Europos Sąjungos
oficialusis leidinys

LT
L serija

2025/2154

2025 10 27

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2025/2154

2025 m. spalio 17 d.

kuriuo pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 nustatoma geroji veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, gamybos praktika

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2018 m. gruodžio 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 dėl veterinarinių vaistų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/82/EB ([1]), ypač į jo 93 straipsnio 2 dalį,

kadangi:

(1) pagal Reglamentą (ES) 2019/6, Sąjungoje pagaminti veterinariniai vaistai, įskaitant eksportui skirtus veterinarinius vaistus ir į Sąjungą importuojamus veterinarinius vaistus, turi būti gaminami laikantis gerosios gamybos praktikos, o kaip pradinės medžiagos jų sudėtyje turi būti naudojamos tik tos veikliosios medžiagos, kurios pagamintos laikantis gerosios veikliųjų medžiagų gamybos praktikos;

(2) Komisija turi patvirtinti Sąjungoje taikomą gerąją veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, (toliau – veikliosios medžiagos) gamybos praktiką. Sąjungoje taikoma geroji gamybos praktika ir toliau turėtų būti derinama su atitinkamais tarptautiniais standartais;

(3) Sąjungoje taikomų gerosios veikliųjų medžiagų gamybos praktikos reikalavimų laikymąsi turėtų užtikrinti veikliųjų medžiagų gamintojai (toliau – gamintojai). Siekiant nevaržyti naujų koncepcijų ar naujų technologijų kūrimo, veikliųjų medžiagų gamintojams turėtų būti leidžiama taikyti metodus, alternatyvius šiame reglamente nustatytiems metodams, tik jeigu jie gali įrodyti, kad taikant alternatyvų metodą galima pasiekti tuos pačius tikslus ir kad užtikrinama veikliųjų medžiagų kokybė ir grynumas;

(4) sterilių veikliųjų medžiagų gamyba kelia konkrečią riziką, į kurią reikėtų atsižvelgti siekiant užtikrinti tokių veikliųjų medžiagų kokybę. Šiuo tikslu veikliųjų medžiagų sterilizavimas ir aseptinis apdorojimas turėtų būti atliekami laikantis Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 ([2]) dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos I priede nustatytų reikalavimų;

(5) biologinės kilmės veikliųjų medžiagų gamyba pasižymi konkrečiomis savybėmis, į kurias reikėtų atsižvelgti siekiant užtikrinti tokių veikliųjų medžiagų kokybę. Šiuo tikslu atitinkamai turėtų būti taikomi Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos II priede nustatyti reikalavimai;

(6) augalinės kilmės veikliųjų medžiagų gamyba pasižymi konkrečiomis savybėmis, į kurias reikėtų atsižvelgti siekiant užtikrinti tokių veikliųjų medžiagų kokybę. Šiuo tikslu atitinkamai turėtų būti taikomi Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos III priede nustatyti reikalavimai;

([1]) OL L 4, 2019 1 7, p. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) 2025 m. spalio 17 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2025/2091, kuriuo pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 nustatoma geroji veterinarinių vaistų gamybos praktika (OL L, 2025/2091, 2025 10 27, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) veikliosios medžiagos, naudojamos veterinariniuose parazitociduose, skirtuose tikslinių rūšių bitėms, ir veikliosios medžiagos, naudojamos veterinariniuose ektoparazitociduose, skirtuose išoriniam naudojimui, dažnai gaminamos naudoti kitų rūšių vaistuose, o veterinarinių vaistų gamybai reikalingas kiekis yra per mažas, kad būtų ekonomiškai perspektyvus. Siekiant užtikrinti veterinarinių parazitocidų, skirtų bitėms, ir veterinarinių ektoparazitocidų prieinamumą, šis reglamentas neturėtų būti taikomas tų veikliųjų medžiagų gamybai. Tačiau jų gamybos procesas turėtų būti tinkamas, kad būtų užtikrinta veikliųjų medžiagų kokybė ir grynumas. Be to, turėtų būti laikomasi veterinarinio vaisto gamintojo nustatytų specifikacijų;

(8) kai procesas nuo veikliosios medžiagos gavimo ar išskyrimo iš biologinio šaltinio iki gatavo vaisto gamybos yra nenutrūkstamas, kaip tai yra, pavyzdžiui, gaminant veterinarinius vaistus, kuriuos sudaro ląstelės, virusinės vakcinos ar bakteriofagai, visam gamybos procesui taikomas Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos, todėl jam šis reglamentas neturėtų būti taikomas;

(9) kai procesas nuo veikliųjų medžiagų dujų gamybos iki gatavo vaisto gamybos yra nenutrūkstamas, visam gamybos procesui taikomas Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos, todėl jam šis reglamentas neturėtų būti taikomas;

