredetű hatóanyagok gyártása olyan sajátos jellemzőkkel bír, amelyeket az ilyen hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében figyelembe kell venni. E célból adott esetben alkalmazni kell az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet III. mellékletében meghatározott követelményeket.

([1]) HL L 4., 2019.1.7., 43. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) A Bizottság (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelete (2025. október 17.) az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek megfelelően az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatának megállapításáról (HL L, 2025/2091, 2025.10.27., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) A méhek célfajainak szánt, parazitaellenes állatgyógyászati készítményekben használt hatóanyagokat és a külső alkalmazásra szánt, ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítményekben használt hatóanyagokat gyakran más terméktípusokban történő felhasználásra állítják elő, mivel az állatgyógyászati készítményekhez szükséges mennyiség túl alacsony a gazdaságos gyártás szempontjából. A méheknek szánt, parazitaellenes állatgyógyászati készítmények és az ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítmények elérhetőségének biztosítása érdekében ez a rendelet nem vonatkozik az ilyen hatóanyagok előállítására. A gyártási folyamatuknak azonban alkalmasnak kell lennie a hatóanyagok minőségének és tisztaságának biztosítására. Ezenkívül be kell tartani az állatgyógyászati készítmény gyártójának előírásait.

(8) Amennyiben egy hatóanyag biológiai forrásból történő beszerzésétől vagy izolálásától a késztermék gyártásáig egy megszakítás nélküli folyamat valósul meg, például a sejtekből, vírusalapú vakcinákból vagy fágokból álló állatgyógyászati készítmények esetében, a teljes gyártási folyamat az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet hatálya alá tartozik, ezért ez a rendelet ilyen esetekben nem alkalmazandó.

(9) Amennyiben a hatóanyagként használt gázok előállításától a késztermék gyártásáig egy megszakítás nélküli folyamat valósul meg, a teljes gyártási folyamat az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet hatálya alá tartozik, ezért ez a rendelet ilyen esetekben nem alkalmazandó.

(10) A gyártóknak a gyártás során biztosítaniuk kell a hatóanyagok azonosítását, integritását, nyomonkövethetőségét és állandó minőségét. E célkitűzés elérése érdekében a gyártóknak átfogó minőségirányítási rendszert kell alkalmazniuk.

(11) A termékminőségi felülvizsgálatok révén a gyártóknak ellenőrizniük kell a meglévő folyamatok következetességét és a jelenlegi specifikációk megfelelőségét, továbbá azonosítaniuk kell a trendeket, valamint a termék- és folyamatfejlesztési lehetőségeket. Adott esetben az ilyen felülvizsgálatok eredménye alapján korrekciós vagy megelőző intézkedéseket kell végrehajtani.

(12) Annak biztosítása érdekében, hogy a hatóanyagok megfeleljenek az előírt minőségi standardoknak, valamint a forgalombahozatali engedélyben foglalt feltételeknek és a helyes gyártási gyakorlatnak, a gyártóknak rendszeres önellenőrzést kell végezniük.

(13) A hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében a gyártóknak megfelelő létszámú, hozzáértő és egyértelmű felelősségi körrel rendelkező személyzettel kell rendelkezniük. A személyzet számára alapképzést és folyamatos képzést kell biztosítani a kijelölt feladatokkal kapcsolatban.

(14) A gyártási folyamat során mindig be kell tartani a megfelelő higiéniai előírásokat.

(15) A hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében a gyártóknak rendelkezniük kell a hatóanyagok gyártására és ellenőrzésére alkalmas helyiségekkel és berendezésekkel, valamint az anyagok és termékek tárolására alkalmas helyiségekkel. Az ilyen helyiségeket és berendezéseket megfelelően karban kell tartani. A helyiségek és berendezések minősítését és validálását, beleértve a hatóanyagok gyártása során használt kiszolgáló és egyéb rendszereket, a helyes gyártási gyakorlat alapvető követelményének kell tekinteni.

(16) Annak biztosítása érdekében, hogy a számítógépes rendszerek használata ne növelje a hatóanyagok minőségét érintő kockázatokat, bizonyos követelményeket meg kell állapítani az ilyen rendszerek használatára vonatkozóan.

(17) A minőségirányítási rendszer kulcsfontosságú elemeként elő kell írni az átfogó dokumentációs rendszer alkalmazását. A dokumentációs rendszernek biztosítania kell a megfelelő utasítások és specifikációk meghatározását, beleértve a vonatkozó ellenőrzési és nyomonkövetési eljárásokat, a hatóanyagok minőségének biztosítása érdekében. A dokumentációs rendszernek emellett biztosítania kell, hogy minden olyan tevékenységet, amely közvetve vagy közvetlenül befolyásolhatja a hatóanyagok minőségét, megfelelően dokumentáljanak, és hogy az adatok sértetlenek maradjanak az adattárolás teljes időtartama alatt.

(18) Meg kell határozni az anyagok és termékek kezelésére, a beszállítók minősítésére, a keresztszennyeződés megelőzésére és a csomagolási műveletekre vonatkozó követelményeket.

(19) A hatóanyagok és intermedierjeik minőségének biztosítása érdekében gyártási és gyártásközi ellenőrzéseket kell végezni.

(20) Laboratóriumi ellenőrzésekkel kell biztosítani, hogy mindaddig ne engedélyezzék az anyagok felszabadítását és a termékek forgalomba hozatalát, amíg nem ellenőrizték a minőségüket. A laboratóriumi ellenőrzésnek magában kell foglalnia a mintavételt, a specifikációkat, a vizsgálatokat, a szervezeti intézkedéseket, a dokumentációt és a felszabadítási eljárásokat.

(21) A gyártott termékek minőségének biztosításához elengedhetetlen a helyes mintavétel. A referenciamintákat meg kell őrizni a hatóanyagtétel dokumentálása, minőségvizsgálat esetén pedig értékelés céljából.

(22) A minőségi problémák gyors észlelése és kezelése érdekében a gyártóknak létre kell hozniuk a feltételezett minőségi hibák és a minőséggel kapcsolatos panaszok nyilvántartására és kivizsgálására szolgáló rendszert. Emellett ki kell dolgozni a visszahívások kezelésére szolgáló eljárásokat.

(23) Annak biztosítása érdekében, hogy a hatóanyagok gyártásával és ellenőrzésével kapcsolatos tevékenységek kiszervezése ne növelje a hatóanyagok minőségét érintő kockázatokat, meg kell állapítani bizonyos követelményeket. A kiszervezést mindenekelőtt írásban kell elvégezni, és egyértelműen el kell határolni az egyes felek felelősségi körét.

(24) Bizonyos típusú hatóanyagok gyártása különös figyelmet érdemel. További követelményeket kell bevezetni a sejtkultúrával vagy fermentációval előállított hatóanyagok vagy azok intermedierjeinek gyártása, valamint a hatóanyagként használt gázok előállítása tekintetében. Ezért bizonyos kiigazításokat kell végrehajtani a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó követelmények tekintetében, vagy adott esetben további követelményeket kell meghatározni az ilyen termékekre vonatkozóan.

(25) Bár a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozóan ebben a rendeletben meghatározott követelmények továbbra is összhangban vannak a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([3]) értelmében alkalmazandó követelményekkel, időt kell biztosítani az illetékes hatóságoknak és az érintett érdekelt feleknek arra, hogy megismerjék e rendelet rendelkezéseit. Ennek megfelelően a rendelet alkalmazását el kell halasztani.

(26) Az ebben a rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak az állatgyógyászati készítmények állandó bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

I. FEJEZET

ÁLTALÁNOS RENDELKEZÉSEK

1. cikk

Tárgy és hatály

(1) Ez a rendelet megállapítja az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok (a továbbiakban: hatóanyagok) helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó követelményeket.

(2) Ez a rendelet a steril hatóanyagok gyártására csak a hatóanyag sterilizálását közvetlenül megelőző pontig alkalmazandó. A sterilizálást és az aszeptikus feldolgozást az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet I. mellékletében meghatározott követelményeknek megfelelően kell végezni.

([3]) Az Európai Parlament és a Tanács 2001/82/EK irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o., http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

(3) A biológiai hatóanyagok – kivéve a (7) bekezdésben említett hatóanyagok –gyártásának meg kell felelnie az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet II. mellékletében meghatározott további követelményeknek.

(4) A növényi hatóanyagok gyártására az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet III. mellékletében meghatározott további követelmények vonatkoznak.

(5) Ez a rendelet – a XVII. fejezet kivételével – az e cikk (7) bekezdésében említett anyagoktól eltérő hatóanyagok gyártóira vonatkozik.

(6) A XVII. fejezet az e cikk (7) bekezdésében említett anyagoktól eltérő hatóanyagok újracsomagolásában vagy újracímkézésében érintett szervezetekre vonatkozik.

(7) E rendelet hatálya nem terjed ki a következő hatóanyagokra:

a) a méhek célfajainak szánt, parazitaellenes állatgyógyászati készítményekben használandó hatóanyagok;

b) az állatok esetében külső alkalmazásra szánt, ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítményekben használandó hatóanyagok;

c) biológiai hatóanyagok, amelyek esetében a hatóanyag biológiai forrásból történő beszerzésétől vagy izolálásától a késztermék gyártásáig egy megszakítás nélküli folyamat valósul meg;

d) olyan gázok, amelyek esetében a hatóanyag és az állatgyógyászati készítmény előállítása között egy összefüggő folyamat valósul meg, és nincs lehetőség a gáz közbenső tárolására.

(8) A VII. fejezet nem alkalmazandó a hatóanyagként használt gázok levegőszétválasztással történő előállítására.

(9) A 48. és 49. cikk nem alkalmazandó az olyan, hatóanyagként használt gázok előállítására, amelyek esetében a kezdeti stabilitási vizsgálatokat bibliográfiai adatok helyettesítik.

(10) Eltérő rendelkezés hiányában az 50. cikk nem vonatkozik a hatóanyagként használt gázok előállítására.

(11) Az e rendeletben meghatározott követelmények teljesítése igazolja a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelést, ugyanakkor a hatóanyagok gyártója (a továbbiakban: gyártó) az e rendeletben meghatározott követelményektől eltérő alternatív megközelítéseket alkalmazhat, amennyiben megfelelően indokolni tudja, hogy az alternatív megközelítés képes ugyanazon célkitűzések elérésére, és biztosított a hatóanyag minősége és tisztasága.

2. cikk

Fogalommeghatározások

E rendelet alkalmazásában:

1. „aláírással ellátott”: arra vonatkozó bejegyzés, hogy ki hajtotta végre az adott intézkedést vagy felülvizsgálatot. Ez az aláírás állhat kezdőbetűkből, lehet teljes, kézzel írt aláírás, magánpecsét vagy fokozott biztonságú elektronikus aláírás a 910/2014/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet ([4]) 3. cikkének (11) bekezdésében meghatározottak szerint;

2. „minőségügyi kockázatkezelés”: proaktívan és visszamenőlegesen egyaránt alkalmazott szisztematikus folyamat a hatóanyagok minőségét érintő kockázatok értékelésére, ellenőrzésére, közlésére és felülvizsgálatára;

3. „intermedier”: egy hatóanyag feldolgozása során előállított olyan anyag, amely további molekuláris változáson vagy tisztításon megy keresztül, mielőtt hatóanyaggá válna;

([4]) Az Európai Parlament és a Tanács 910/2014/EU rendelete (2014. július 23.) a belső piacon történő elektronikus tranzakciókhoz kapcsolódó elektronikus azonosításról és bizalmi szolgáltatásokról, valamint az 1999/93/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 257., 2014.8.28., 73. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4. „minősítés (qualification)”: annak bizonyítására szolgáló eljárás, hogy az egységek, helyiségek, berendezések, kiszolgáló rendszerek, egyéb rendszerek vagy anyagok alkalmasak a tervezett feladat elvégzésére, és képesek a várt eredmények elérésére;

5. „gyártásközi ellenőrzés”: a gyártás során végzett ellenőrzés, amelynek célja a folyamat nyomon követése és szükség esetén kiigazítása annak biztosítása érdekében, hogy az intermedier vagy a hatóanyag megfeleljen az előírásoknak;

6. „validálás”: annak bizonyítására szolgáló eljárás, hogy egy módszer vagy folyamat megfelelő a tervezett alkalmazásának céljára;

7. „tétel”: olyan anyagok vagy termékek meghatározott mennyisége, amelyek ugyanazon eljáráson/eljárásokon mennek keresztül, hogy várhatóan homogének legyenek. Folyamatos gyártás esetén a tétel a termelés meghatározott hányadának felel meg, amelyet meghatározott homogenitás jellemez;

8. „nyersanyag”: intermedierek vagy hatóanyagok előállítására szánt kiindulási anyagok, reagensek és oldószerek;

9. „terület”: tér. Az egy épületen belüli, egy vagy több termék gyártásához kapcsolódó, közös légkezelő egységgel rendelkező helyiségek egyetlen területnek tekintendők;

10. „keresztszennyeződés”: egy anyag vagy termék más anyaggal vagy termékkel való szennyeződése;

11. „karanténba helyezés”: az anyagok, intermedierek vagy hatóanyagok – fizikai vagy más hatékony módon történő – izolálása a felszabadításukra vagy elutasításukra vonatkozó határozat meghozataláig;

12. „újrafeldolgozás”: valamely intermedier vagy hatóanyag – beleértve a standardoknak vagy specifikációknak nem megfelelő anyagot – visszavezetése a gyártási folyamatba olyan módon, hogy egy kristályosítási lépést vagy az elfogadott gyártási folyamat részét képező egyéb megfelelő kémiai vagy fizikai műveleti lépéseket megismétlik; kivéve az eljárás valamely lépésének folytatását azt követően, hogy a gyártásközi ellenőrzés kimutatta hogy a lépés hiányos;

13. „kampányszerű gyártás”: ugyanazon termék több tételének egy adott időszakon belüli, sorozatban történő gyártása, amely után előre meghatározott ellenőrző intézkedések szigorú alkalmazásával lehet áttérni másik termékre. A kampányszerű gyártás során ugyanaz a berendezés más termékek esetében is használható, feltéve, hogy megfelelő ellenőrző intézkedéseket alkalmaznak;

14. „ömlesztett”: minden olyan termék, amely a végső csomagolásig – de a végső csomagolás kivételével – valamennyi gyártási szakaszon átesett;

15. „elegyítés”: azonos specifikációknak megfelelő anyagok kombinálása homogén intermedier vagy hatóanyag előállítása céljából;

16. „elsődleges referenciastandard”: olyan kémiai anyag, amely széleskörű analitikai vizsgálatok során nagy tisztaságú, hiteles anyagnak bizonyult, hivatalos elismert forrásból származik, vagy ellenőrizhető szintézissel állították elő, vagy meglévő, nagy tisztaságú anyagból származik, illetve amelyet meglévő kémiai termék további tisztításával állítottak elő;

17. „másodlagos referenciastandard”: a rutinszerű laboratóriumi elemzések referenciaanyagaként használt, az elsődleges referenciastandardhoz képest megállapított minőségű és tisztaságú kémiai anyag;

18. „referenciaminta”: az állatgyógyászati készítmények kiindulási anyagaként használt hatóanyagok gyártásához használt anyagok egy tételéből származó minta, amelyet arra az esetre tárolnak, ha az érintett tétel eltarthatósági ideje alatt elemzésre van szükség;

19. „átdolgozás”: a standardoknak vagy specifikációknak nem megfelelő intermediereknek vagy hatóanyagoknak egy vagy több, a bevett gyártási folyamattól eltérő gyártási lépésnek való alávetése az elfogadható minőségű intermedier vagy hatóanyag előállítása érdekében;

20. „anyalúg”: a kristályosítási vagy izolálási folyamatok után visszamaradó folyadék;

21. „klasszikus fermentáció”: olyan folyamat, amelyben természetben előforduló vagy konvencionális úton – mint besugárzás vagy kémiai mutagenezis – módosított mikroorganizmusok állítják elő a kiindulási anyagként használt hatóanyagokat.

3. cikk

A hatóanyagok gyártásának kiindulópontja

(1) A hatóanyag gyártásának kiindulópontját e rendelet mellékletével összhangban kell meghatározni. Az alkalmazott megközelítés indokait dokumentálni kell.

(2) Az (1) bekezdéssel összhangban meghatározott ponttól kezdve az e rendeletben foglalt követelmények alkalmazandók.

II. FEJEZET

MINŐSÉGIRÁNYÍTÁSI RENDSZER

4. cikk

Minőségirányítási rendszer alkalmazása

(1) A gyártóknak átfogó minőségirányítási rendszerrel kell rendelkezniük, amelynek célja a hatóanyagok minőségének biztosítása.

(2) A helyes gyártási gyakorlatnak és adott esetben a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelésnek a minőségirányítási rendszer alapvető részét kell képeznie.