(10) gamintojai turėtų užtikrinti veikliųjų medžiagų tapatumą, vientisumą, atsekamumą ir nuoseklią kokybę jų gamybos metu. Šiam tikslui pasiekti gamintojai turėtų įdiegti išsamią kokybės valdymo sistemą;

(11) atlikdami vaisto kokybės peržiūras gamintojai turėtų patikrinti esamų procesų nuoseklumą, dabartinių specifikacijų tinkamumą, nustatyti tendencijas ir tobulintinas vaistų bei procesų sritis. Kai tinkama, atsižvelgiant į tokių peržiūrų rezultatus, turėtų būti įgyvendintos taisomosios arba prevencinės priemonės;

(12) siekiant užtikrinti, kad veikliosios medžiagos atitiktų reikalaujamus kokybės standartus ir rinkodaros leidimo sąlygas bei gerąją gamybos praktiką, gamintojai turėtų reguliariai atlikti vidaus patikras;

(13) siekiant užtikrinti veikliųjų medžiagų kokybę, gamintojai turėti turėti pakankamai kompetentingų darbuotojų, kuriems būtų priskirtos aiškios pareigos. Darbuotojams turėtų būti rengiami pirminiai ir nuolatiniai mokymai, susiję su pavestomis užduotimis;

(14) gamybos proceso metu visada turėtų būti laikomasi atitinkamų higienos standartų;

(15) siekiant užtikrinti veikliųjų medžiagų kokybę, gamintojai turėtų turėti tinkamas patalpas ir įrangą veikliosioms medžiagoms gaminti ir kontroliuoti, taip pat tinkamas patalpas medžiagoms ir vaistams laikyti. Tokios patalpos ir įranga turėtų būti tinkamai prižiūrimos. Patalpų ir įrangos, įskaitant komunalinių paslaugų įrenginius ir sistemas, naudojamus gaminant veikliąsias medžiagas, tinkamumo įvertinimas ir validacija turėtų būti nustatyti kaip pagrindinis gerosios gamybos praktikos reikalavimas;

(16) siekiant užtikrinti, kad naudojant kompiuterizuotas sistemas nedidėtų rizika veikliųjų medžiagų kokybei, reikėtų nustatyti tam tikrus tokių sistemų naudojimo reikalavimus;

(17) išsami dokumentavimo sistema turėtų būti nustatyta kaip vienas pagrindinių kokybės valdymo sistemos komponentų. Dokumentavimo sistema turėtų būti užtikrinta, kad būtų nustatytos atitinkamos instrukcijos ir specifikacijos, įskaitant atitinkamas kontrolės ir stebėsenos procedūras, siekiant užtikrinti veikliųjų medžiagų kokybę. Be to, dokumentavimo sistema turėtų būti užtikrinta, kad visa veikla, kuri gali turėti tiesioginės ar netiesioginės įtakos veikliųjų medžiagų kokybei, būtų tinkamai registruojama ir kad visą atitinkamą saugojimo laikotarpį būtų išlaikytas duomenų vientisumas;

(18) turėtų būti nustatyti reikalavimai, susiję su medžiagų ir vaistų tvarkymu, tiekėjų tinkamumo įvertinimu, kryžminės taršos prevencija ir pakavimo operacijomis;

(19) siekiant užtikrinti veikliosios medžiagos ir jos tarpinių produktų kokybę, turėtų būti vykdoma gamybos ir proceso kontrolė;

(20) siekiant užtikrinti, kad medžiagos nebūtų išleidžiamos naudoti, o vaistai nebūtų išleidžiami tiekti, kol nėra patikrinta jų kokybė, turėtų būti įgyvendintos laboratorinės kontrolės procedūros. Todėl laboratorinė kontrolė turėtų apimti mėginių ėmimą, specifikacijas ir tyrimus, taip pat organizacines priemones, dokumentavimą ir išleidimo procedūras;

(21) tinkamas mėginių ėmimas yra labai svarbus siekiant užtikrinti pagamintų vaistų kokybę. Etaloniniai mėginiai turėtų būti saugomi kaip veikliosios medžiagos partijos įrašas, taip pat turėtų būti naudojami vertinimui atlikti, kai atliekami kokybės tyrimai;

(22) siekiant užtikrinti, kad kokybės problemos būtų greitai nustatomos ir sprendžiamos, gamintojai turėtų įdiegti įtariamų kokybės defektų ir su kokybe susijusių skundų registravimo ir tyrimo sistemą. Be to, turėtų būti nustatytos procedūros, pagal kurias būtų sprendžiami su atšaukimu susiję klausimai;