5. cikk

A minőségirányítási rendszerre vonatkozó követelmények

(1) A minőségirányítási rendszer kialakításnak a következő kockázatkezelési elveken kell alapulnia:

a) a minőségi kockázat értékelése tudományos ismereteken, a folyamattal kapcsolatos tapasztalatokon alapul, és végső soron a felhasználó védelmét, valamint a kezelt állatok biztonságát szolgálja;

b) a minőségügyi kockázat kezelése során az erőfeszítések mértéke, illetve a folyamat formalitása és dokumentálása arányban áll a kockázat szintjével.

(2) A gyártónak dokumentálnia kell a minőségirányítási rendszert, és nyomon kell követnie annak hatékonyságát.

(3) A minőségirányítási rendszernek tartalmaznia kell a következőket:

a) a gyártó szervezeti felépítése;

b) a hatóanyagok minőségének és tisztaságának biztosításához szükséges eljárások, folyamatok, erőforrások és tevékenységek;

c) a hatóanyagok és intermedierjeik felszabadítására jogosult személyek.

(4) A minőségirányítási rendszer rendszernek biztosítania kell, hogy:

a) megfelelő létszámú, a szükséges képesítéssel és megfelelő képzettséggel rendelkező személyzet álljon rendelkezésre, és egyértelműen meg legyenek határozva a felelősségi körök, beleértve a vezetői felelősségi köröket;

b) legyen egy olyan, a gyártástól független minőségügyi osztály, amely minőségbiztosítási és minőség-ellenőrzési feladatokat is ellát;

c) a helyiségek és berendezések alkalmasak legyenek a rendeltetésszerű használatra, és megfelelően karbantartsák őket;

d) a minőséggel kapcsolatos valamennyi tevékenységet akkor vegyék nyilvántartásba, amikor elvégzik őket, és hogy a nyilvántartásokban azonosítani lehessen a bejegyzést tevő személyt;

e) megfelelő dokumentációs rendszer álljon rendelkezésre, amely biztosítja, hogy megfelelő előírásokat állapítsanak meg a hatóanyagok és intermedierjeik gyártása során felhasznált anyagokra vonatkozóan, egyértelműen meghatározzák a gyártási és minőség-ellenőrzési eljárásokat, és megfelelő nyilvántartást vezessenek;

f) szisztematikusan felülvizsgálják a gyártási folyamatot annak biztosítása érdekében, hogy az képes legyen az előírt minőségű terméket következetesen, a vonatkozó előírásoknak megfelelően előállítani;

g) megfelelő ellenőrzéseket végezzenek, beleértve a gyártásközi ellenőrzéseket és a validálásokat is;

h) a termék és a folyamat nyomon követésének eredményeit figyelembe vegyék a gyártási tételek felszabadítása és az eltérések kivizsgálása során;

i) a hatóanyag minőségét esetlegesen befolyásoló minőségi hibákat, eltéréseket és egyéb problémákat vagy rendkívüli eseményeket azonosítsák, az okokat kivizsgálják, valamint megfelelő korrekciós és/vagy megelőző intézkedéseket hozzanak;

j) az alkalmazandó szabályozási követelmények figyelembevételével intézkedéseket hozzanak a tervezett változások előzetes értékelésére és a végrehajtásukat megelőző jóváhagyásra, valamint a végrehajtott változtatások értékelésére (változáskövetés);

k) a minőségügyi osztály által végzett értékelés kielégítő elvégzése előtt semmilyen anyagot ne szabadítsanak vagy használjanak fel, kivéve, ha rendelkezésre állnak az ilyen felhasználást lehetővé tevő megfelelő rendszerek;

l) eljárások legyenek érvényben arra, hogy időben értesítsék a vezetőséget a szabályozási ellenőrzésekről, a helyes gyártási gyakorlat súlyos hiányosságairól, a termékhibákról és a kapcsolódó intézkedésekről;

m) legyen olyan önellenőrzési folyamat és/vagy minőségügyi audit, amely rendszeresen értékeli a minőségirányítási rendszer hatékonyságát.

6. cikk

A minőségügyi osztály feladatai

(1) A minőségügyi osztály felelős mind a minőségbiztosításért, mind a minőség-ellenőrzésért.

(2) A minőségügyi osztály feladatai többek között az alábbiakat foglalják magukban:

a) a hatóanyagok és intermedierjeik felszabadítása vagy elutasítása;

b) a nyersanyagok, intermedierek, csomagolóanyagok és címkézési anyagok felszabadítására vagy elutasítására szolgáló rendszer létrehozása;

c) a gyártási tételekre és a laboratóriumi ellenőrzésekre vonatkozó nyilvántartások felülvizsgálata a folyamat kritikus paraméterei tekintetében a hatóanyag felszabadítását megelőzően;

d) a következők jóváhagyása:

i. specifikációk és gyártási előiratok;

ii. a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségét befolyásoló eljárások;

iii. az intermedierek és hatóanyagok bérgyártói;

iv. a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségét potenciálisan befolyásoló változások;

e) a minőséggel kapcsolatos valamennyi megfelelő dokumentum felülvizsgálata és jóváhagyása;

f) biztosítva az alábbiakat:

i. a kritikus eltérések kivizsgálása és orvosolása;

ii. önellenőrzések és/vagy belső ellenőrzések elvégzése;

iii. a minőséggel kapcsolatos panaszok kivizsgálása és rendezése;

iv. hatékony rendszerek használata a kritikus berendezések karbantartására és kalibrálására;

v. az anyagok megfelelő vizsgálata és az eredmények jelentése;

vi. adott esetben a hatóanyagok vagy az intermedierek ismételt vizsgálatát alátámasztó stabilitási adatok rendelkezésre állása;

g) a 8. cikkben említett termékminőségi felülvizsgálatok elvégzése.

(3) A minőségügyi osztály feladatait írásban dokumentálni kell, és azok nem ruházhatók át.

7. cikk

A gyártási osztály feladatai

A gyártási tevékenységekkel kapcsolatos felelősségi köröket írásban dokumentálni kell, és azoknak legalább az alábbi elemeket kell tartalmazniuk:

— a hatóanyagok vagy intermedierjeik gyártására vonatkozó utasítások kidolgozása, felülvizsgálata, jóváhagyása és terjesztése írásbeli eljárásoknak megfelelően,

— hatóanyagok és adott esetben intermedierek gyártása az előzetesen jóváhagyott utasításoknak megfelelően,

— a gyártási tételre vonatkozó összes nyilvántartás felülvizsgálata, valamint a nyilvántartások vezetésének és aláírással való ellátásának biztosítása,

— valamennyi gyártási eltérés jelentése és értékelése, a kritikus eltérések kivizsgálása és a következtetések feljegyzése,

— a gyártási helyiségek takarítása és adott esetben fertőtlenítése,

— a kalibrálások elvégzése és e kalibrálások nyilvántartásának vezetése,

— a helyiségek és berendezések karbantartása, valamint a karbantartási tevékenységek nyilvántartásának vezetése,

— a validálási jegyzőkönyvek és jelentések felülvizsgálata és jóváhagyása,

— a termék, eljárás vagy berendezés tervezett módosításainak értékelése,

— az új és módosított létesítmények és berendezések minősítésének biztosítása.

8. cikk

Termékminőségi felülvizsgálatok

(1) A termékminőségi felülvizsgálatokat – korábbi felülvizsgálatok figyelembevételével – minden egyes hatóanyag vonatkozásában évente el kell végezni és dokumentálni kell, és azoknak legalább a következő elemek felülvizsgálatára kell kiterjedniük:

a) kritikus gyártásközi ellenőrzések és kritikus hatóanyag-vizsgálati eredmények;

b) minden olyan tétel, amely nem felelt meg a megállapított előírásoknak;

c) valamennyi kritikus eltérés vagy meg nem felelés és azok kivizsgálása;

d) a gyártási folyamatban vagy az analitikai módszerekben történt valamennyi változás;

e) a stabilitás-ellenőrzési program eredményei;

f) a minőséggel kapcsolatos valamennyi visszaküldés, panasz és visszahívás;

g) a korrekciós intézkedések megfelelősége.

(2) A termékminőségi felülvizsgálat eredményét értékelni kell, és fel kell mérni, hogy szükség van-e korrekciós és/vagy megelőző intézkedésekre. A korrekciós intézkedések indokait dokumentálni kell, és az elfogadott korrekciós intézkedéseket időben és hatékonyan végre kell hajtani.

9. cikk

Önellenőrzés

(1) Rendszeres önellenőrzéseket kell végezni a személyzetre, helyiségekre, berendezésekre, dokumentációra, gyártásra, minőség-ellenőrzésre, minőségirányítási rendszerre, a tételek felszabadítására, valamint a minőséggel kapcsolatos panaszok és visszahívások kezelésére vonatkozó intézkedések végrehajtásának nyomon követése érdekében.

(2) Az önellenőrzés során ellenőrizni kell az (1) bekezdésben említett intézkedések alkalmasságát, biztosítva, hogy a hatóanyagok megfeleljenek a minőségi standardoknak és a helyes gyártási gyakorlatnak.

(3) Az önellenőrzésről nyilvántartást kell vezetni. A jelentések tartalmazzák az észrevételeket és adott esetben a korrekciós intézkedésekre vonatkozó javaslatokat. A későbbi intézkedéseket is dokumentálni kell.

III. FEJEZET

SZEMÉLYZET

10. cikk

A személyzetre vonatkozó általános követelmények

(1) Minden gyártóhelyen elegendő létszámú, a tervezett műveletekhez szükséges képesítéssel és gyakorlati tapasztalattal rendelkező személyzetnek kell rendelkezésre állnia. A személyzet számára az egyéni felelősségi köröket egyértelműen meg kell határozni.

(2) A tanácsadóknak megfelelő végzettséggel, tapasztalattal és képzettséggel kell rendelkezniük ahhoz, hogy tanácsot adjanak abban a témában, amelyben felkérik őket. Nyilvántartást kell vezetni a tanácsadók képesítéséről és az általuk nyújtott szolgáltatások típusáról.

11. cikk

Képzés

(1) A személyzet minden tagját a rábízott feladatokhoz kapcsolódó alap- és továbbképzésben kell részesíteni. A minőségirányítási rendszerrel és a helyes gyártási gyakorlattal kapcsolatban képzést kell biztosítani a személyzet azon tagjai számára, akik a feladataik ellátása során a gyártási és tárolóterületeken, illetve az ellenőrző laboratóriumokban tartózkodnak. Speciális képzésben kell részesíteni az olyan területeken – például tisztaterekben vagy nagy aktivitású, mérgező, fertőző vagy szenzibilizáló anyagok kezelésére szolgáló területeken – dolgozó személyzetet, ahol a szennyeződés veszélyt jelent. A képzésnek ki kell terjednie a 12. cikkben említett higiéniai programokra is.

(2) A képzés gyakorlati hatékonyságát rendszeres időközönként értékelni kell. A képzésekről nyilvántartást kell vezetni.

12. cikk

Higiénia

(1) Részletes, a gyártóhelyen belüli különböző igényekhez igazított higiéniai programokat kell kidolgozni. Az ilyen programoknak eljárásokat kell tartalmazniuk a személyzet egészségére, higiéniai gyakorlataira és ruházatára vonatkozóan. Különös figyelmet kell fordítani a steril és biológiai készítmények gyártása esetében szükséges higiéniai intézkedésekre. A gyártási és ellenőrzési területekre belépő minden személynek szigorúan be kell tartania a higiéniai eljárásokat.

(2) Azok a személyek, akik fertőző betegségben szenvednek, vagy akiknek a test szabadon hozzáférhető felületén nyílt sérülésük van, nem vehetnek részt olyan tevékenységekben, amelyek veszélyeztethetik a hatóanyagok biztonságosságát vagy minőségét.

(3) A gyártási területre belépő minden személynek az elvégzendő műveleteknek megfelelő védőruházatot kell viselnie, amelyet adott esetben le kell cserélni. A ruházatnak és annak minőségének igazodnia kell a folyamathoz és a munkaterület fokozatához. A ruházatot úgy kell viselni, hogy megvédje a terméket a szennyeződés kockázatától.

(4) Kerülni kell a kezelőszemélyzet és az adott termék, valamint a berendezésnek a termékkel érintkezésbe kerülő bármely része közötti közvetlen érintkezést.

(5) Tilos az étkezés, ivás, rágógumizás vagy dohányzás, valamint az élelmiszerek, italok és dohány tárolása a gyártási és tárolóterületeken.

IV. FEJEZET

HELYISÉGEK

13. cikk

A helyiségekre vonatkozó általános követelmények

(1) A hatóanyagok gyártásához használt helyiségeknek alkalmasak kell lenniük a tervezett műveletek elvégzésére. A helyiségeket mindenekelőtt úgy kell kialakítani vagy átalakítani, felszerelni, működtetni, takarítani és karbantartani, hogy a lehető legkisebb legyen az idegen szennyeződés, a keresztszennyeződés, a hibakockázat és a hatóanyagok minőségére gyakorolt kedvezőtlen hatás lehetősége.

(2) A helyiségekben az anyagáramlást és a személyzet mozgását úgy kell megtervezni, hogy elkerülhető legyen a keveredés vagy szennyeződés.

(3) Meghatározott területeket vagy ellenőrzési rendszereket kell létrehozni a következő tevékenységekhez:

a) a beérkező anyagok átvétele, azonosítása, mintavétele és karanténba helyezése a felszabadításukig vagy elutasításukig;

b) gyártási műveletek;

c) laboratóriumi műveletek;

d) csomagolási és címkézési műveletek;

e) a hatóanyagok és intermedierjeik karanténba helyezése a felszabadításukat vagy elutasításukat megelőzően;

f) a hatóanyagokat és intermedierjeiket érintő mintavétel;

g) a felszabadított anyagok tárolása;

h) az elutasított anyagok átmeneti tárolása (holding) a további kezelés (például visszaszállítás, újrafeldolgozás vagy megsemmisítés) előtt.

(4) A személyzet számára megfelelő mosdó- és illemhelyiségeket kell biztosítani. A mosdóhelyiségeket tiszta állapotban kell tartani, és szükség szerint meleg és hideg vízzel, szappannal vagy tisztítószerrel, valamint légszárítóval vagy egyszer használatos törülközőkkel kell felszerelni. A mosdó- és illemhelyiségeknek el kell különülniük a gyártási területektől.

(5) Adott esetben megfelelő helyiségeket kell biztosítani a zuhanyozáshoz vagy az átöltözéshez.

(6) A laboratóriumi területeknek és műveleteknek általában el kell különülniük a gyártási területektől.

(7) A (6) bekezdéstől eltérve a laboratóriumi területek a gyártási területeken is kialakíthatók, feltéve, hogy teljesülnek a következő feltételek:

a) a gyártási műveletek nem befolyásolják hátrányosan a laboratóriumi mérések pontosságát;

b) a laboratórium és annak működése nem befolyásolja hátrányosan a gyártási folyamatot, illetve a hatóanyagokat vagy azok intermedierjeit.

(8) A termékek minőségét befolyásoló valamennyi kiszolgáló rendszert (például gőzt, gázokat, sűrített levegőt, fűtést, szellőztetést és légkondicionálást) minősíteni kell és nyomon kell követni. Az ilyen kiszolgáló rendszerekre vonatkozó határértékek túllépése esetén intézkedéseket kell hozni. A kiszolgáló rendszerekről műszaki rajzoknak kell rendelkezésre állniuk

(9) Adott esetben megfelelő szellőztető-, légszűrő- és elvezető rendszereket kell biztosítani. Ezeket a rendszereket úgy kell megtervezni és kialakítani, hogy a lehető legkisebb legyen a szennyeződés és keresztszennyeződés kockázata, és magukban kell foglalniuk a légnyomás, – adott esetben – a mikroorganizmusok, a por, a páratartalom és a hőmérséklet szabályozására szolgáló berendezéseket, a gyártási szakasznak megfelelően. Különös figyelmet kell fordítani a szennyeződés és a keresztszennyeződés kockázatának minimalizálására azokon a területeken, ahol a hatóanyagok érintkeznek a környezettel.

(10) Ha a levegőt visszavezetik a gyártási területekre, megfelelő intézkedéseket kell hozni a szennyeződés és keresztszennyeződés kockázatának ellenőrzésére.

(11) A rögzített csővezetékeket megfelelően azonosítani kell az egyes vezetékek jelölésével, dokumentációval, számítógépes vezérlőrendszerekkel vagy alternatív eszközökkel.

(12) A lefolyóknak megfelelő méretűeknek kell lenniük, és adott esetben légelzáróval vagy a visszaáramlás megelőzésére alkalmas eszközzel kell ellátni őket.

(13) Minden területen megfelelő világítást kell biztosítani a takarítás, a karbantartás és a megfelelő működés elősegítése érdekében.