(23) siekiant užtikrinti, kad dėl veiklos, susijusios su veikliųjų medžiagų gamyba ir kontrole, perdavimo išorės paslaugų teikėjams nedidėtų rizika veikliųjų medžiagų kokybei, turėtų būti nustatyti tam tikri reikalavimai. Visų pirma, veikla išorės paslaugų teikėjams turėtų būti perduodama raštu ir turėtų būti aiškiai apibrėžtos kiekvienos šalies pareigos;

(24) tam tikrų rūšių veikliųjų medžiagų gamybai reikia skirti ypatingą dėmesį. Gaminant veikliąsias medžiagas ar jų tarpinius produktus, gaminamus naudojant ląstelių kultūrą ar fermentacijos būdu, ir gaminant veikliųjų medžiagų dujas, turėtų būti taikomi papildomi reikalavimai. Todėl būtina nustatyti tam tikrus gerosios gamybos praktikos reikalavimų pakeitimus arba, kai tinkama, papildomus tiems vaistams taikytinus reikalavimus;

(25) nors šiame reglamente nustatyti gerosios gamybos praktikos reikalavimai tebėra suderinti su taikytinais reikalavimais pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB ([3]), kompetentingoms institucijoms ir susijusiems suinteresuotiesiems subjektams turėtų būti suteikta laiko susipažinti su šio reglamento nuostatomis. Todėl jo taikymas turėtų būti atidėtas;

(26) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Veterinarinių vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

I SKYRIUS

BENDROSIOS NUOSTATOS

1 straipsnis

Dalykas ir taikymo sritis

1. Šiuo reglamentu nustatomi gerosios veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, (toliau – veikliosios medžiagos) gamybos praktikos reikalavimai.

2. Šis reglamentas taikomas sterilių veikliųjų medžiagų gamybai tik iki momento prieš pat veikliajai medžiagai tampant sterilia. Sterilizavimas ir aseptinis apdorojimas turi būti atliekami laikantis Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos I priede nustatytų reikalavimų.

([3]) 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Biologinių veikliųjų medžiagų gamyba turi atitikti papildomus reikalavimus, nustatytus Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos II priede, išskyrus 7 dalyje nurodytas veikliąsias medžiagas.

4. Augalinių veikliųjų medžiagų gamybai taikomi papildomi reikalavimai, nustatyti Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos III priede.

5. Šis reglamentas, išskyrus jo XVII skyrių, taikomas veikliųjų medžiagų, išskyrus šio straipsnio 7 dalyje nurodytas medžiagas, gamintojams.

6. XVII skyrius taikomas subjektams, dalyvaujantiems perpakuojant arba pakartotinai ženklinant veikliąsias medžiagas, išskyrus šio straipsnio 7 dalyje nurodytas medžiagas.

7. Šis reglamentas netaikomas šioms veikliosioms medžiagoms:

a) veikliosioms medžiagoms, naudotinoms veterinariniuose parazitociduose, skirtuose tikslinių rūšių bitėms,

b) veikliosioms medžiagoms, naudotinoms veterinariniuose ektoparazitociduose, skirtuose gyvūnams išoriškai gydyti,

c) biologinėms veikliosioms medžiagoms, kai procesas nuo veikliosios medžiagos gavimo ar išskyrimo iš biologinio šaltinio iki gatavo vaisto gamybos yra nenutrūkstamas,

d) dujoms, kai gamyba vyksta nenutrūkstamai ir tarp veikliosios medžiagos gamybos ir veterinarinio vaisto gamybos tarpinis dujų laikymas nėra galimas.

8. VII skyrius netaikomas veikliųjų medžiagų dujų gamybai oro skaidymo būdu.

9. 48 ir 49 straipsniai netaikomi veikliųjų medžiagų dujų, kurių pradiniai stabilumo tyrimai pakeisti bibliografiniais duomenimis, gamybai.

10. 50 straipsnis netaikomas veikliųjų medžiagų dujų gamybai, jei nenurodyta kitaip.

11. Nors atitiktis šiame reglamente nustatytiems reikalavimams įrodo gerosios gamybos praktikos laikymąsi, veikliųjų medžiagų gamintojas (toliau – gamintojas) gali taikyti metodus, alternatyvius šiame reglamente nustatytiems reikalavimams, jei yra tinkamai pagrįsta, kad taikant alternatyvų metodą galima pasiekti tuos pačius tikslus ir kad užtikrinama veikliųjų medžiagų kokybė ir grynumas.

2 straipsnis

Terminų apibrėžtys

Šiame reglamente vartojamų terminų apibrėžtys:

1) pasirašytas – turintis asmens, atlikusio konkretų veiksmą ar peržiūrą, įrašą. Šis įrašas gali būti inicialai, visas parašas ranka, asmens spaudas arba pažangusis elektroninis parašas, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) Nr. 910/2014 ([4]) 3 straipsnio 11 dalyje;

2) kokybei kylančios rizikos valdymas – sistemingas veikliosios medžiagos kokybei kylančios rizikos vertinimo, kontrolės, peržiūros ir informacijos apie ją perdavimo procesas, taikomas ir prieš iškylant, ir iškilus konkrečiai rizikai;

3) tarpinis produktas – medžiaga, pagaminta perdirbant veikliąją medžiagą, kuri, prieš tapdama veikliąja medžiaga, toliau molekuliniu būdu keičiama arba gryninama;

([4]) 2014 m. liepos 23 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 910/2014 dėl elektroninės atpažinties ir elektroninių operacijų patikimumo užtikrinimo paslaugų vidaus rinkoje, kuriuo panaikinama Direktyva 1999/93/EB, (OL L 257, 2014 8 28, p. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) tinkamumo įvertinimas – procesas, kuriuo įrodoma, kad subjektai, patalpos, įranga, komunalinių paslaugų įrenginiai, sistemos ar medžiagos yra tinkami numatytai užduočiai atlikti ir gali padėti pasiekti numatytus rezultatus;

5) proceso kontrolė – gamybos metu atliekamos patikros, kuriomis siekiama stebėti ir prireikus pakoreguoti procesą, siekiant užtikrinti, kad tarpinis produktas arba veiklioji medžiaga atitiktų reikalaujamas specifikacijas;

6) validacija – procesas, kuriuo įrodoma, kad metodas ar procesas yra tinkamas naudoti pagal numatytą paskirtį;

7) partija – nustatytas medžiagų ar vaisto kiekis, kuriam taikomas tas pats procesas (-ai) taip, kad būtų galima tikėtis jų homogeniškumo. Kai gamyba vyksta nenutrūkstamai, partija atitinka nustatytą produkcijos dalį, kuriai būdingas numatytas homogeniškumas;

8) žaliava – pradinės medžiagos, reagentai ir tirpikliai, skirti tarpiniams produktams arba veikliosioms medžiagoms gaminti;

9) zona – erdvė. Konkrečios pastato patalpos, susijusios su vieno ar daugiau vaistų gamyba, kuriose įrengtas bendras oro kondicionavimo įrenginys, laikomos viena zona;

10) kryžminė tarša – medžiagos ar vaisto užteršimas kita medžiaga ar vaistu;

11) karantinas – medžiagų, tarpinių produktų ar veikliųjų medžiagų izoliavimas fiziškai ar kitomis veiksmingomis priemonėmis laukiant sprendimo dėl jų išleidimo arba pripažinimo netinkamomis naudoti;

12) pakartotinis perdirbimas – tarpinio produkto arba veikliosios medžiagos, įskaitant neatitinkančius standartų ar specifikacijų, pakartotinis įvedimas į gamybos procesą ir kristalizavimo etapo ar kitų atitinkamų cheminio ar fizinio manipuliavimo etapų, kurie yra nustatyto gamybos proceso dalis, pakartojimas; išskyrus proceso etapo tęsimą po to, kai atlikus proceso kontrolės tyrimą paaiškėjo, kad etapas neužbaigtas;

13) daugiaserijinė gamyba – to paties vaisto serijų gamyba iš eilės per tam tikrą laikotarpį, po kurios prieš pradedant gaminti kitą vaistą griežtai laikomasi iš anksto nustatytų kontrolės priemonių. Vykdant daugiaserijinę gamybą galima naudoti tą pačią įrangą skirtingiems vaistams gaminti, jei taikomos atitinkamos kontrolės priemonės;

14) nefasuotas vaistas – vaistas, kurio visi perdirbimo etapai iki galutinio supakavimo (bet jo neįskaitant) buvo užbaigti;

15) maišymas – medžiagų, atitinkančių tą pačią specifikaciją, sujungimo procesas, kurio metu gaunama homogeniškas tarpinis produktas arba veiklioji medžiaga;

16) pirminis pamatinis etalonas – medžiaga, kuri, atlikus išsamius analitinius tyrimus, buvo pripažinta autentiška didelio grynumo medžiaga, gauta iš oficialiai pripažinto šaltinio arba paruošta nepriklausomos sintezės būdu, arba gauta iš esamos didelio grynumo gamybinės medžiagos, arba paruošta toliau gryninant esamą gamybinę medžiagą;