(14) Az épületekben és azok közvetlen környezetében található vagy onnan származó szennyvizet, szemetet és egyéb hulladékot biztonságosan, időben és megfelelő egészségügyi körülmények között ártalmatlanítani kell. A hulladék tárolására szolgáló tartályokat, valamint a hulladék elvezetésére szolgáló csöveket egyértelmű jelöléssel kell ellátni.

(15) Minden gyártóhelyről helyszíni törzsdokumentációt kell készíteni, amely tartalmazza a helyiségek, a gyártóhelyen végzett tevékenységek és az alkalmazott minőségbiztosítási rendszer részletes leírását. A törzsdokumentáció az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet VI. mellékletében meghatározott sablon alapján készül.

14. cikk

Víz

(1) A hatóanyagok gyártásához használt víznek alkalmasnak kell lennie a rendeltetésszerű felhasználásra.

(2) A hatóanyagok gyártásához használt víznek eltérő rendelkezés hiányában legalább ivóvíz-minőségűnek kell lennie.

(3) Amennyiben az ivóvíz minősége nem megfelelő a hatóanyag minőségének biztosításához, és szigorúbb vízminőségi előírásokra van szükség, megfelelő specifikációkat kell kidolgozni a fizikai, kémiai, mikrobiológiai jellemzőkre, a kifogásolható mikroorganizmusokra és az endotoxinokra vonatkozóan.

(4) Amennyiben a hatóanyagok gyártása során felhasznált vizet a gyártó egy meghatározott minőség elérése érdekében feldolgozza, a víz esetében alkalmazott eljárást validálni kell és nyomon kell követni, és beavatkozási határértékeket kell megállapítani a víz minőségének biztosítása érdekében.

(5) A steril állatgyógyászati készítmények előállítására szánt nem steril hatóanyagok előállítása során a végső izolációs és tisztítási lépések során felhasznált vizet nyomon kell követni, és ellenőrizni kell a teljes mikrobaszám, a kifogásolható mikroorganizmusok és az endotoxinok tekintetében.

15. cikk

Elszigetelés

(1) Külön gyártási területeket kell használni a fertőző jellegű anyagok, illetve nagy farmakológiai aktivitás vagy toxicitás esetében, kivéve, ha validált inaktiválási és tisztítási eljárásokat dolgoznak ki és alkalmaznak.

(2) Megfelelő intézkedéseket kell hozni és végrehajtani a – többek között a személyzet vagy az anyagok egyik területről a másikra történő mozgása által okozott – keresztszennyeződés megelőzése érdekében.

(3) A nagy toxicitású nem gyógyszerészeti anyagok, például a biocid termékek és növényvédő szerek gyártási tevékenységei (beleértve a mérlegelést, őrlést vagy csomagolást) nem végezhetők olyan helyiségben, amelyet hatóanyagok előállítására használnak.

(4) A nagy toxicitású nem gyógyszerészeti anyagokat a hatóanyagoktól elkülönítve kell kezelni és tárolni.

(5) Átfogó és hatékony, megfelelő minőség-ellenőrzést és minőségügyi kockázatkezelést magában foglaló minőségbiztosítási rendszert kell alkalmazni egyrészt annak meghatározására, hogy a gyártási területek használhatók-e többféle hatóanyag előállítására, és amennyiben igen, ez milyen mértékben engedhető meg, másrészt a szennyeződés kockázatának csökkentésére.

16. cikk

Szanitálás és karbantartás

(1) Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni, amelyek kijelölik a szanitálással kapcsolatos felelősségi köröket, és ismertetik az épületek és helyiségek takarítására vonatkozó ütemterveket, módszereket, eszközöket és anyagokat.

(2) A megfelelő rágcsálóirtó szerek, rovarölő szerek, gombaölő szerek, gázosító szerek, valamint tisztító- és fertőtlenítőszerek használatára vonatkozóan írásbeli eljárásokat kell kidolgozni a berendezések, nyersanyagok, csomagolóanyagok vagy címkézési anyagok, illetve a hatóanyagok vagy intermedierjeik szennyeződésének megelőzése érdekében.

V. FEJEZET

BERENDEZÉSEK

17. cikk

Tervezés és gyártás

(1) A hatóanyagok vagy intermedierjeik gyártására szolgáló berendezéseknek meg kell felelniük a következő feltételeknek:

a) megfelelő kialakításúak és méretűek, megfelelő helyen találhatók, és alkalmasnak a rendeltetésszerű használatra;

b) tisztítják, szanitálják (adott esetben) és karbantartják őket;

c) a kialakításuknak köszönhetően az érintkező felületek nem változtatják meg a termékek minőségét úgy, hogy az eltérjen a hatóanyagra vonatkozóan megállapított specifikációktól;

d) a minősített működési tartományon belül használják őket.

(2) A hatóanyagok vagy azok intermedierjeinek gyártása során használt főbb berendezéseket és rögzített feldolgozósorokat megfelelően azonosítani kell.

(3) A gyártási műveletek során használt berendezések működéséhez szükséges anyagok, például kenőanyagok, fűtőközegek vagy hűtőközegek nem kerülhetnek érintkezésbe a hatóanyagokkal vagy azok intermedierjeivel. Az e követelménytől való eltéréseket értékelni kell annak ellenőrzése érdekében, hogy nem érintik-e hátrányosan a hatóanyagok vagy intermedierjeik adott célra való alkalmasságát. Amennyiben lehetséges, a gyártási műveletek során használt berendezések működése során élelmiszer-minőségű kenőanyagokat és olajokat kell használni.

(4) Adott esetben zárt vagy elszigetelt berendezést kell használni. Nyitott berendezés használata vagy a berendezés kinyitása esetén megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a szennyeződés kockázatának minimalizálására.

(5) A gyártónak gondoskodnia kell arról, hogy a gyártási műveletek során használt berendezésekről és a kritikus létesítményekről, például a műszerekről és a kiszolgáló rendszerekről naprakész műszaki rajzok álljanak rendelkezésre.

18. cikk

Karbantartás és tisztítás

(1) A gyártóknak ki kell dolgozniuk az alábbiakat:

a) a gyártási műveletek során használt berendezések karbantartására vonatkozó ütemtervek és eljárások, beleértve a felelősségi körök kijelölését;

b) a berendezések tisztítására, valamint ezt követően a hatóanyagok és intermedierjeik gyártása során történő felhasználás céljára való felszabadításukra vonatkozó írásbeli eljárások.

(2) A tisztítási eljárásoknak kellően részletesnek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék az egyes berendezéstípusok megismételhető és hatékony tisztítását, és tartalmazniuk kell a következők leírását:

a) a berendezések tisztításával kapcsolatos feladatok kijelölése;

b) tisztítási ütemtervek, amelyek szükség esetén magukban foglalják a szanitálási ütemterveket is;

c) módszerek és anyagok, beleértve a berendezések tisztítására használt tisztítószerek hígítását;

d) utasítások az egyes berendezések szétszereléséhez és újbóli összeszereléséhez a megfelelő tisztítás biztosítása érdekében, adott esetben;

e) a korábbi tételazonosítás eltávolítására vagy törlésére vonatkozó utasítások;

f) a tiszta berendezések használat előtti szennyeződés elleni védelmére vonatkozó utasítások;

g) a berendezések tisztaságának ellenőrzése közvetlenül a használat előtt, ha ez megvalósítható;

h) adott esetben az a maximális időtartam, amely a feldolgozás befejezése és a berendezések tisztítása között eltelhet.

(3) A berendezéseket és eszközöket tisztítani, tárolni és adott esetben szanitálni vagy sterilizálni kell annak érdekében, hogy megelőzzék a szennyeződést vagy az olyan anyagok átvitelét, amelyek a hatóanyagokra vagy azok intermedierjeire vonatkozó specifikációknak nem megfelelő módon megváltoztatnák a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségét.

(4) Amennyiben a berendezést folyamatos gyártás céljára vagy ugyanazon hatóanyag vagy annak intermedierjei egymást követő tételei kampányszerű gyártásának céljára rendelték, a berendezést megfelelő időközönként meg kell tisztítani a szennyező anyagok felhalmozódásának és átvitelének megelőzése érdekében.

(5) Azokat a berendezéseket, amelyeket nem folyamatos gyártás vagy ugyanazon hatóanyag vagy annak intermedierjei egymást követő tételeinek kampányszerű gyártásának céljára rendelték, a különböző anyagok gyártása között meg kell tisztítani a keresztszennyeződés megelőzése érdekében.

(6) Meg kell határozni a maradékanyagokra vonatkozó elfogadási kritériumokat, valamint a tisztítási eljárások és tisztítószerek kiválasztását, a kiválasztás indokolását pedig dokumentálni kell.

(7) A berendezéseket az azokban található anyagok és a tisztasági állapot megjelölésével azonosítani kell.

19. cikk

Kalibrálás

(1) A gyártóknak biztosítaniuk kell a következő követelmények teljesítését:

a) a hatóanyagok és intermedierjeik minőségének biztosítása szempontjából kritikus ellenőrző-, súlymérő-, egyéb mérő-, felügyelő- és vizsgálóberendezéseket írásbeli eljárások szerint és meghatározott időközönként kalibrálni kell;

b) a berendezések kalibrálása olyan szabványok alkalmazásával történik, amelyek biztosítják a hitelesített szabványokra való visszavezethetőséget, amennyiben rendelkezésre állnak ilyenek;

c) nyilvántartást vezetnek a b) pontban említett kalibrálásokról;

d) a hatóanyagok vagy intermedierjeik minősége szempontjából kritikus berendezések kalibrálási állapota ismert és ellenőrizhető;

e) nem használnak olyan műszereket, amelyek nem felelnek meg a kalibrálási kritériumoknak.

(2) A kritikus berendezésekre vonatkozó hitelesített kalibrálási szabványoktól való eltéréseket ki kell vizsgálni annak meghatározása érdekében, hogy az utolsó sikeres kalibrálás óta milyen hatást gyakorolhatnak az érintett berendezés felhasználásával gyártott hatóanyagok vagy azok intermedierjeinek minőségére.

20. cikk

Számítógépes rendszerek

(1) A hatóanyagok helyes gyártási gyakorlatához kapcsolódó számítógépes rendszereket validálni kell, figyelembe véve a számítógépes rendszer sokféleségét, összetettségét és kritikus jellegét.

(2) A megfelelő telepítési és üzemeltetési minősítés igazolja, hogy a hardver és szoftver alkalmas a kijelölt feladatok ellátására.

(3) A minősített, kereskedelmi forgalomban kapható szoftverek nem igényelnek ugyanolyan szintű tesztelést, mint a kereskedelmi forgalomban nem elérhető szoftverek. Amennyiben a telepítés időpontjában nem kerül sor egy meglévő számítógépes rendszer validálására, visszamenőleges validálást kell végezni, ha rendelkezésre áll a megfelelő dokumentáció.

(4) A számítógépes rendszereknak olyan ellenőrző mechanizmusokkal kell rendelkezniük, amelyek megakadályozzák a jogosulatlan hozzáférést, az adatok megváltoztatását és az adatok hiányosságait. Az adatok minden változását rögzíteni kell és felül kell vizsgálni az ellenőrzési nyomvonalban.

(5) Írásbeli eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk a számítógépes rendszerek üzemeltetésére és karbantartására vonatkozóan.

(6) A kritikus adatok manuális bevitele esetén a bevitel pontosságát egy másik kezelőnek vagy magának a rendszernek is ellenőriznie kell.

(7) A számítógépes rendszerekkel kapcsolatos olyan eseményeket, amelyek hatással lehetnek a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségére, illetve a nyilvántartások vagy vizsgálati eredmények megbízhatóságára, nyilvántartásba kell venni és ki kell vizsgálni.

(8) A számítógépes rendszert érintő változtatásokat a változáskövetési eljárással összhangban kell végrehajtani, és azokat adott esetben hivatalosan jóvá kell hagyni, illetve dokumentálni és tesztelni kell. Nyilvántartást kell vezetni a számítógépes rendszert érintő minden változtatásról, beleértve a hardveren, a szoftveren és a rendszer bármely más kritikus alkotóelemén végrehajtott módosításokat és fejlesztéseket. Ezeknek a nyilvántartásoknak igazolniuk kell a számítógépes rendszer validált állapotát.

(9) Biztonsági mentési rendszert kell létrehozni a számítógépes rendszer meghibásodásának vagy az adatrekordok tartós elvesztését eredményező hibáknak a megelőzésére.

(10) Az adatvédelmet valamennyi számítógépes rendszer esetében biztosítani kell.

(11) A számítógépes rendszer mellett az adatok más módon is rögzíthetők.

VI. FEJEZET

DOKUMENTÁCIÓ

21. cikk

Dokumentációs rendszer

(1) A minőségirányítási rendszer célkitűzéseinek elérése szempontjából megfelelő dokumentációs rendszert kell létrehozni és működtetni.

(2) A dokumentációs rendszernek átfogó módon ki kell terjednie a hatóanyagok és intermedierjeik gyártására vonatkozó utasításokra és specifikációkra, valamint a minőségirányítási rendszerre vonatkozó egyéb dokumentációra, és biztosítania kell, hogy nyilvántartást vezessenek azokról a tevékenységekről, amelyek közvetve vagy közvetlenül befolyásolhatják a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségét. A dokumentációs rendszerben meg kell határozni az egyes dokumentumok vagy nyilvántartások megőrzési idejét.

(3) A tételek valamennyi gyártási, ellenőrzési és forgalmazási nyilvántartását a tétel lejárati napjától számított legalább egy évig meg kell őrizni.

(4) A (3) bekezdéstől eltérve az olyan hatóanyagokra vonatkozó nyilvántartásokat, amelyek tekintetében ismételt vizsgálati időpontot írnak elő, a tétel teljes forgalmazását követően legalább 3 évig meg kell őrizni.

(5) A dokumentumok tartalmának egyértelműnek és naprakésznek kell lennie.

(6) A dokumentáció többféle formában is megőrizhető, és formájától függetlenül az ebben a fejezetben meghatározott követelmények alkalmazandók. Elektronikus, fényképészeti, videofelvevő vagy más adatfeldolgozó rendszer használata esetén a vonatkozó rendszereket először validálni kell annak biztosítása érdekében, hogy ezek a rendszerek alkalmasak legyenek az adatok megfelelő tárolására az előírt tárolási időszak során.

(7) A megfelelő lekérdező berendezéseknek és a nyomtatott példányok készítésére szolgáló eszközöknek könnyen hozzáférhetőnek kell lenniük abban az esetben, ha a specifikációk, utasítások, eljárások vagy nyilvántartások megőrzésére redukálási technikákat, például mikrofilmeket vagy elektronikus nyilvántartásokat alkalmaznak.

(8) A megőrzési időszak alatt a dokumentumok és nyilvántartásoknak könnyen hozzáférhetőnek kell lenniük abban a létesítményben, ahol az említett dokumentumokban és nyilvántartásokban leírt tevékenységekre sor kerül.

(9) A dokumentumokon és nyilvántartásokon szereplő elektronikus aláírásoknak hitelesítettnek és biztonságosnak kell lenniük.

22. cikk

Specifikációk

(1) Specifikációkat kell kidolgozni és meghatározni a következők vonatkozásában:

a) nyersanyagok;

b) intermedierek;

c) hatóanyagok;

d) címkézési és csomagolóanyagok.

(2) Specifikációkat kell kidolgozni a hatóanyagok és intermedierjeik előállítása során felhasznált minden egyéb olyan anyagra vonatkozóan, amely kritikusan befolyásolhatja a hatóanyagok és intermedierjeik minőségét.

(3) Elfogadási kritériumokat kell megállapítani a gyártásközi ellenőrzésekre vonatkozóan, és azokat dokumentálni kell.

23. cikk

A berendezések tisztítására, karbantartására és használatára vonatkozó nyilvántartások

(1) Nyilvántartást kell vezetni a főbb berendezések használatáról, tisztításáról, szanitálásáról, sterilizálásáról és karbantartásáról. A nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell az alábbiakat:

a) a dátum és adott esetben az időpont;

b) a termék, valamint a berendezésben feldolgozott minden egyes tétel gyártási tételszáma;

c) a tisztítást és karbantartást végző személy.

(2) A csak egy hatóanyag vagy annak intermedierje gyártására szolgáló berendezések esetében nincs szükség egyéni berendezés-nyilvántartásra, feltéve, hogy a tételek nyomon követhető sorrendben követik egymást.

(3) A főbb berendezések használatára, tisztítására, szanitálására vagy sterilizálására, valamint karbantartására vonatkozó nyilvántartások a tételnyilvántartás részét képezhetik vagy külön is megőrizhetők.

24. cikk

A nyersanyagokra, az intermedierekre, valamint a hatóanyagok címkézésére és csomagolásra szolgáló anyagokra vonatkozó nyilvántartások

(1) Megfelelő nyilvántartásokat kell vezetni, amelyek lehetővé teszik egy tétel gyártási előzményeinek teljes körű visszakereshetőségét.