17) antrinis pamatinis etalonas – medžiaga, kurios kokybė ir grynumas nustatyti atlikus palyginimą su pirminiu pamatiniu etalonu ir kuri naudojama kaip pamatinis etalonas įprastinei laboratorinei analizei;

18) etaloninis mėginys – medžiagų, naudojamų gaminant veikliąsias medžiagas, naudojamas kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, partijos mėginys, saugomas tam, kad jį būtų galima ištirti, jei to prireiktų per atitinkamos partijos galiojimo laiką;

19) taisomasis perdarymas – standartų ar specifikacijų neatitinkančio tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos perdirbimas taikant vieną ar daugiau etapų, kurie skiriasi nuo nustatyto gamybos proceso, siekiant gauti priimtinos kokybės tarpinį produktą ar veikliąją medžiagą;

20) pokristalizacinis tirpalas – likutinis skystis, kuris lieka po kristalizavimo arba izoliavimo procesų;

21) klasikinė fermentacija – procesai, kurių metu veikliosioms medžiagoms, naudojamoms kaip pradinės medžiagos, gaminti naudojami gamtoje egzistuojantys arba tradiciniais metodais, pvz., švitinimo arba cheminės mutagenezės būdu, modifikuoti mikroorganizmai.

3 straipsnis

Veikliųjų medžiagų gamybos pradžios momentas

1. Veikliosios medžiagos gamybos pradžios momentas nustatomas pagal šio reglamento priedą. Taikyto metodo priežastys dokumentuojamos.

2. Nuo momento, nustatyto pagal 1 dalį, taikomi šiame reglamente nustatyti reikalavimai.

II SKYRIUS

KOKYBĖS VALDYMO SISTEMA

4 straipsnis

Kokybės valdymo sistemos įgyvendinimas

1. Gamintojai įdiegia išsamią kokybės valdymo sistemą, skirtą veikliųjų medžiagų kokybei užtikrinti.

2. Gerosios gamybos praktikos ir rinkodaros leidimo sąlygų laikymasis, kai taikytina, yra esminė kokybės valdymo sistemos dalis.

5 straipsnis

Kokybės valdymo sistemos reikalavimai

1. Kokybės valdymo sistemos struktūra grindžiama šiais rizikos valdymo principais:

a) kokybei kylančios rizikos vertinimas grindžiamas mokslo žiniomis, proceso vykdymo patirtimi ir galiausiai yra sietinas su naudotojo apsauga ir gydomų gyvūnų sauga;

b) kokybei kylančios rizikos valdymo proceso pastangų, formalumo ir dokumentavimo lygiai atitinka rizikos lygį.

2. Gamintojas dokumentuoja kokybės valdymo sistemą ir stebi jos veiksmingumą.

3. Kokybės valdymo sistemoje nurodoma:

a) gamintojo organizacinė struktūra;

b) procedūros, procesai, ištekliai ir veikla, būtini veikliosios medžiagos kokybei ir grynumui užtikrinti;

c) asmenys, turintys leidimą išleisti veikliąsias medžiagas ir jų tarpinius produktus.

4. Kokybės valdymo sistema užtikrinama, kad:

a) būtų pakankamai darbuotojų, turinčių reikiamą kvalifikaciją ir baigusių tinkamus mokymus, ir būtų aiškiai paskirstytos pareigos, įskaitant vadovaujamas pareigas;

b) veiktų nuo gamybos nepriklausomas kokybės skyrius, kuris vykdytų tiek kokybės užtikrinimo, tiek kokybės kontrolės pareigas;

c) patalpos ir įranga būtų tinkamos naudoti pagal paskirtį ir būtų tinkamai prižiūrimos;

d) visa su kokybe susijusi veikla būtų registruojama tuo metu, kai ji atliekama, ir kad įrašuose būtų nurodytas įrašą padaręs asmuo;

e) būtų įdiegta tinkama dokumentavimo sistema, užtikrinanti, kad medžiagoms, naudojamoms veikliajai medžiagai ir jos tarpiniams produktams gaminti, būtų nustatytos atitinkamos specifikacijos, kad gamybos ir kokybės kontrolės procedūros būtų aiškiai apibrėžtos ir kad būtų saugomi atitinkami įrašai;

f) gamybos procesas būtų sistemingai peržiūrimas siekiant užtikrinti, kad jį vykdant būtų galima nuolat gaminti reikiamos kokybės vaistą pagal atitinkamas specifikacijas;

g) būtų vykdoma tinkama kontrolė, įskaitant proceso kontrolę ir validaciją;

h) išleidžiant partiją ir tiriant nukrypimus būtų atsižvelgiama į vaisto ir proceso stebėsenos rezultatus;