(2) Átvételi és tételfeldolgozási nyilvántartást kell vezetni a gyártás során felhasznált anyagok minden egyes szállítmányáról, beleértve a nyersanyagokat, az intermediereket, valamint a címkézési és csomagolóanyagokat. A nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell az alábbiakat:

a) a leszállított anyag gyártójának neve;

b) a nyersanyagok, intermedierek vagy a hatóanyagok címkézésére és csomagolására szolgáló anyagok minden egyes szállítási tételének azonosítása és mennyisége;

c) a beszállító neve;

d) a beszállító azonosító száma;

e) az átvételkor kiadott azonosító szám és az átvétel dátuma;

f) az elvégzett tesztek vagy vizsgálatok eredménye és a kapcsolódó következtetések;

g) az anyagok felhasználását nyomon követő nyilvántartások;

h) a hatóanyagok címkézésére és csomagolására szolgáló anyagok esetében a meghatározott előírásoknak való megfeleléssel kapcsolatos vizsgálatok és felülvizsgálatok dokumentációja;

i) a nyersanyagok, az intermedierek, valamint a hatóanyagok címkézésére és csomagolásra szolgáló anyagok elutasítására vonatkozó végleges határozat.

(3) A törzscímkéket meg kell őrizni a kiadott címkékkel való összehasonlítás céljából.

25. cikk

Gyártási előirat

(1) A gyártási előiratot minden egyes hatóanyagra és annak intermedierjeire vonatkozóan egy személynek kell elkészítenie, dátummal és aláírással ellátnia, majd a minőségügyi osztályhoz tartozó másik személynek függetlenül ellenőriznie, dátummal és aláírással ellátnia.

(2) Az (1) bekezdésben említett gyártási előiratnak a következőket kell tartalmaznia:

a) a gyártás alatt álló hatóanyag vagy intermedierje neve és adott esetben az azonosító dokumentum hivatkozási kódja;

b) a nyersanyagok és intermedierek teljes listája olyan nevek vagy kódok használatával, amelyek kellően konkrétak a különleges minőségi jellemzők azonosításához;

c) pontos kimutatás az egyes felhasználandó nyersanyagok vagy intermedierek mennyiségéről vagy arányáról, beleértve a mértékegységet. Ha a mennyiség nem rögzített, az egyes tételek méretére vagy a gyártás egy részére vonatkozó számítást is mellékelni kell. Indokolt esetben mellékelni kell a felhasznált nyersanyagok vagy intermedierek mennyiségének változásait;

d) a gyártás helye és a főbb gyártóberendezések;

e) részletes gyártási utasítások, beleértve a következőket:

— a követendő sorrend,

— az alkalmazandó folyamatparaméterek tartományai,

— mintavételi utasítások és gyártásközi ellenőrzések adott esetben az elfogadási kritériumokkal együtt,

— az egyes feldolgozási lépések befejezésére és adott esetben a teljes folyamatra vonatkozó időkorlátok,

— az egyes feldolgozási szakaszokban vagy időpontokban elvárt hozamtartományok,

— adott esetben különleges megjegyzések és követendő óvintézkedések, vagy ezekre való kereszthivatkozások,

— a hatóanyag vagy intermedierjének tárolására vonatkozó utasítások a használatra való alkalmasság biztosítása érdekében, beleértve a címkézésre és a csomagolásra szolgáló anyagokat, valamint a különleges tárolási feltételeket és a tárolás idejét, adott esetben.

26. cikk

A tételek gyártására és ellenőrzésére vonatkozó nyilvántartások

(1) Minden hatóanyag és intermedierjei vonatkozásában nyilvántartást kell vezetni a tételek gyártásáról. A tételek gyártására vonatkozó nyilvántartásoknak az alábbiakat kell tartalmazniuk:

a) minden egyes tétel vonatkozásában a (2) bekezdésben említett összes információ;

b) a nyilvántartások rendelkezésre bocsátása előtt ellenőrizni kell, hogy azok a helyes változatok, illetve a megfelelő gyártási előirat olvasható és pontos másolatai-e;

c) hivatkozás a használt gyártási előiratokra abban az esetben, ha a tételek gyártására vonatkozó nyilvántartás a gyártási előirat külön része alapján készül;

d) egyedi tételszámmal vagy azonosító számmal történő azonosítás, valamint keltezés és aláírás. Folyamatos gyártás esetén a termékkód a dátummal és az időponttal együtt egyedi azonosítóként szolgálhat a végső azonosítószám kiosztásáig.

(2) A tételek gyártására és ellenőrzésére vonatkozó nyilvántartásoknak az alábbiakat kell tartalmazniuk:

a) a gyártás és az ellenőrzés dátuma és adott esetben időpontja;

b) az alkalmazott főbb berendezések (például reaktorok, szárítógépek, őrlőgépek stb.) azonosítása;

c) az egyes tételek egyedi azonosítása, beleértve a gyártás során felhasznált nyersanyagok, intermedierek vagy újrafeldolgozott anyagok tömegét, egyéb mérőszámait és tételszámát;

d) a kritikus folyamatparaméterek tekintetében feljegyzett eredmények;

e) az elvégzett mintavételek;

f) a művelet egyes kritikus lépéseit végrehajtó és közvetlenül felügyelő vagy ellenőrző személyek aláírása;

g) a gyártásközi ellenőrzések és a laboratóriumi vizsgálat eredményei;

h) hozam a megfelelő szakaszokban vagy időpontokban;

i) a hatóanyag vagy intermedierjei csomagolásának és címkézésének leírása;

j) a hatóanyag vagy intermedierjének reprezentatív címkéje, ha kereskedelmi forgalomban kapható;

k) az eljárásoktól és utasításoktól való bármely eltérés vagy minden olyan szokatlan esemény, amely befolyásolhatja a hatóanyag gyártását vagy vizsgálatát, ezek értékelése, (adott esetben) az elvégzett vizsgálat vagy – ha a vizsgálati dokumentációt külön tárolják – a vizsgálatra történő hivatkozás;

l) a felszabadítási vizsgálat eredményei.

(3) Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni és követni az eljárásoktól és utasításoktól való kritikus eltérések vagy bármely olyan szokatlan esemény kivizsgálására, amely hatással lehet a hatóanyag gyártására vagy vizsgálatára, illetve annak kivizsgálására, hogy egy hatóanyag vagy intermedierjének tétele nem felel meg az előírásoknak. A vizsgálatot ki kell terjeszteni az eltéréssel vagy hiányossággal esetlegesen összefüggésbe hozható más tételekre is.

27. cikk

Laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartások

(1) Minden hatóanyag vonatkozásában laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartást kell vezetni. Ezeknak a laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell a megállapított specifikációknak és standardoknak való megfelelés biztosítása érdekében végzett valamennyi vizsgálatból származó összes adatot, beleértve a vizsgálatokat és vizsgálati módszereket, és különösen a következő szempontokat:

a) a vizsgálat céljából átvett minták leírása, beleértve az anyag nevét vagy forrását, a tételszámot vagy más megkülönböztető kódot, a mintavétel időpontját, és adott esetben a mennyiséget és a minta vizsgálat céljából történő átvételének dátumát;

b) az alkalmazott vizsgálati módszerek leírása vagy az azokra való hivatkozás;

c) az egyes vizsgálatokhoz használt minta tömegéről vagy egyéb mért mennyiségéről szóló nyilatkozat a módszernek megfelelően; a referenciastandardok, reagensek és mérőoldatok elkészítésére és vizsgálatára vonatkozó adatok vagy az ezekre való kereszthivatkozás;

d) az egyes vizsgálatok során keletkező összes nyers adat teljes nyilvántartása – a laboratóriumi műszeres mérésekből származó grafikonok, ábrák és spektrumok mellett –, amelyeket megfelelően azonosítanak az adott vizsgált anyag és tétel bemutatásához;

e) a vizsgálattal kapcsolatban elvégzett valamennyi számítás nyilvántartása, beleértve például a mértékegységeket, az átváltási tényezőket és az egyenértékűségi tényezőket;

f) nyilatkozat a vizsgálati eredményekről és arról, hogyan viszonyulnak a megállapított elfogadási kritériumokhoz;

g) az egyes vizsgálatokat elvégző személyek aláírása és a vizsgálatok elvégzésének dátuma;

h) egy második személy általi keltezés és aláírás, amely igazolja az eredeti nyilvántartások felülvizsgálatát a pontosság, a teljesség és a megállapított standardoknak való megfelelés szempontjából.

(2) A laboratóriumi ellenőrzési nyilvántartásoknak a következőkre vonatkozó teljes körű nyilvántartásokat is tartalmazniuk kell:

a) a bevett analitikai módszer valamennyi módosítása;

b) a laboratóriumi műszerek, készülékek, mérőeszközök és adatrögzítő eszközök rendszeres kalibrálása;

c) a hatóanyagokon végzett valamennyi stabilitási vizsgálat;

d) a specifikációnak való meg nem felelésre vonatkozó vizsgálatok.

28. cikk

A tételek gyártására és a laboratóriumi ellenőrzésre vonatkozó nyilvántartások felülvizsgálata

(1) Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni és követni a 26. cikkben említett, a tételek gyártására vonatkozó nyilvántartások és a 27. cikkben említett, a laboratóriumi ellenőrzésre vonatkozó nyilvántartások felülvizsgálata és jóváhagyása tekintetében annak biztosítása érdekében, hogy a hatóanyag vagy annak intermedierje a tétel felszabadítása előtt megfeleljen a megállapított specifikációknak.

(2) A nem kritikus eljárási lépések esetében a tételek gyártására és a laboratóriumi ellenőrzésre vonatkozó nyilvántartásokat a minőségügyi osztály által jóváhagyott eljárásokat követve a gyártással foglalkozó meghatalmazott személyzet vagy más osztályok is felülvizsgálhatják.

(3) Az eltérésekről, a vizsgálatokról és a specifikációnak való meg nem felelésről szóló valamennyi jelentést a tételnyilvántartás felülvizsgálatának részeként a tétel felszabadítása előtt felül kell vizsgálni.

(4) A minőségügyi osztály átruházhatja az intermedierek felszabadításával kapcsolatos felelősséget és hatáskört a gyártási osztályra, kivéve a gyártó ellenőrzésén kívül szállított intermedierek esetében.

VII. FEJEZET

ANYAGGAZDÁLKODÁS

29. cikk

Anyagok kezelése

(1) Az anyagok kezelésének – beleértve az átvételhez, azonosításhoz, karanténba helyezéshez, tároláshoz, kezeléshez, mintavételhez, vizsgálathoz és jóváhagyáshoz vagy elutasításhoz kapcsolódó szempontokat – írásbeli eljárásoknak vagy utasításoknak megfelelően kell történnie, és adott esetben nyilvántartást kell vezetni róla.

(2) A minőségügyi osztály, miután ellenőrizte a hatóanyag alkalmasságát, jóváhagyja a hatóanyag gyártása során felhasznált anyagok beszállítóit. Kritikus fontosságú anyagok esetében szükség van a beszállítók minősítésére. A felügyelet szintje arányos az egyes anyagok által jelentett kockázatokkal.

(3) Minden anyagot a vonatkozó előírásoknak megfelelően kell beszerezni.

(4) Amennyiben a kritikus fontosságú anyag beszállítója nem az anyag gyártója, az intermedier vagy hatóanyag gyártójának ismernie kell az adott gyártó nevét és címét.

(5) A kritikus fontosságú nyersanyagok beszerzési forrásának változásait a XIII. fejezetnek megfelelően kell kezelni.

30. cikk

A beérkező anyagok átvétele és karanténba helyezése

(1) Átvételkor minden tárolótartályt vagy tartálycsoportot vizuális vizsgálattal ellenőrizni kell a helyes címkézés szempontjából, beleértve a beszállító által használt név és a gyártó által használt név egyeztetését, amennyiben ezek eltérnek.

(2) Ki kell vizsgálni a tárolótartályok sérülését és bármely más olyan problémát (például a lezárás nyilvánvaló manipulálását vagy a csomagolás nyilvánvaló sérülését), amely hátrányosan befolyásolhatja az anyag minőségét.

(3) A beérkező anyagokat az átvételüket követően azonnal fizikai vagy adminisztratív karanténba kell helyezni mindaddig, amíg a felelős személy nem engedélyezi a felszabadításukat a vonatkozó specifikációknak való megfelelés ellenőrzését követően.

(4) A beérkező anyagokat a meglévő készletekkel (például oldószerekkel vagy silókban tárolt készletekkel) történő összekeverés előtt azonosítani kell, szükség esetén meg kell vizsgálni, és fel kell szabadítani. Olyan eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk, amelyek megakadályozzák, hogy anyagokat tévesen a meglévő készletbe juttassanak.

(5) Amennyiben az ömlesztett szállítás nem külön erre a célra szolgáló szállítótartályokban történik, biztosítani kell, hogy a szállítótartály ne legyen keresztszennyeződés forrása. Ilyen biztosíték a következő elemek közül egy vagy több segítségével nyújtható:

— tisztítási igazolás,

— nyomokban előforduló szennyeződések vizsgálata,

— a beszállító ellenőrzése.

(6) A nagy tárolótartályokat, valamint a hozzájuk tartozó gyűjtőcsöveket, illetve a töltéshez és kibocsátáshoz használt csővezetékeket megfelelően azonosítani kell.

(7) Minden, beérkező anyagokat tartalmazó tárolótartályt vagy tartálycsoportot megkülönböztető kóddal, tételszámmal vagy átvételi számmal kell ellátni és azonosítani. Ezt a számot kell használni az egyes tételek elhelyezésének nyilvántartásához.

(8) Létre kell hozni egy olyan rendszert, amely azonosítja az egyes tételek állapotát az átvétel és a karanténba helyezés során.

31. cikk

A beérkező anyagok vizsgálata

(1) Legalább egy vizsgálatot el kell végezni a beérkező anyagok minden egyes tétele esetében az azonosításuk ellenőrzése érdekében. A vizsgálatok elvégzése helyett a beszállító vizsgálati tanúsítványa is használható, feltéve, hogy a gyártó rendelkezik a beszállítók értékelésére vonatkozó rendszerrel.

(2) A beszállítói jóváhagyásnak olyan értékelést kell tartalmaznia, amely megfelelő bizonyítékot szolgáltat (például megfelelési előzményeket) arra vonatkozóan, hogy a gyártó következetesen a vonatkozó specifikációknak megfelelő anyagot bocsát rendelkezésre.

(3) Mielőtt az adott anyag házon belüli vizsgálatának gyakoriságát csökkentik, a beérkező anyag legalább három tételén teljes körű elemzést kell végezni. Ezt a teljes körű elemzést megfelelő időközönként el kell végezni, és az eredményeket össze kell hasonlítani a beszállító vizsgálati tanúsítványával.

(4) A vizsgálati tanúsítványok megbízhatóságát rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

(5) Az (1) bekezdéstől eltérve, a technológiai segédanyagokat, a veszélyes vagy nagy toxicitású nyersanyagokat, az egyéb különleges anyagokat vagy a gyártó ellenőrzése alá tartozó más egységbe szállított anyagokat nem kell megvizsgálni, ha rendelkezésre áll a beszállító vizsgálati tanúsítványa, amely igazolja, hogy ezek az anyagok megfelelnek a megállapított specifikációknak. A tárolótartályok és címkék vizuális vizsgálata, valamint a gyártási tételek számának nyilvántartása hozzájárul az ilyen anyagok azonosításához. Az ilyen anyagok helyszíni vizsgálatának hiányát indokolni és dokumentálni kell.

32. cikk

Mintavétel a beérkező anyagokból

(1) A mintavétellel megbízott személyzetet képzésben kell részesíteni a mintavételi technikákkal és eszközökkel, a keresztszennyeződés kockázataival, az instabil vagy steril anyagok esetében alkalmazandó elővigyázatossági intézkedésekkel, a váratlan vagy szokatlan körülmények dokumentálásának szükségességével, valamint a mintavételi eljárások végrehajtásának egyéb lényeges szempontjaival kapcsolatban.

(2) A mintáknak reprezentatívnak kell lenniük arra az anyagtételre nézve, amelyből származnak. A mintavételt olyan írásbeli eljárások szerint kell végezni, amelyek ismertetik legalább a következőket:

a) a mintavételre szánt tartályok száma;

b) a tartály mely részéből történik a mintavétel;

c) az egyes tartályokból vett minta mennyisége.

(3) A mintavételre szánt tartályok számát és a minta nagyságát olyan mintavételi terv alapján kell meghatározni, amely figyelembe veszi a következőket:

a) a beérkező anyag kritikus jellege;

b) az anyag változékonysága;

c) a beszállító megfelelési előzményei;

d) az elemzéshez szükséges minta mennyisége.