i) būtų nustatyti kokybės defektai, nukrypimai ir kitos problemos ar neįprasti įvykiai, galintys turėti įtakos veikliosios medžiagos kokybei, tiriamos priežastys ir imamasi tinkamų taisomųjų ir (arba) prevencinių priemonių;

j) būtų nustatyta tvarka dėl planuojamų pakeitimų perspektyvinio vertinimo ir jų patvirtinimo prieš juos įgyvendinant, atsižvelgiant į taikomus norminius reikalavimus, taip pat dėl įgyvendintų pakeitimų vertinimo (pakeitimų kontrolės);

k) medžiagos nebūtų išleidžiamos ar naudojamos tol, kol kokybės skyrius sėkmingai neužbaigia vertinimo, išskyrus atvejus, kai yra įdiegtos tinkamos sistemos, suteikiančios galimybę jas naudoti;

l) būtų nustatytos procedūros, skirtos laiku pranešti vadovybei apie reguliavimo institucijų atliekamus patikrinimus, didelius GGP trūkumus, vaisto defektus ir susijusius veiksmus;

m) būtų taikomas vidaus patikrų ir (arba) kokybės audito procesas, skirtas reguliariai vertinti kokybės valdymo sistemos veiksmingumą.

6 straipsnis

Kokybės skyriaus pareigos

1. Kokybės skyrius yra atsakingas už kokybės užtikrinimą ir kokybės kontrolę.

2. Kokybės skyriaus pareigos, be kita ko, yra šios:

a) veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų išleidimas arba pripažinimas netinkamais naudoti;

b) žaliavų, tarpinių produktų, pakavimo ir ženklinimo medžiagų išleidimo arba pripažinimo netinkamais naudoti sistemos sukūrimas;

c) gamybos masto partijos ir laboratorinės kontrolės įrašų, susijusių su kritiniais proceso parametrais, peržiūra prieš išleidžiant veikliąją medžiagą;

d) šių elementų patvirtinimas:

   i) specifikacijų ir pagrindinių gamybos instrukcijų;

   ii) procedūrų, turinčių įtakos veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybei;

   iii) tarpinių ir veikliųjų medžiagų gamybos rangovų;

   iv) pakeitimų, galinčių turėti įtakos veikliosios medžiagos ar jos tarpinių produktų kokybei;

e) visų atitinkamų su kokybe susijusių dokumentų peržiūra ir patvirtinimas;

f) užtikrinimas, kad:

   i) būtų tiriami ir šalinami kritiniai nukrypimai;

   ii) būtų atliekamos vidaus patikros ir (arba) vidaus auditas;

   iii) būtų tiriami ir sprendžiami su kokybe susiję skundai;

   iv) būtų naudojamos veiksmingos sistemos kritinės įrangos techninei priežiūrai ir kalibravimui atlikti;

v) medžiagos būtų tinkamai ištirtos ir apie jų rezultatus būtų pranešta;

vi) prireikus būtų prieinami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas pakartotinis veikliųjų medžiagų ar tarpinių medžiagų tikrinimas;

g) 8 straipsnyje nurodytų vaisto kokybės peržiūrų atlikimas.

3. Kokybės skyriaus pareigos patvirtinamos raštu ir negali būti perduodamos.

7 straipsnis

Gamybos skyriaus pareigos

Su gamybos veikla susijusios pareigos patvirtinamos raštu ir apima bent šiuos elementus:

— veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų gamybos instrukcijų rengimą, peržiūrą, patvirtinimą ir platinimą laikantis rašytinių procedūrų;

— veikliųjų medžiagų ir, kai tinkama, tarpinių produktų gamybą pagal iš anksto patvirtintas instrukcijas;

— visų gamybos masto partijų įrašų peržiūrą ir užtikrinimą, kad jie būtų užpildyti ir pasirašyti;

— pranešimą apie visus gamybos nukrypimus ir jų vertinimą, kritinių nukrypimų tyrimą ir išvadų registravimą;

— gamybos patalpų valymą ir, kai tinkama, dezinfekciją;

— kalibravimo atlikimą ir to kalibravimo įrašų saugojimą;

— patalpų ir įrangos techninę priežiūrą ir techninės priežiūros veiklos įrašų saugojimą;

— validacijos protokolų ir ataskaitų peržiūrą ir tvirtinimą;

— siūlomų vaisto, proceso ar įrangos pakeitimų vertinimą;

— naujų ir pakeistų įrenginių ir įrangos tinkamumo įvertinimo užtikrinimą.