(4) A mintavételt meghatározott helyeken és olyan eljárásokkal kell elvégezni, amelyek megakadályozzák a mintavételezett anyag és más anyagok szennyeződését.

(5) Azokat a tartályokat, amelyekből a mintavétel történik, gondosan ki kell nyitni, majd újra le kell zárni. Meg kell jelölni őket, jelezve, hogy a mintavétel megtörtént.

(6) A minták befogadására szolgáló tartályt címkével kell ellátni, amelyen szerepel a tartalom, a gyártási tétel száma, a mintavétel időpontja és a mintavételezett tartály.

33. cikk

Az anyagok újbóli értékelése

Szükség esetén (például hosszan tartó tárolás, illetve hőnek vagy páratartalomnak való kitettség után) minden anyagot újra kell értékelni a felhasználásra való alkalmasság megállapítása érdekében.

VIII. FEJEZET

GYÁRTÁS ÉS GYÁRTÁSKÖZI ELLENŐRZÉS

34. cikk

Gyártási műveletek

(1) A hatóanyagok vagy azok intermedierjeinek gyártásához használt nyersanyagok tömegének vagy egyéb jellemzőjének mérését olyan megfelelő körülmények között kell elvégezni, amelyek nem befolyásolják a felhasználásra való alkalmasságukat.

(2) A mérlegeknek és mérőberendezéseknek megfelelő tartományúaknak és pontosságúaknak kell lenniük annak érdekében, hogy a mérési műveletek pontossága biztosított legyen.

(3) Ha egy anyagot a gyártási műveletekben való későbbi felhasználás céljából szétosztanak, az anyagot befogadó tartálynak alkalmasnak kell lennie, és azt olyan módon kell megjelölni, hogy az alábbi információk rendelkezésre álljanak:

a) az anyag neve vagy tételkódja;

b) átvételi vagy ellenőrzési szám;

c) az új tartályban lévő anyag tömege vagy egyéb mért jellemzője;

d) adott esetben az újraértékelés vagy az ismételt vizsgálat időpontja.

(4) A kritikus tevékenységeket, beleértve a kritikus mérlegelést, egyéb mérést vagy felosztási műveleteket, ellenőrizni kell vagy egyenértékű vizsgálatnak kell alávetni. A felhasználást megelőzően a gyártónak gondoskodnia kell arról, hogy a gyártásban részt vevő személyzet ellenőrizze, hogy az anyagok megegyeznek-e a tervezett hatóanyagra vagy annak intermedierjére vonatkozó tételgyártási nyilvántartásban meghatározottakkal.

(5) A tényleges hozamokat össze kell vetni a gyártási folyamat kijelölt szakaszaiban várható hozamokkal. A várható hozamokat és megfelelő tartományaikat korábbi laboratóriumi, kísérleti vagy gyártási adatok alapján kell megállapítani. A kritikus eljárási lépésekhez kapcsolódó hozameltéréseket ki kell vizsgálni annak meghatározása érdekében, hogy azok milyen hatást gyakorolnak vagy gyakorolhatnak az érintett tételek minőségére.

(6) A hozam bármely eltérését dokumentálni és indokolni kell. Minden kritikus eltérést ki kell vizsgálni.

(7) A főbb berendezések feldolgozási állapotát jelezni kell vagy az egyes berendezéseken, vagy megfelelő dokumentáció, számítógépes vezérlőrendszerek vagy alternatív eszközök használatával.

(8) Az újrafeldolgozandó vagy átdolgozandó anyagokat megfelelően ellenőrizni kell a nem engedélyezett használat megelőzése érdekében.

35. cikk

Határidők

Amennyiben a gyártási előirat határidőket állapít meg, ezeket a határidőket be kell tartani a hatóanyagok és intermedierjeik minőségének biztosítása érdekében. A határidőtől való eltéréseket dokumentálni és értékelni kell.

36. cikk

Gyártásközi ellenőrzések és gyártás közbeni mintavétel

(1) Írásbeli eljárásokat kell kidolgozni azon feldolgozási lépések előrehaladásának nyomon követésére és teljesítményének ellenőrzésére, amelyek befolyásolják a hatóanyagok és azok intermedierjei minőségének változékonyságát. A gyártásközi ellenőrzéseket és a kapcsolódó elfogadási kritériumokat a fejlesztési szakaszban szerzett információk vagy korábbi adatok alapján kell meghatározni.

(2) Az elfogadási kritériumok, valamint a vizsgálatok típusa és mértéke az alábbiaktól függhet:

a) a gyártott intermedier vagy hatóanyag jellege;

b) a folyamatban lévő reakció vagy eljárási lépés;

c) annak mértéke, hogy a folyamat milyen mértékben okoz minőségbeli változékonyságot a hatóanyagban vagy annak intermedierjében.

(3) A kevésbé szigorú gyártásközi ellenőrzések a feldolgozás korai szakaszaiban, a szigorúbb ellenőrzések pedig a feldolgozás későbbi szakaszaiban (például az izolálás és a tisztítás vonatkozásában) lehetnek megfelelőek.

(4) A kritikus gyártásközi ellenőrzéseket és a kritikus folyamatok nyomon követését, beleértve az ellenőrzési pontokat és módszereket, írásban kell rögzíteni, és a minőségügyi osztálynak jóvá kell hagynia.

(5) A gyártásközi ellenőrzéseket a gyártási osztály meghatalmazott személyzete is elvégezheti. A folyamat a minőségügyi osztály előzetes jóváhagyása nélkül is kiigazítható, amennyiben ezekre a kiigazításokra a megállapított, a minőségügyi osztály által jóváhagyott határértékeken belül kerül sor. Minden vizsgálatot és eredményt teljeskörűen dokumentálni kell a tételnyilvántartás részeként.

(6) Az írásbeli eljárások ismertetik a folyamat során használt anyagokra, intermedierekre és hatóanyagokra vonatkozó mintavételi módszereket. Ezeket az eljárásokat úgy kell megtervezni, hogy megakadályozzák a mintában szereplő anyag és más intermedierek vagy hatóanyagok szennyeződését. Eljárásokat kell kidolgozni a minták begyűjtés utáni integritásának biztosítására.

(7) A specifikációnak való meg nem felelést ki kell vizsgálni.

(8) A (7) bekezdéstől eltérve a folyamat nyomon követése vagy kiigazítása céljából végzett gyártásközi vizsgálatokhoz nincs szükség a specifikációknak való meg nem felelés kivizsgálására.

37. cikk

Intermedierek vagy hatóanyagok tételeinek elegyítése

(1) A specifikációknak meg nem felelő tételeket tilos más tételekkel összekeverni annak érdekében, hogy megfeleljenek az előírásoknak.

(2) Minden elegyítésre szánt tételnek meg kell felelnie az alábbi követelményeknek:

a) előállítása elfogadott folyamat útján történt, és

b) egyéni vizsgálaton esett át, amelynek során megállapítást nyert, hogy az elegyítést megelőzően megfelelt a vonatkozó specifikációknak.

(3) Az elfogadható elegyítési műveletek közé tartoznak az alábbiak:

a) kis tételek elegyítése a tétel méretének növelése érdekében;

b) ugyanazon intermedier vagy hatóanyag tételeiből származó maradékok (például viszonylag kis mennyiségű izolált anyag) elegyítése egyetlen tétel létrehozása céljából.

(4) Az elegyítési folyamatokat megfelelően ellenőrizni és dokumentálni kell, és adott esetben meg kell vizsgálni, hogy az elegyített tétel megfelel-e a specifikációknak.

(5) Az elegyítési folyamat tételnyilvántartásának lehetővé kell tennie az elegyet alkotó egyes tételek visszakereshetőségét.

(6) Amennyiben a hatóanyag fizikai tulajdonságai kritikusak (például a bevételre szánt szilárd gyógyszerformában vagy szuszpenziókban való felhasználásra szánt hatóanyagok esetében), az elegyítési műveleteket validálni kell a kombinált tétel homogenitásának igazolására. A validálás kiterjed az elegyítési folyamat által esetlegesen érintett kritikus jellemzők (például részecskeméret-eloszlás, térfogattömeg és tömörített sűrűség) vizsgálatára.

(7) Amennyiben az elegyítés hátrányosan befolyásolhatja a stabilitást, el kell végezni a végső elegyített tételek stabilitási vizsgálatát.

(8) Az elegyített tétel lejárati idejének vagy ismételt vizsgálati időpontjának az elegyet alkotó legrégebbi maradék vagy tétel gyártási dátumán kell alapulnia.

38. cikk

A szennyeződés ellenőrzése

(1) A maradékanyagok egymást követő tételekbe való átvitele nem járhat a bomlástermékek átvitelével vagy mikrobiológiai szennyeződéssel, amely kedvezőtlenül módosíthatja a hatóanyag szennyeződési profilját.

(2) A gyártási műveleteket olyan módon kell végezni, hogy megakadályozzák a hatóanyagok vagy intermedierjeik más anyagokkal való szennyeződését.

(3) A szennyeződés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni a hatóanyagok tisztítás utáni kezelésére vonatkozóan.

IX. FEJEZET

CSOMAGOLÁS ÉS CÍMKÉZÉS

39. cikk

A csomagolásra és címkézésre vonatkozó általános követelmények

(1) Írásbeli eljárásokat kell bevezetni a csomagolási és címkézési anyagok átvételének, azonosításának, karanténba helyezésének, mintavételének, vizsgálatának vagy tesztelésének, felszabadításának és kezelésének leírására.

(2) A csomagolási és címkézési anyagoknak meg kell felelniük a megállapított előírásoknak. Az előírásoknak nem megfelelő csomagolási és címkézési anyagokat el kell utasítani, hogy elkerüljék az olyan műveletek során való felhasználásukat, amelyekre nem alkalmasak.

40. cikk

Tárolótartályok

(1) A tárolótartályoknak megfelelő védelmet kell biztosítaniuk a hatóanyagoknak vagy azok intermedierjeinek a szállítás és tárolás során esetlegesen bekövetkező károsodása vagy szennyeződése ellen.

(2) A tárolótartályoknak tisztának és – amennyiben azt a hatóanyagok vagy intermedierjeik jellege indokolja – szanitáltnak kell lenniük annak biztosítása érdekében, hogy alkalmasak legyenek a rendeltetésszerű felhasználásra. Ezek a tárolótartályok nem léphetnek reakcióba, nem bocsáthatnak ki semmit és nem szívhatnak magukba semmit, hogy ne módosítsák a hatóanyagok vagy intermedierjeinek minőségét a meghatározott határértékeken túl.

(3) Újbóli felhasználás esetén a tárolótartályokat a dokumentált eljárásoknak megfelelően meg kell tisztítani, és minden korábbi címkét el kell távolítani vagy el kell takarni.

41. cikk

Címkék kiadása és ellenőrzése

(1) A címkék tárolására szolgáló területekre csak az arra jogosult személyzet léphet be.

(2) Eljárásokat kell alkalmazni a kiadott, felhasznált és visszaküldött címkék mennyiségének egyeztetésére, valamint a felcímkézett tárolótartályok száma és a kiadott címkék száma közötti eltérések azonosítására. Az ilyen eltéréseket ki kell vizsgálni, és a vizsgálatot a minőségügyi osztálynak jóvá kell hagynia.

(3) Minden tételszámot vagy más, a tételhez kapcsolódó nyomtatott szöveget tartalmazó felesleges címkét meg kell semmisíteni. A visszaküldött címkéket olyan módon kell megőrizni és tárolni, amely biztosítja a megfelelő azonosítást és megakadályozza a címkék összekeveredését.

(4) Az elavult és nem naprakész címkéket meg kell semmisíteni, és erről nyilvántartást kell vezetni.

(5) A csomagolási műveletekhez használt címkék nyomtatására szolgáló nyomtatóeszközöket ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy minden lenyomat megfeleljen a tételek gyártására vonatkozó nyilvántartásban meghatározott lenyomatnak.

(6) A tételhez kiadott nyomtatott címkéket gondosan meg kell vizsgálni a megfelelő azonosítás és a gyártási nyilvántartásban szereplő előírásoknak való megfelelés szempontjából. A vizsgálat eredményeit dokumentálni kell.

(7) A tétel gyártására vonatkozó nyilvántartásnak tartalmaznia kell az érintett tételhez használt nyomtatott címkét.

42. cikk

Csomagolási és címkézési műveletek

(1) Dokumentált eljárásokat kell bevezetni annak biztosítására, hogy megfelelő csomagolóanyagokat és címkéket használjanak.

(2) Megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani a csomagolóanyagok és címkék keveredésének elkerülése érdekében. Fizikailag vagy térben el kell különíteni őket az egyéb intermediereket vagy hatóanyagokat érintő műveletektől.

(3) Az intermedierek vagy hatóanyagok tárolótartályain használt címkéken fel kell tüntetni a termék nevét vagy azonosító kódját, tételszámát és tárolási körülményeit, amennyiben ez az információ lényeges a hatóanyag vagy intermedierjei minőségének biztosításához.

(4) Amennyiben egy intermediert vagy hatóanyagot a gyártó ellenőrzésén kívülre kívánnak szállítani, a címkén fel kell tüntetni a gyártó nevét és címét, a tartalom mennyiségét, a különleges szállítási feltételeket és az esetleges különleges jogi követelményeket is. A lejárati idővel rendelkező intermedierek vagy hatóanyagok esetében a lejárati időt fel kell tüntetni a címkén és a vizsgálati tanúsítványban. Az olyan intermedierek vagy hatóanyagok esetében, amelyeknek megállapították az ismételt vizsgálat időpontját, az ismételt vizsgálat időpontját fel kell tüntetni a címkén és a vizsgálati tanúsítványban.

(5) A csomagolásra és címkézésre szolgáló helyiségeket közvetlenül a használat előtt ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy a következő csomagolási művelethez nem szükséges összes anyagot eltávolítsák. Ezt az ellenőrzést dokumentálni kell a tétel gyártására vonatkozó nyilvántartásokban, a létesítménynaplóban vagy más dokumentációs rendszerben.

(6) A csomagolt és címkézett intermediereket és hatóanyagokat meg kell vizsgálni annak biztosítása érdekében, hogy a tételben található tárolótartályok és csomagok megfelelő címkével rendelkezzenek. Ennek a vizsgálatnak a csomagolási művelet részét kell képeznie. E vizsgálatok eredményeit rögzíteni kell a tételek gyártására vagy ellenőrzésére vonatkozó nyilvántartásokban.

(7) A gyártó ellenőrzésén kívülre szállított, intermediereket vagy hatóanyagokat tartalmazó tárolótartályokat úgy kell lezárni, hogy a lezárás sérülése vagy hiánya esetén a címzettet figyelmeztetést kapjon arról, hogy a lehetőségre, hogy a tartalom esetleg megváltozhatott.

X. FEJEZET

TÁROLÁS ÉS FORGALMAZÁS

43. cikk

Tárolási feltételek és raktározási eljárások

(1) A hatóanyagok gyártásához használt valamennyi anyagot megfelelő körülmények között kell tárolni és kezelni (például szükség esetén szabályozott hőmérséklet és páratartalom mellett) a minőségük biztosítása, valamint a lebomlás, szennyeződés és keresztszennyeződés megakadályozása érdekében.

(2) Amennyiben a tárolási körülmények kritikus fontosságúak az anyag jellemzőinek megőrzése szempontjából, nyilvántartást kell vezetni ezekről a körülményekről.

(3) A rostdobokban, zsákokban vagy dobozokban tárolt anyagok nem tárolhatók a földön, és adott esetben egymástól megfelelő távolságra kell elhelyezni őket a tisztítás és a vizsgálat lehetővé tétele érdekében.

(4) Az anyagokat olyan ideig kell tárolni, amely nem gyakorol káros hatást azok minőségére. Az anyagokat úgy kell ellenőrizni, hogy először a legrégebbi állományt kell felhasználni.

(5) Egyes, megfelelő tárolótartályokban lévő anyagok tárolhatók a szabadban, feltéve, hogy az azonosító címkék olvashatók maradnak, és a tartályokat megfelelően megtisztítják a felnyitás és a használat előtt.

(6) Az elutasított anyagokat olyan karanténba helyezési rendszer keretében kell azonosítani és ellenőrizni, amely megakadályozza a gyártás során való nem engedélyezett használatukat.

(7) Elválasztott területeket kell biztosítani a karanténba helyezett, elutasított, visszaküldött vagy visszahívott anyagok tárolására.

44. cikk

Forgalmazási eljárások

(1) A hatóanyagok és intermedierjeik csak azt követően szabadíthatók fel harmadik felek részére történő forgalmazásra, hogy a minőségügyi osztály felszabadította őket.

(2) A hatóanyagok és intermedierjeik karantén alatt átvihetők egy másik, a gyártó ellenőrzése alatt álló egységbe, amennyiben azt a minőségügyi osztály engedélyezi, és megfelelő ellenőrzések vannak érvényben, illetve rendelkezésre állnak a megfelelő dokumentációk.