8 straipsnis

Vaisto kokybės peržiūros

1. Vaisto kokybės peržiūros atliekamos ir dokumentuojamos kasmet kiekvienai veikliajai medžiagai, atsižvelgiant į ankstesnes peržiūras, ir į jas įtraukiama bent šių elementų peržiūra:

a) ypatingos svarbos proceso kontrolės priemonių ir ypatingos svarbos veikliųjų medžiagų tyrimų rezultatų,

b) visų partijų, kurios neatitiko nustatytų specifikacijų,

c) visų kritinių nukrypimų ar neatitikčių bei jų tyrimo,

d) visų gamybos proceso ar analizės metodų pakeitimų,

e) stabilumo stebėsenos programos rezultatų,

f) visų su kokybe susijusių grąžinimo, skundų ir atšaukimo atvejų,

g) taisomųjų veiksmų tinkamumo.

2. Vaisto kokybės peržiūros rezultatai įvertinami ir nustatoma, ar reikia imtis taisomųjų ir (arba) prevencinių veiksmų. Taisomųjų veiksmų priežastys dokumentuojamos, o sutarti taisomieji veiksmai įvykdomi laiku ir veiksmingai.

9 straipsnis

Vidaus patikra

1. Siekiant stebėti, kaip įgyvendinamos priemonės, susijusios su darbuotojais, patalpomis, įranga, dokumentais, gamyba, kokybės kontrole, kokybės valdymo sistema, partijų išleidimu ir su kokybe susijusių skundų nagrinėjimo bei klausimų dėl atšaukimo sprendimo tvarka, vykdomos reguliarios vidaus patikros.

2. Atliekant vidaus patikras tikrinamas 1 dalyje nurodytų priemonių tinkamumas, užtikrinant, kad veikliosios medžiagos atitiktų reikiamus kokybės standartus ir gerąją gamybos praktiką.

3. Vidaus patikros registruojamos. Ataskaitose pateikiamos pastabos ir, kai taikytina, pasiūlymai dėl taisomųjų priemonių. Taip pat registruojami veiksmai, kurių imtasi vėliau.

III SKYRIUS

DARBUOTOJAI

10 straipsnis

Bendrieji reikalavimai darbuotojams

1. Kiekvienoje gamybos vietoje turi būti pakankamai darbuotojų, turinčių reikiamą kvalifikaciją ir praktinės patirties atsižvelgiant į numatytas operacijas. Aiškiai nustatomos atskiros darbuotojų pareigos.

2. Konsultantai turi turėti tinkamą išsilavinimą, turi būti baigę tinkamus mokymus ir turėti tinkamos patirties, kad galėtų konsultuoti tuo klausimu, dėl kurio jie samdomi. Duomenys apie konsultantų kvalifikaciją ir teikiamų paslaugų rūšį yra saugomi.

11 straipsnis

Mokymas

1. Visiems darbuotojams rengiami pirminiai ir nuolatiniai mokymai, susiję su paskirtomis užduotimis. Darbuotojams, savo pareigas vykdantiems gamybos ir laikymo zonose arba kontrolės laboratorijose, rengiami mokymai, susiję su kokybės valdymo sistema ir gerąja gamybos praktika. Darbuotojams, dirbantiems zonose, kuriose tarša kelia pavojų, pvz., švariose zonose arba zonose, kuriose tvarkomos labai aktyvios, toksiškos, infekcinės ar jautrinančios medžiagos, rengiami specialūs mokymai. Į mokymus taip pat įtraukiamos 12 straipsnyje nurodytos higienos programos.

2. Periodiškai vertinamas praktinis mokymo veiksmingumas. Įrašai apie mokymus yra saugomi.

12 straipsnis

Higiena

1. Parengiamos išsamios higienos programos, pritaikytos skirtingiems gamybos vietos poreikiams. Tokios programos apima procedūras, susijusias su darbuotojų sveikata, higienos praktika ir apranga. Ypatingas dėmesys skiriamas higienos priemonėms, būtinoms steriliems ir biologiniams preparatams gaminti. Kiekvienas į gamybos ir kontrolės zonas patenkantis asmuo griežtai laikosi higienos procedūrų.

2. Asmenys, sergantys infekcinėmis ligomis arba turintys atvirų matomo kūno paviršiaus pažeidimų, negali dalyvauti veikloje, kuri galėtų pakenkti veikliųjų medžiagų saugai ar kokybei.

3. Kiekvienas į gamybos zonas patenkantis asmuo dėvi atliktinoms operacijoms tinkamus apsauginius drabužius, kurie prireikus keičiami. Drabužiai ir jų kokybė turi atitikti proceso ir darbo zonos kategoriją. Jie dėvimi taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo užteršimo pavojaus.

4. Vengiama tiesioginio operatoriaus sąlyčio su neapsaugotu vaistu, taip pat su bet kuria įrangos dalimi, kuri liečiasi su vaistais.