(3) A hatóanyagokat és intermedierjeiket oly módon kell szállítani, hogy az ne befolyásolja hátrányosan a minőségüket.

(4) A címkén fel kell tüntetni a hatóanyagra vagy intermedierre vonatkozó különleges szállítási vagy tárolási feltételeket.

(5) A XVI. fejezetben említett kiszervezett tevékenységek esetében a gyártó (a továbbiakban: megbízó) biztosítja, hogy a szerződő fél (a továbbiakban: megbízott) megfelelő információkat kapjon a kiszervezett tevékenységek elvégzéséhez, és hogy a megbízott betartsa a megfelelő szállítási és tárolási feltételeket.

(6) Létre kell hozni egy olyan rendszert, amelynek segítségével a visszahívás lehetővé tétele érdekében nyomon követhető az intermedierek vagy hatóanyagok minden egyes tételének forgalmazása.

XI. FEJEZET

LABORATÓRIUMI ELLENŐRZÉSEK

45. cikk

Általános ellenőrzések

(1) Valamennyi specifikációnak, mintavételi tervnek és vizsgálati eljárásnak tudományosan megalapozottnak és alkalmasnak kell lennie annak biztosítására, hogy a nyersanyagok, intermedierek, hatóanyagok, címkék és csomagolóanyagok megfeleljenek a meghatározott minőségi és tisztasági standardoknak.

(2) A specifikációknak és vizsgálati eljárásoknak meg kell felelniük a forgalombahozatali engedély feltételeinek. A forgalombahozatali engedély feltételeiben foglaltakon kívül további specifikációk lehetnek érvényben.

(3) A specifikációkat, mintavételi terveket és vizsgálati eljárásokat, beleértve azok módosításait, a megfelelő szervezeti egység dolgozza ki, majd a minőségügyi osztály vizsgálja felül és hagyja jóvá.

(4) A hatóanyagokra vonatkozóan megfelelő specifikációkat kell megállapítani az elfogadott standardokkal és a gyártási folyamattal összhangban.

(5) A hatóanyagra vonatkozó specifikációk ki kell terjedniük a szennyeződések (például a szerves szennyeződések, szervetlen szennyeződések és oldószermaradékok) ellenőrzésére. Ha előírások vonatkoznak a hatóanyag mikrobiológiai tisztaságára, megfelelő beavatkozási határértékeket kell megállapítani a teljes mikrobaszámra és a kifogásolható mikroorganizmusokra vonatkozóan, és azokat be kell tartani. Ha előírások vonatkoznak a hatóanyagra az endotoxinok tekintetében, megfelelő beavatkozási határértékeket kell megállapítani, és azokat be kell tartani.

(6) A laboratóriumi ellenőrzéseket a végrehajtásuk idején nyomon kell követni és dokumentálni kell.

(7) Eljárásokat kell kidolgozni a specifikációknak meg nem felelő eredmények kivizsgálására és dokumentálására. Ezeknek az eljárásoknak tartalmazniuk kell az adatok elemzését, a specifikációnak meg nem felelő eredmények kritikusságának értékelését, a korrekciós intézkedésekkel kapcsolatos feladatok kiosztását és a következtetéseket A specifikációnak meg nem felelő eredményeket követő újbóli mintavételt vagy ismételt vizsgálatot dokumentált eljárás szerint kell elvégezni.

(8) Eljárásokat kell kidolgozni a reagensek és mérőoldatok előkészítésére és címkézésére vonatkozóan. Az analitikai reagensek vagy a mérőoldatok esetében adott esetben lejárati időpontokat kell alkalmazni.

(9) Az elsődleges referenciastandardoknak megfelelőnek kell lenniük a rendeltetésszerű felhasználásuk szempontjából. Minden elsődleges referenciastandard forrását dokumentálni kell. Minden elsődleges referenciastandard tárolásáról és használatáról nyilvántartást kell vezetni a beszállító ajánlásainak megfelelően.

(10) A hivatalosan elismert forrásból származó elsődleges referenciastandardok vizsgálat nélkül is használhatók, ha a beszállító ajánlásainak megfelelő körülmények között tárolják őket.

(11) Amennyiben nem áll rendelkezésre hivatalosan elismert forrásból származó elsődleges referenciastandard, „házon belüli elsődleges referenciastandardot” kell létrehozni. Megfelelő vizsgálatokat kell végezni annak érdekében, hogy teljes mértékben azonosítani lehessen a házon belüli elsődleges referenciastandardot és meg lehessen állapítani a tisztaságát. E vizsgálat megfelelő dokumentációját meg kell őrizni.

(12) A másodlagos referenciastandardokat megfelelően kell előkészíteni, azonosítani, megvizsgálni, jóváhagyni és tárolni. A másodlagos referenciastandard egyes tételeinek alkalmasságát az első használat előtt egy elsődleges referenciastandarddal való összehasonlítással kell meghatározni. A másodlagos referenciastandard minden egyes tételét egy írásbeli protokollnak megfelelően rendszeresen újra kell minősíteni.

46. cikk

Vizsgálat

(1) Az előírásoknak való megfelelés megállapítására megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni a hatóanyagok és intermedierjeik minden tételére vonatkozóan.

(2) Minden hatóanyag esetében meg kell határozni az egy adott ellenőrzött gyártási folyamat során előállított tipikus tételben jelen lévő azonosított és azonosítatlan szennyeződéseket leíró szennyeződési profilt. A szennyeződési profil a következőket tartalmazza:

a) a szennyeződés azonosítása vagy valamilyen kvalitatív analitikai megnevezés (például retenciós idő);

b) az egyes azonosított szennyeződések tartománya;

c) az egyes azonosított szennyeződések osztályozása (például szervetlen, szerves, oldószer).

(3) A (2) bekezdéstől eltérve a növényi eredetű vagy állati szövetekből származó hatóanyagok esetében nincs szükség szennyeződési profilra.

(4) A szennyeződési profilt megfelelő időközönként össze kell hasonlítani a forgalombahozatali engedélyben szereplő szennyeződési profillal, vagy össze kell hasonlítani a korábbi adatokkal annak érdekében, hogy fel lehessen tárni a hatóanyagban bekövetkező, a nyersanyagokban, a berendezések működési paramétereiben vagy a gyártási folyamatban történő változásokból eredő változásokat.

(5) Megfelelő mikrobiológiai vizsgálatokat kell végezni az intermedierek és hatóanyagok minden olyan tételén, amely vonatkozásában mikrobiológiai minőség került meghatározásra.

47. cikk

Vizsgálati tanúsítványok

(1) Kérésre az intermedierek vagy hatóanyagok minden egyes tétele esetében ki kell állítani a vizsgálati tanúsítványt.

(2) A vizsgálati tanúsítványnak legalább a következőket kell tartalmaznia:

a) az intermedier vagy hatóanyag neve, beleértve adott esetben a besorolását;

b) a gyártási tétel száma;

c) a felszabadítás időpontja;

d) a lejárati idővel rendelkező intermedierek vagy hatóanyagok lejárati ideje;

e) az ismételt vizsgálati időponttal rendelkező intermedierek vagy hatóanyagok ismételt vizsgálatának időpontja;

f) a gyógyszerkönyvi vagy vevői követelményeknek megfelelően elvégzett valamennyi vizsgálat, beleértve az elfogadási határértékeket és adott esetben a kapott számszerű eredményeket.

(3) A tanúsítványokat a minőségügyi osztály arra jogosult személyzete keltezéssel és aláírással látja el, és tartalmazzák az eredeti gyártó nevét, címét és telefonszámát.

(4) Amennyiben a vizsgálatot az újracsomagolásban vagy újrafeldolgozásban részt vevő szervezetek végezték, a vizsgálati tanúsítványnak tartalmaznia kell az újracsomagolásban vagy újrafeldolgozásban részt vevő szervezet nevét, címét és telefonszámát, valamint az eredeti gyártó nevére való hivatkozást.

(5) Amennyiben az újracsomagolásban vagy újrafeldolgozásban részt vevő szervezetek vagy azok nevében új tanúsítványokat állítanak ki, ezeknek a tanúsítványoknak tartalmazniuk kell az elemzést végző laboratórium nevét, címét és telefonszámát. Tartalmazniuk kell továbbá az eredeti gyártó nevére és címére, valamint az eredeti tételtanúsítványra való hivatkozást, amelynek másolatát csatolni kell.

48. cikk

Termékkövető stabilitás-ellenőrzési program

(1) A gyártóknak dokumentált, termékkövető stabilitási programot kell kialakítaniuk a hatóanyagok stabilitási adatainak nyomon követésére. Az eredményeket fel kell használni a megfelelő tárolási körülmények, valamint az ismételt vizsgálat vagy a lejárat napjának megerősítésére.

(2) A stabilitási vizsgálatok során alkalmazott vizsgálati eljárásoknak meg kell felelniük a hatóanyagnak, és azokat validálni szükséges.

(3) A stabilitási mintákat olyan tartályokban kell elhelyezni, amelyek a piaci tárolótartályokat modellezik.

(4) Az első három gyártási nagyságrendű tételt be kell vonni a termékkövető stabilitási programba az ismételt vizsgálat vagy a lejárat időpontjának megerősítése érdekében.

(5) A (4) bekezdéstől eltérve, amennyiben a korábbi vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a hatóanyag várhatóan legalább két évig stabil marad, háromnál kevesebb tétel is használható.

(6) Az első három gyártási nagyságrendű tételnek a termékkövető stabilitási programba való bevonását követően a gyártott hatóanyagból évente legalább egy tételt be kell vonni a termékkövető stabilitási programba, kivéve, ha egy adott évben egyetlen gyártási tételt sem állítanak elő, vagy más gyakoriság indokolt.

(7) Rövid eltarthatósági idejű hatóanyagok esetében gyakrabban kell stabilitási vizsgálatot végezni. Ha olyan adatok állnak rendelkezésre, amelyek megerősítik, hogy a hatóanyag stabilitása nem sérül, mérlegelni lehet bizonyos vizsgálati intervallumok eltörlését.

(8) Adott esetben a hatóanyagok stabilitási vizsgálatát az „Iránymutatás a stabilitásról: új állatgyógyászati készítmények és gyógyszerek stabilitási vizsgálata” című dokumentumban ([5]) meghatározott feltételekkel összhangban kell elvégezni.

49. cikk

A lejárat ideje és az ismételt vizsgálat időpontja

(1) Amennyiben egy intermediert a gyártó ellenőrzésén kívülre kívánnak szállítani, és lejárati vagy ismételt vizsgálati időpontot határoznak meg a vonatkozásában, rendelkezésre kell állniuk a stabilitásra vonatkozó igazoló információknak (például közzétett adatok, vizsgálati eredmények).

(2) A hatóanyag lejárati idejének vagy ismételt vizsgálati időpontjának a stabilitási vizsgálatokból származó adatok értékelésén kell alapulnia.

(3) A hatóanyag előzetes lejárati idejének vagy ismételt vizsgálatának előzetes időpontjai kísérleti nagyságrendű tételeken alapulhatnak, amennyiben teljesülnek a következő feltételek:

a) a kísérleti gyártási tételek esetében olyan gyártási módszer és eljárás alkalmazására kerül sor, amely szimulálja a végső, gyártási nagyságrendű eljárást;

b) a hatóanyag minősége megfelel a gyártási nagyságrendben készítendő anyagnak.

50. cikk

A minták megőrzése

(1) A referenciamintákat nem a jövőbeli stabilitási vizsgálatok, hanem a hatóanyagtételek minőségének esetleges jövőbeli értékelése céljából kell tárolni.

(2) Az egyes hatóanyagtételek referenciamintáit a tétel lejárati időpontját követő egy évig vagy a tétel forgalmazását követő három évig kell megőrizni, attól függően, melyik a hosszabb időtartam.

(3) Az ismételt vizsgálati időponttal rendelkező hatóanyagok esetében a referenciamintákat három évig kell megőrizni azt követően, hogy a gyártó a tételt maradéktalanul forgalomba hozta.

(4) A referenciamintákat ugyanabban a csomagolási rendszerben kell tárolni, amelyben a hatóanyagot, vagy olyan rendszerben, amely egyenértékű vagy nagyobb védelmet nyújt, mint a forgalmazott csomagolási rendszer.

(5) Elegendő mennyiséget kell megőrizni, hogy legalább két teljes körű gyógyszerkönyvi elemzést, vagy ha nincs gyógyszerkönyvi monográfia, két teljes specifikációs elemzést lehessen végezni.

([5]) Európai Gyógyszerügynökség, Iránymutatás a stabilitásról: új állatgyógyászati készítmények és gyógyszerek stabilitási vizsgálata (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

XII. FEJEZET

VALIDÁLÁS

51. cikk

Validálási politika és módszertan

(1) Meg kell határozni és dokumentálni kell a gyártók általános validálási politikáját és módszertanát, beleértve a gyártási folyamatok, a tisztítási eljárások, az analitikai módszerek, a gyártásközi ellenőrzésre vonatkozó vizsgálati eljárások és a számítógépes rendszerek validálását, valamint az egyes validálási szakaszok tervezéséért, felülvizsgálatáért, jóváhagyásáért és dokumentálásáért felelős személyek kijelölését.

(2) A fejlesztési szakaszban vagy a korábbi adatok alapján meg kell határozni a hatóanyagok kritikus folyamatparamétereit vagy jellemzőit, továbbá meg kell határozni a reprodukálható működéshez szükséges tartományokat, beleértve a következőket:

a) a hatóanyag kritikus termékjellemzői;

b) a hatóanyag kritikus minőségi jellemzőit esetlegesen befolyásoló folyamatparaméterek;

c) a rendszeres gyártás és a folyamatellenőrzés során várhatóan használt kritikus folyamatparaméterek tartománya.

(3) A validálásnak ki kell terjednia a hatóanyag minősége és tisztasága szempontjából kritikusnak ítélt műveletekre.

52. cikk

Validálási dokumentáció

(1) Ki kell dolgozni egy írásbeli validálási protokollt, amely meghatározza egy adott folyamat validálásának módját. A protokollt a minőségügyi osztálynak és más kijelölt osztályoknak felül kell vizsgálniuk és jóvá kell hagyniuk.

(2) A validálási protokollnak a következőkre kell kiterjednie:

a) a folyamat kritikus lépései és az elfogadási kritériumok;

b) az elvégzendő validálás típusa (például prospektív, egyidejű);

c) a validálási ciklusok száma.

(3) Validálási jelentést kell készíteni, amely hivatkozik a validálási protokollra. A validálási jelentésnek a következőkre kell kiterjednie:

a) a kapott eredmények összefoglalása;

b) a validálási protokolltól való bármely eltérés;

c) a b) pont szerinti eltérésekkel kapcsolatos észrevételek és következtetések;

d) a hiányosságok kijavítását célzó változtatásokra vonatkozó ajánlások.

(4) A validálási protokolltól való minden eltérést a megfelelő indoklással dokumentálni kell.

53. cikk

Minősítés

(1) A folyamat validálásának megkezdése előtt el kell végezni a kritikus berendezések és a kapcsolódó rendszerek megfelelő minősítését.

(2) A minősítés a következő tevékenységek külön-külön vagy együttesen történő elvégzésével történhet:

a) tervezési minősítés: annak dokumentált ellenőrzése, hogy a létesítmények, berendezések vagy rendszerek javasolt tervezése megfelel-e a rendeltetésnek;

b) a telepítés minősítése: annak dokumentált ellenőrzése, hogy a beszerelt vagy módosított berendezés vagy rendszer megfelel-e a jóváhagyott tervnek, a gyártó ajánlásainak és/vagy a felhasználói követelményeknek;

c) üzemeltetési minősítés: annak dokumentált ellenőrzése, hogy a beszerelt vagy módosított berendezés vagy rendszer rendeltetésszerűen működik-e a várható működési tartományokban;

d) a teljesítmény minősítése: annak dokumentált ellenőrzése, hogy az összekapcsolt berendezések és a kapcsolódó rendszerek a jóváhagyott eljárási módszer és előírások alapján hatékonyan és reprodukálhatóan képesek-e működni.

54. cikk

Folyamatvalidálás

(1) A hatóanyagokat érintő valamennyi folyamat esetében prospektív validálást kell végezni.

(2) A hatóanyagokat érintő folyamatokkal kapcsolatban végzett prospektív validálást az adott hatóanyagból gyártott állatgyógyászati készítmény kereskedelmi forgalomba hozatala előtt be kell fejezni.

(3) Az (1) bekezdéstől eltérve a következő esetekben egyidejű validálás végezhető:

a) a megismételt gyártási sorozatból származó adatok nem állnak rendelkezésre, mivel csak korlátozott számú hatóanyagtételt állítottak elő;

b) ritkán állítanak elő hatóanyagtételeket; vagy

c) a hatóanyagtételeket módosított validált eljárással állítják elő.

(4) Az egyidejű validálás befejezését megelőzően a tételek a hatóanyagtételek gondos nyomon követése és vizsgálata alapján felszabadíthatók és felhasználhatók az állatgyógyászati készítmény gyártása során.

(5) Az (1) bekezdéstől eltérve visszamenőleges validálás végezhető olyan jól megalapozott, elfogadott folyamatok esetében, amelyek során a nyersanyagokban, berendezésekben, rendszerekben, helyiségekben vagy gyártási folyamatban bekövetkezett változások hatására nem változott jelentősen a hatóanyagok minősége. Ez a validálási megközelítés akkor alkalmazható, ha az alábbi feltételek mindegyike teljesül:

a) azonosították a kritikus minőségi jellemzőket és a kritikus folyamatparamétereket;

b) megfelelő, gyártásközi elfogadási kritériumokat és ellenőrzéseket dolgoztak ki;

c) nem fordult elő olyan jelentős folyamatbeli vagy termékhiba, amely a kezelő hibáján vagy a berendezések alkalmasságuktól független meghibásodásán kívüli más okra vezethető vissza;

d) meghatározták a meglévő hatóanyag szennyeződési profilját.

(6) A visszamenőleges validálásra kiválasztott tételeknek:

a) reprezentatívnak kell lenniük a felülvizsgálati időszak alatt gyártott valamennyi tétel tekintetében, beleértve azokat a tételeket is, amelyek nem feleltek meg az előírásoknak;

b) elégségesnek kell lenniük a folyamat következetességének igazolásához.

(7) A megőrzött minták felhasználhatók visszamenőleges validálási vizsgálatokhoz.

55. cikk

Folyamatvalidálási program

(1) A validálási ciklusok számát a folyamat összetettsége, valamint a vizsgált folyamatváltozás kritikus jellege alapján kell meghatározni.

(2) A prospektív és az egyidejű validáláshoz legalább három sikeres, egymást követő gyártási tételt kell használni. Azokban az esetekben, amikor a folyamat következetességének igazolása érdekében további eljárássorozatok indokoltak (például összetett hatóanyag-eljárások vagy hosszabb befejezési idejű hatóanyag-folyamatok esetében), ezt a számot növelni kell.

(3) Visszamenőleges validáláshoz 10–30 egymást követő tételből származó adatokat kell megvizsgálni a folyamat következetességének értékelése céljából.

(4) A (3) bekezdéstől eltérve indokolt esetben kevesebb tétel is megvizsgálható visszamenőleges validálás céljából.

(5) A folyamatvalidálási vizsgálatok során ellenőrizni kell a kritikus folyamatparamétereket, és nyomon kell követni őket. A minőséghez nem kapcsolódó folyamatparaméterek, például az energiafogyasztás vagy a berendezések használatának minimalizálása érdekében ellenőrzött változók kizárhatók a folyamat validálásából.

(6) A folyamat validálásának igazolnia kell, hogy az egyes hatóanyagok szennyeződési profilja a meghatározott határértékeken belül van. A szennyeződési profil hasonlónak kell lennie a korábbi adatokhoz vagy vagy jobbnak kell lennie azoknál, és adott esetben hasonlónak kell lennie a folyamatfejlesztés során meghatározott vagy a kulcsfontosságú klinikai és toxikológiai vizsgálatokhoz használt tételek szennyeződési profiljához vagy jobbnak kell lennie azoknál.

56. cikk

A validált rendszerek rendszeres felülvizsgálata

(1) A validált rendszereket és folyamatokat rendszeresen felül kell vizsgálni.

(2) Amennyiben a rendszerben vagy a folyamatban nem történt jelentős változás, és a minőségi felülvizsgálat igazolja, hogy a rendszer vagy a folyamat következetesen az előírásoknak megfelelő anyagot állít elő, nincs szükség újravalidálásra.

57. cikk

A tisztítás validálása

(1) A tisztítási eljárásokat validálni kell. A tisztítás validálása olyan helyzetekre vagy eljárási lépésekre irányul, amikor a szennyeződés vagy az anyagok átvitele jelenti a legnagyobb kockázatot a hatóanyag minőségére nézve.

(2) A tisztítási eljárások validálásának tükröznie kell a berendezések tényleges használati mintáit. Ha különböző hatóanyagokat vagy intermedieket gyártanak ugyanabban a berendezésben, és a berendezést ugyanazzal az eljárással tisztítják, reprezentatív intermediert vagy hatóanyagot lehet választani a tisztítás validálásához. Ennek a kiválasztásnak a következőkön kell alapulnia:

a) az intermedier vagy hatóanyag oldhatósága;

b) a tisztítás nehézsége;

c) a maradékanyag-határértékek kiszámítása a hatáserősség, a toxicitás és a stabilitás alapján.

(3) A tisztítás validálására vonatkozó protokoll ismerteti a következőket:

a) megtisztítandó berendezések;

b) eljárások;

c) anyagok;

d) elfogadható tisztítási szintek;

e) nyomon követendő és ellenőrizendő paraméterek;

f) alkalmazandó analitikai módszerek;

g) a kinyerendő minták típusa, valamint gyűjtésük és címkézésük módja.

(4) A mintavétel mind az oldhatatlan, mind az oldható maradékanyagok kimutatása érdekében adott esetben magában foglalja a tamponnal történő mintavételt, az öblítést vagy az alternatív módszerek (például a közvetlen extrakció) használatát. Az alkalmazott mintavételi módszereknek lehetővé kell tenniük a berendezés felületén maradó maradékanyagok szintjének mennyiségi mérését a tisztítást követően.

(5) A maradékanyagok vagy szennyező anyagok kimutatására érzékeny, validált analitikai módszereket kell alkalmazni. Az egyes analitikai módszerek kimutatási határértékének kellően érzékenynek kell lennie ahhoz, hogy kimutatható legyen a maradékanyag vagy szennyező anyag megállapított elfogadható szintje. Meg kell határozni a módszerrel elérhető visszanyerési szintet. A maradékanyag-határértékeknek gyakorlatban megvalósíthatónak, ellenőrizhetőnek kell lenniük és a legkárosabb maradékanyagon kell alapulniuk. A határértékek a hatóanyag vagy a legkárosabb összetevője legalacsonyabb ismert farmakológiai, toxikológiai vagy élettani aktivitása alapján állapíthatók meg.

(6) A berendezések tisztítására vagy szanitálására irányuló vizsgálatoknak ki kell terjedniük a mikrobiológiai és endotoxin szennyeződésekre azon folyamatok esetében, amelyekben szükséges a hatóanyag teljes mikrobaszámának vagy endotoxinszintjének csökkentése, illetve más olyan folyamatok esetében, ahol az ilyen szennyeződés aggodalomra adhat okot (például nem steril hatóanyagok steril készítmények gyártásához való felhasználása esetén).

(7) A tisztítási eljárásokat a validálást követően megfelelő időközönként nyomon kell követni annak biztosítása érdekében, hogy ezek az eljárások hatékonyak legyenek a rutinszerű gyártás során. A berendezések tisztasága lehetőség szerint analitikai vizsgálattal és vizuális vizsgálattal is nyomon követhető. A vizuális vizsgálat lehetővé teheti a kis területekre koncentrálódó olyan súlyos szennyeződés kimutatását, amely mintavétellel vagy elemzéssel nem feltétlenül mutatható ki.

58. cikk

Az analitikai módszerek validálása

(1) Az analitikai módszereket validálni kell, kivéve, ha az alkalmazott módszer szerepel a vonatkozó gyógyszerkönyvben vagy más elismert szabványos hivatkozásban. Az alkalmazott vizsgálati módszerek mindegyikének alkalmasságát tényleges használati körülmények között kell ellenőrizni, és ezt az alkalmassági ellenőrzést dokumentálni kell.

(2) Az analitikai módszerek validálását „Iránymutatás az analitikai eljárások validálásához: módszertan” című dokumentumban ([6]) meghatározott követelményeknek megfelelően kell elvégezni. Az elvégzett analitikai validálás mértékének tükröznie kell az elemzés célját és a hatóanyag előállítási folyamatának szakaszát.

(3) A validált analitikai módszer minden módosításáról teljes körű nyilvántartást kell vezetni. Ezeknek a nyilvántartásoknak tartalmazniuk kell a módosítás okát és a megfelelő adatokat annak ellenőrzésére, hogy a módosítás ugyanolyan pontos és megbízható eredményekkel jár-e, mint a bevált módszer.

XIII. FEJEZET

VÁLTOZÁSKÖVETÉS

59. cikk

A változáskövetésre vonatkozó általános követelmények

(1) Formális változáskövetési rendszert kell kidolgozni minden olyan változás értékelésére, amely hatással lehet az intermedier vagy a hatóanyag előállítására és ellenőrzésére.

([6]) Európai Gyógyszerügynökség, Iránymutatás az analitikai eljárások validálásához: módszertan (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

(2) Írásbeli eljárásokban kell meghatározni a nyersanyagokra, specifikációkra, analitikai módszerekre, helyiségekre, támogató rendszerekre, berendezésekre (beleértve a számítógépes hardver- és szoftverelemeket), feldolgozási lépésekre, címkézési és csomagolóanyagokra vonatkozó változtatások azonosításának, dokumentálásának, megfelelő felülvizsgálatának és jóváhagyásának módját.

(3) A helyes gyártási gyakorlatokra vonatkozó változtatási javaslatokat a megfelelő szervezeti egységnek kell elkészítenie, felülvizsgálnia és jóváhagynia, majd a minőségügyi osztálynak felül kell vizsgálnia és jóvá kell hagynia azokat.

(4) Értékelni kell a javasolt változtatásoknak a hatóanyagok vagy intermedierjeik minőségére gyakorolt lehetséges hatását. Az osztályozási eljárás hozzájárulhat a validált folyamat változásainak indokolásához szükséges vizsgálati, validálási és dokumentációs szint meghatározásához. A változásokat a változások jellegétől és mértékétől, valamint az általuk a folyamatra gyakorolt esetleges hatásoktól függően osztályozni kell (például kisebb vagy jelentős).

(5) Tudományos értékelést kell végezni annak meghatározására, hogy mely további vizsgálatok és validálási vizsgálatok alkalmasak a validált eljárás változásainak indokolására.

(6) A változások által érintett valamennyi dokumentumot felül kell vizsgálni és frissíteni kell, amennyiben megtörténik a jóváhagyott módosítások végrehajtása.

(7) A változás végrehajtását követően el kell végezni a módosítást követően előállított vagy vizsgált első tételek értékelését.

(8) Értékelni kell, hogy a kritikus változások hatással lehetnek-e a megállapított, ismételt vizsgálati időpontokra vagy lejárati időkre. Szükség esetén a módosított eljárással előállított hatóanyagokból vagy intermedierjeikből vett minták esetében gyorsított stabilitási programot kell alkalmazni, és be kell vonni őket a termékkövető stabilitási programba.

(9) Az állatgyógyászati készítmény gyártóit értesíteni kell a bevált gyártási és folyamatellenőrzési eljárások olyan változásairól, amelyek befolyásolhatják az állatgyógyászati készítményben használt hatóanyag minőségét.

XIV. FEJEZET

AZ ANYAGOK ELUTASÍTÁSA ÉS ÚJRAFELHASZNÁLÁSA

60. cikk

Elutasítás

Azonosítani és karanténba kell helyezni azokat a hatóanyagokat és intermedierjeiket, amelyek nem felelnek meg a specifikációknak. Az elutasított anyagok végső ártalmatlanítását dokumentálni kell.

61. cikk

Újrafeldolgozás

(1) Az intermedierek vagy hatóanyagok – beleértve a standardoknak vagy specifikációknak nem megfelelőket is – visszavezethetők a gyártási folyamatba, és újrafeldolgozhatók a kristályosítási lépés vagy a bevált gyártási folyamat részét képező egyéb megfelelő kémiai vagy fizikai műveleti lépések (például desztillálás, szűrés, kromatográfia, őrlés) megismétlésével. Amennyiben a tételek többsége ilyen újrafeldolgozáson esik át, ezt az újrafeldolgozást bele kell foglalni a szabványos gyártási folyamatba.

(2) A nem reaktív anyagok visszavezetése az eljárásba és a kémiai reakció megismétlése újrafeldolgozásnak minősül, kivéve, ha az az elfogadott folyamat részét képezi. Az ilyen újrafeldolgozást alapos értékelés előzi meg annak biztosítása érdekében, hogy a melléktermékek és a túlzottan reaktív anyagok lehetséges képződése ne befolyásolja hátrányosan a hatóanyag vagy intermedierjeik minőségét.

62. cikk

Átdolgozás

(1) Azok a tételek, amelyek nem felelnek meg a bevált standardoknak vagy specifikációknak, nem dolgozhatók át, kivéve, ha kivizsgálták a meg nem felelés okát.

(2) Az átdolgozott tételeket megfelelő értékelésnek, vizsgálatnak és indokolt esetben stabilitási vizsgálatnak kell alávetni, amit dokumentálni kell annak igazolására, hogy az átdolgozott termék minősége egyenértékű az eredeti folyamattal előállított termék minőségével.

(3) Az átdolgozási eljárások esetében egyidejű hitelesítés alkalmazható validálási megközelítésként. Abban az esetben, ha csak egy tételt kell átdolgozni, jelentés készíthető, és a tétel akkor szabadítható fel, ha elfogadhatónak bizonyul.

(4) Az eljárások biztosítják az egyes átdolgozott tételek szennyeződési profiljának az elfogadott folyamattal gyártott tételekkel való összehasonlítását. Amennyiben a szokásos analitikai módszerek nem alkalmasak az átdolgozott tétel jellemzésére, további módszereket kell alkalmazni.

63. cikk

Anyagok és oldószerek visszanyerése

(1) A reagensek, intermedierek vagy hatóanyag visszanyerhetők (például az anyalúgból vagy szűrletből), feltéve, hogy vannak jóváhagyott visszanyerési eljárások, és a visszanyert anyagok megfelelnek az előírt specifikációknak.

(2) Az oldószerek visszanyerhetők és újra felhasználhatók ugyanazon vagy különböző folyamatokban, feltéve, hogy a visszanyerési eljárásokat ellenőrzik és nyomon követik annak biztosítása érdekében, hogy az oldószerek az újrafelhasználás vagy a más engedélyezett anyagokkal való összekeverés előtt megfeleljenek a megállapított előírásoknak.

(3) A friss és visszanyert oldószerek és reagensek kombinálhatók, feltéve, hogy megfelelő vizsgálatok igazolták a rendeltetésszerű felhasználásra való alkalmasságukat.

(4) A visszanyert oldószerek, anyalúgok és egyéb visszanyert anyagok használatát megfelelően dokumentálni kell.

64. cikk

Visszaküldés

(1) A visszaküldött intermediereket vagy hatóanyagokat egyértelműen címkézni kell és karanténba kell helyezni.

(2) Ha a visszaküldött intermedierek vagy hatóanyagok visszaküldés előtti vagy alatti tárolási vagy szállítási körülményei vagy a tárolótartályaik állapota kétségessé teszi a minőségüket, a visszaküldött intermediereket vagy hatóanyagokat adott esetben újra fel kell dolgozni, át kell dolgozni vagy meg kell semmisíteni.

(3) A visszaküldött intermedierekről vagy hatóanyagokról az (EU) 2021/1280 bizottsági végrehajtási rendelet ([7]) 21. cikke (4) bekezdésének rendelkezéseivel összhangban nyilvántartást kell vezetni.

([7]) A Bizottság (EU) 2021/1280 végrehajtási rendelete (2021. augusztus 2.) az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek megfelelően az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok helyes forgalmazási gyakorlatára vonatkozó intézkedésekről (HL L 279., 2021.8.3., 1.o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

XV. FEJEZET

PANASZOK ÉS TERMÉKVISSZAHÍVÁSOK

65. cikk

Panasztételi és visszahívási eljárások a gyártók számára

(1) Létre kell hozni egy rendszert annak biztosítására, hogy minden minőséggel kapcsolatos – akár szóban, akár írásban benyújtott – panaszt nyilvántartásba vegyenek és alaposan kivizsgáljanak, valamint hogy végrehajtsák a megfelelő intézkedéseket, beleértve adott esetben a hatóanyag visszahívását. Működési eljárásokat kell kidolgozni, amelyek ismertetik a minőséggel kapcsolatos panasz beérkezésekor meghozandó intézkedéseket.

(2) A panasz nyilvántartott adatai az alábbiakat tartalmazzák:

a) a panaszos neve vagy cégneve és állandó lakcíme vagy bejegyzett székhelye;

b) a panaszt benyújtó személy neve, beosztása és adott esetben az elérhetősége;

c) a panasz jellege, beleértve a hatóanyag nevét és tételszámát;

d) a panasz beérkezésének dátuma;

e) a kezdeti intézkedés, beleértve annak időpontját és az intézkedést hozó személy azonosító adatait;

f) bármely ezt követő intézkedés;

g) a panasz kezdeményezőjének adott válasz, a válasz elküldésének dátumával együtt;

h) az érintett intermedier vagy hatóanyag tételére vonatkozó végleges határozat.

(3) Ha egy tételben minőségi hibát fedeznek fel vagy gyanítanak, mérlegelni kell, hogy szükség van-e más tételek vagy adott esetben más termékek ellenőrzésére annak megállapítása érdekében, hogy azok is érintettek-e. Azokat a tételeket, amelyekben jelen lehet a hibás tételek vagy összetevők egy része, meg kell vizsgálni.

(4) A vizsgálat során kiemelt feladat annak biztosítása, hogy megfelelő kockázatminimalizálási intézkedéseket hozzanak. Minden elfogadott határozatnak és intézkedésnek tükröznie kell a kockázat mértékét, és azokat dokumentálni kell. A végrehajtott korrekciós és megelőző intézkedések hatékonyságát nyomon kell követni.

(5) Meg kell határozni a hatóanyagok visszahívására vonatkozó eljárásokat, amelyek magukban foglalják a visszahívás kezdeményezésének módját, a visszahívás esetén értesítendő személyt (beleértve az érintett hatóságokat), valamint a visszahívott anyag kezelésének módját.

XVI. FEJEZET

KISZERVEZETT TEVÉKENYSÉGEK

66. cikk

A kiszervezett tevékenységekre vonatkozó követelmények

(1) A hatóanyagok gyártásával vagy ellenőrzésével kapcsolatos műveletek kiszervezése írásbeli szerződés útján történik, amely egyértelműen meghatározza az egyes felek felelősségi körét.

(2) A szerződésben a következő további szempontokra is ki kell térni:

a) a megbízottnak be kell tartania a hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlatot;

b) a megbízottnak lehetővé kell tennie, hogy a megbízó ellenőrzéseket végezzen a kiszervezett tevékenységekkel kapcsolatban;

c) a kiszervezett tevékenységekkel kapcsolatos valamennyi nyilvántartást a tevékenység helyszínén kell őrizni, és könnyen hozzáférhetőnek kell lennie;

d) a megbízott a megbízó írásbeli felhatalmazása nélkül nem adhatja alvállalkozásba a szerződés értelmében rábízott műveleteket;

e) a megbízott a megbízó írásbeli engedélye nélkül nem változtathat a folyamaton, a berendezéseken, a vizsgálati módszereken, a specifikációkon vagy más szerződéses követelményeken.

(3) Minden kiszervezett gyártási vagy ellenőrzési műveletnek meg kell felelnie az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlatnak. Különös figyelmet kell fordítani a keresztszennyeződés megelőzésére és a nyomonkövethetőség biztosítására.

(4) Az állatgyógyászati készítmények kiindulási anyagaként felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlatoknak való megfelelés biztosítása érdekében a megbízónak ellenőriznie kell a megbízottat a szerződés szerinti helyszíneken zajló konkrét műveletek tekintetében.

XVII. FEJEZET

AZ ÚJRACSOMAGOLÁSBAN ÉS ÚJRACÍMKÉZÉSBEN RÉSZT VEVŐ SZERVEZETEK

67. cikk

A hatóanyagok és intermedierjeik nyomonkövethetősége

A hatóanyagok és intermedierjeik újracsomagolásában vagy újracímkézésében részt vevő szervezetek kötelesek biztosítani a hatóanyagok és intermedierek teljes nyomonkövethetőségét az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok helyes forgalmazási gyakorlatáról szóló (EU) 2021/1280 végrehajtási rendelet 13. cikkének (3) bekezdése szerinti nyilvántartások vezetésével.

68. cikk

Minőségirányítás

(1) A hatóanyagok és intermedierjeik újracsomagolását, újracímkézését és átmeneti tárolását (holding) megfelelő helyes gyártási ellenőrzések mellett kell végezni, hogy elkerülhető legyen a keveredés, valamint a hatóanyag, illetve az intermedier azonosító jellemzőinek vagy tisztaságának elvesztése.

(2) Az újracsomagolást megfelelő környezeti feltételek mellett kell végezni a szennyeződés és keresztszennyeződés elkerülése érdekében.

69. cikk

Stabilitási vizsgálatok

Minden olyan esetben, amikor a hatóanyagot vagy intermediert a hatóanyag vagy az intermedier gyártója által eredetileg használt tárolótartálytól eltérő típusú tartályba csomagolják újra, stabilitási vizsgálatokat kell végezni a megadott lejárati idők vagy ismételt vizsgálati időpontok indokolására.

70. cikk

Információátadás

Az újracsomagolásban és újracímkézésben részt vevő szervezetek kötelesek:

a) az állatgyógyászati készítményekben kiindulási anyagként felhasznált hatóanyagok helyes forgalmazási gyakorlatáról szóló (EU) 2021/1280 végrehajtási rendelet 19. cikkének rendelkezéseivel összhangban továbbítani a releváns információkat az ügyfeleiknek és az illetékes hatóságoknak;

b) a vizsgálati tanúsítványok tekintetében biztosítani a 47. cikknek való megfelelést.

XVIII. FEJEZET

A SEJTKULTÚRÁVAL VAGY FERMENTÁCIÓVAL GYÁRTOTT HATÓANYAGOKRA VONATKOZÓ EGYEDI KÖVETELMÉNYEK

71. cikk

Általános

(1) Ez a fejezet azokra a hatóanyagokra, illetve intermedierjeikre vonatkozik, amelyeket természetes vagy rekombináns organizmusok felhasználásával sejtkultúrával vagy fermentációval állítanak elő.

(2) Ez a fejezet attól a pillanattól alkalmazandó, hogy átveszik a sejtbank fioláját valamely hatóanyag vagy intermedierjei gyártásának céljából.

(3) A sejtkultúrával vagy fermentációval előállított hatóanyagok vagy intermedierek esetében szükség lehet a bioterhelés, a vírusos szennyeződés és az endotoxinok gyártás közbeni ellenőrzésére, valamint a folyamat ellenőrzésére a megfelelő szakaszokban, a hatóanyag vagy intermedierjei forrásától, előállítási módjától és rendeltetésszerű felhasználásától függően.

(4) A szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében megfelelő berendezéseket és környezetvédelmi ellenőrzéseket kell alkalmazni. A környezeti minőségre vonatkozó elfogadási kritériumok és az ellenőrzés gyakorisága a gyártási lépéstől és a gyártási feltételektől (nyitott, zárt vagy elszigetelt rendszerek) függenek.

(5) A folyamatellenőrzések során figyelembe kell venni a következőket:

a) a szaporító sejtbank karbantartása, adott esetben;

b) a kultúra megfelelő oltása és szaporítása;

c) a kritikus működési paraméterek ellenőrzése a fermentáció vagy sejttenyésztés során;

d) a sejtnövekedés, az életképesség (a legtöbb sejttenyésztési folyamat esetében) és a termelékenység nyomon követése, adott esetben;

e) olyan betakarítási és tisztítási eljárások, amelyek eltávolítják a sejteket, a sejttörmeléket és a tápközeg összetevőit, miközben védik a hatóanyagokat vagy intermedierjeiket a (különösen mikrobiológiai jellegű) szennyeződéstől és a minőségvesztéstől;

f) a bioterhelés és szükség esetén az endotoxinszint nyomon követése az előállítás megfelelő szakaszaiban;

g) adott esetben az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó technikai követelmények harmonizációjával foglalkozó nemzetközi tanács (ICH) Q5A iránymutatásában ([8]) leírt vírusbiztonsági szempontok.

(6) Adott esetben bizonyítani kell a tápközeg-összetevők, a gazdasejtfehérjék, a folyamattal kapcsolatos egyéb szennyeződések, a termékkel kapcsolatos szennyeződések vagy a szennyező anyagok eltávolítását.

72. cikk

A sejtbank karbantartása és nyilvántartás

(1) A sejtbankokhoz csak az arra jogosult személyzet férhet hozzá.

(2) A sejtbankok esetében olyan tárolási körülményeket kell biztosítani, amelyek célja a sejtéletképesség fenntartása és a szennyeződés megelőzése. Figyelembe kell venni az ICH Q5A nemzetközi iránymutatását.

(3) A sejtbankokból származó fiolák használatáról és a tárolási feltételekről nyilvántartást kell vezetni.

(4) Adott esetben a sejtbankokat rendszeres időközönként ellenőrizni kell a használatra való alkalmasságuk megállapítása érdekében.

([8]) ICH Q5A iránymutatás az emberi vagy állati eredetű sejtvonalakból származó biotechnológiai termékek vírusbiztonsági értékeléséről.

73. cikk

Sejtkultúra vagy fermentáció

(1) Amennyiben sejtszubsztrátumok, tápközegek, pufferek és gázok aszeptikus hozzáadására van szükség, lehetőség szerint zárt vagy elszigetelt rendszereket kell használni. Ha a kezdeti beoltásra vagy azt követően az áthelyezésekre vagy hozzáadásokra (tápközegek, pufferek) nyitott tenyésztőedényekben kerül sor, a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében ellenőrzéseket és eljárásokat kell bevezetni.

(2) Amennyiben a mikrobiológiai szennyezettség befolyásolhatja a hatóanyag minőségét, a nyitott tenyésztőedények használatával végzett műveleteket biológiai biztonsági fülkében vagy hasonlóan ellenőrzött környezetben kell elvégezni.

(3) A személyzetnak megfelelő ruházatot kell viselnie, és különleges óvintézkedéseket kell tennie a kultúrák kezelése során.

(4) Az elfogadott folyamatnak való megfelelés biztosítása érdekében ellenőrizni kell a kritikus működési paramétereket (például a hőmérsékletet, pH-értéket, keverési (agitációs) sebességet, a gázok hozzáadását vagy a nyomást). A sejtnövekedést, a sejtéletképességet (a legtöbb sejttenyésztési folyamat esetében) és adott esetben a termelékenységet is nyomon kell követni. A kritikus paraméterek folyamatonként eltérőek lesznek, és a klasszikus fermentáció esetében előfordulhat, hogy bizonyos paramétereket (például a sejtéletképességet) nem kell ellenőrizni.

(5) A sejttenyésztéshez használt berendezéseket használat után meg kell tisztítani és sterilizálni kell. Adott esetben a fermentációhoz használt berendezést meg kell tisztítani és szanitálni vagy sterilizálni kell.

(6) A tápközeget felhasználás előtt sterilizálni kell, amennyiben ez a hatóanyag minőségének védelme érdekében szükséges.

(7) Megfelelő eljárásokat kell bevezetni a szennyeződések észlelésére és a meghozandó intézkedések meghatározására. Ezeknek az eljárásoknak utasításokat kell tartalmazniuk arra vonatkozóan, miként lehet meghatározni a szennyeződés termékre gyakorolt hatását, illetve hogyan lehet dekontaminálni a berendezést, és visszaállítani a későbbi tételek esetében használandó állapotát. A fermentáció során észlelt idegen organizmusokat adott esetben azonosítani kell, és szükség esetén értékelni kell a termék minőségére gyakorolt hatásukat. Az ilyen értékelések eredményeit figyelembe kell venni az előállított anyag rendelkezésre bocsátásakor.

(8) A szennyeződési eseményekről nyilvántartást kell vezetni.

(9) A közös (több termék esetében használt) berendezések használatának kockázatértékelésen kell alapulnia, és adott esetben a termékkampányok közötti tisztítást követően további vizsgálatokra lehet szükség a keresztszennyeződés kockázatának megelőzése érdekében.

74. cikk

Betakarítás, izolálás és tisztítás

(1) A betakarítás lépéseit – akár a sejtek vagy sejtkomponensek eltávolítása, akár a sejttörést követően a sejtkomponensek begyűjtése érdekében – a szennyeződés kockázatának minimalizálására tervezett berendezésekben és területeken kell elvégezni.

(2) A termelő organizmus, a sejttörmelék és a tápközeg összetevőinek eltávolítására vagy inaktiválására szolgáló betakarítási és tisztítási eljárásoknak (a lebomlás, a szennyeződés és a minőségvesztés minimalizálása mellett) alkalmasnak kell lenniük annak biztosítására, hogy az intermedier vagy hatóanyag állandó minőségben visszanyerhető legyen.

(3) Használat után minden berendezést megfelelően meg kell tisztítani, és adott esetben szanitálni kell. Több egymást követő tétel előállítható tisztítás nélkül, ha az intermedier vagy a hatóanyag minősége ezáltal nem romlik.

(4) Nyitott rendszerek használata esetén a tisztítást a termékminőség biztosításának megfelelő környezeti feltételek mellett kell elvégezni.

(5) További ellenőrzések, például az adott termékhez rendelt kromatográfiás gyanta használata vagy kiegészítő vizsgálatok alkalmazása is indokoltak lehetnek, ha a berendezést több termék esetében kívánják használni. E módszerek bevezetése kockázatértékelés függvénye.

75. cikk

A vírusok eltávolítására és inaktiválására szolgáló lépések

(1) A vírusok eltávolítására és inaktiválására szolgáló lépéseket a rájuk vonatkozó validált paramétereknek megfelelően kell elvégezni.

(2) Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a vírusok eltávolítására és inaktiválására szolgáló lépések során az esetleges vírusos szennyeződés megelőzésére. A nyitott feldolgozást olyan területeken kell végezni, amelyek elkülönülnek a többi feldolgozási tevékenység területétől, és külön légkezelő egységgel rendelkeznek.

(3) A különböző tisztítási lépésekhez általában nem használható ugyanaz a berendezés. Azokban az esetekben, amikor ugyanazt a berendezést használják, a berendezést az újrahasználat előtt megfelelően meg kell tisztítani és szanitálni kell.

(4) Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a vírus korábbi lépésekből (például a berendezéseken vagy környezeten keresztül történő) lehetséges átvitelének megelőzése érdekében.

XIX. FEJEZET

A HATÓANYAGKÉNT HASZNÁLT GÁZOKRA VONATKOZÓ EGYEDI KÖVETELMÉNYEK

76. cikk

Hatóanyagként használt gázok

(1) A hatóanyagként használt gázok megszakítás nélküli folyamat útján (például levegőszétválasztással) történő előállítását folyamatosan nyomon kell követni a minőség szempontjából. E nyomon követés eredményét olyan módon kell nyilvántartani, amely lehetővé teszi a trendek értékelését.

(2) A kriogén és cseppfolyósított gáz áthelyezésének és kiszállításának, valamint a palackok és a mobil kriogén tartályok feltöltésének és címkézésének meg kell felelnie az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatáról szóló (EU) 2025/2091 végrehajtási rendelet III. mellékletének V.6.1. és V.6.2. szakaszában meghatározott követelményeknek.

XX. FEJEZET

ZÁRÓ RENDELKEZÉSEK

77. cikk

Hatálybalépés és alkalmazás

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2026. július 16-tól kell alkalmazni.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2025. október 17-én.

a Bizottság részéről
az elnök
Ursula VON DER LEYEN

MELLÉKLET

A hatóanyagok gyártásának kiindulópontja

Azt a pontot, amelyiken a hatóanyag kiindulási anyaga általában bekerül a gyártási folyamatba, az alábbi táblázat tartalmazza.

A gyártás típusa	A hatóanyagok gyártásának lépései				
Vegyi anyagok előállítása	A hatóanyag kiindulási anyagának előállítása	A hatóanyag kiindulási anyagának bevezetése a folyamatba	Intermedier(ek) előállítása	Elkülönítés és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Állati eredetű hatóanyag	Szerv, folyadék vagy szövet begyűjtése	Darabolás, keverés és/vagy kezdeti feldolgozás	A hatóanyag kiindulási anyagának bevezetése a folyamatba	Elkülönítés és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Növényekből kivont hatóanyag	Növények begyűjtése	Darabolás és kezdeti extrahálás	A hatóanyag kiindulási anyagának bevezetése a folyamatba	Elkülönítés és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Hatóanyagként használt növényi kivonatok	Növények begyűjtése	Darabolás és kezdeti extrahálás		További extrahálás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
Aprított vagy porított növényekből álló hatóanyag	Növények begyűjtése és/vagy termesztés és betakarítás	Darabolás/aprítás			Fizikai feldolgozás és csomagolás
Biotechnológia: fermentáció/ sejtkultúra	Törzssejtbank és szaporító sejtbank létrehozása	A szaporító sejtbank karbantartása	Sejtkultúra és/vagy fermentáció	Elkülönítés és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás
„Klasszikus” fermentáció hatóanyag előállítása céljából	Sejtbank létrehozása	Sejtbank karbantartása	A sejtek hozzáadása a fermentációhoz	Elkülönítés és tisztítás	Fizikai feldolgozás és csomagolás

Az e rendelet hatálya alá tartozó hatóanyagok gyártási lépései szürkével vannak kiemelve.