5. Gamybos ir laikymo zonose draudžiama valgyti, gerti, kramtyti ar rūkyti arba laikyti maistą, gėrimus ir rūkalus.

IV SKYRIUS

PATALPOS

13 straipsnis

Bendrieji patalpų reikalavimai

1. Veikliųjų medžiagų gamybai naudojamos patalpos turi būti tinkamos numatytoms operacijoms. Visų pirma patalpos projektuojamos arba pritaikomos, įrengiamos, eksploatuojamos, valomos ir prižiūrimos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta pašalinės taršos ar kryžminės taršos galimybė, klaidų rizika ir bet koks neigiamas poveikis veikliųjų medžiagų kokybei.

2. Medžiagų ir personalo judėjimas patalpose organizuojamas taip, kad būtų išvengta maišaties ar užteršimo.

3. Toliau išvardytiems veiksmams atlikti turi būti įrengtos apibrėžtos zonos arba kontrolės sistemos:

a) gaunamų medžiagų gavimas, identifikavimas, mėginių ėmimas ir karantinas, kol jos išleidžiamos arba pripažįstamos netinkamomis naudoti,

b) gamybos operacijos,

c) laboratorinės operacijos,

d) pakavimo ir ženklinimo operacijos,

e) karantinas prieš išleidžiant veikliąsias medžiagas ir jų tarpinius produktus arba pripažįstant juos netinkamais naudoti,

f) veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų mėginių ėmimas,

g) išleidžiamų medžiagų laikymas,

h) netinkamų naudoti medžiagų laikymas prieš tolesnį tvarkymą (pvz., grąžinimą, pakartotinį perdirbimą ar sunaikinimą).

4. Darbuotojams turi būti įrengtos tinkamos prausyklos ir tualetai. Prausyklose palaikoma švara, jose turi būti atitinkamai karšto ir šalto vandens, muilo arba ploviklio, elektrinių rankų džiovintuvų arba vienkartinių rankšluosčių. Prausyklos ir tualetai turi būti atskirti nuo gamybos zonų.

5. Jei reikia, įrengiamos tinkamos dušo arba persirengimo patalpos.

6. Laboratorijos zonos ir operacijos paprastai atskiriamos nuo gamybos zonų.

7. Nukrypstant nuo 6 dalies, laboratorijos zonos gali būti gamybos zonose, jei laikomasi šių sąlygų:

a) gamybos proceso operacijos neturi neigiamo poveikio laboratorinių matavimų tikslumui;

b) laboratorija ir jos operacijos nedaro neigiamo poveikio gamybos procesui, veikliosioms medžiagoms ar jų tarpiniams produktams.

8. Visų komunalinių paslaugų, turinčių įtakos vaistų kokybei, (pvz., garų, dujų, suslėgtojo oro, šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo) tinkamumas turi būti įvertintas ir jos turi būti stebimos. Kai viršijamos šioms komunalinėms paslaugoms taikomos ribos, imamasi veiksmų. Pateikiami tų komunalinių paslaugų sistemų brėžiniai.

9. Prireikus įrengiamos tinkamos vėdinimo, oro filtravimo ir išmetimo sistemos. Tos sistemos projektuojamos ir konstruojamos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo ir kryžminės taršos rizika, ir jose turi būti įranga oro slėgiui, mikroorganizmams, prireikus dulkėms, drėgmei ir temperatūrai kontroliuoti, atsižvelgiant į gamybos etapą. Siekiant kuo labiau sumažinti užteršimo ir kryžminės taršos riziką, ypatingas dėmesys skiriamas zonoms, kuriose veikliosios medžiagos yra veikiamos aplinkos.

10. Jei oras pakartotinai patenka į gamybos zonas, imamasi atitinkamų priemonių užteršimo ir kryžminės taršos rizikai kontroliuoti.

11. Stacionarūs vamzdynai tinkamai identifikuojami pažymint atskiras linijas, naudojant dokumentus, kompiuterines valdymo sistemas arba taikant alternatyvias priemones.

12. Nuotekų vamzdžiai turi būti tinkamo dydžio ir, jei reikia, juose turi būti sifonas arba tinkamas įtaisas, apsaugantis nuo atbulinės tėkmės.

13. Visose zonose įrengiamas tinkamas apšvietimas, kad būtų lengviau atlikti valymą, techninę priežiūrą ir tinkamas operacijas.

14. Nuotekos, šiukšlės ir kitos atliekos pastatuose ir iš jų bei artimiausioje aplinkoje šalinamos saugiai, laiku ir laikantis sanitarinių reikalavimų. Atliekų konteineriai ir vamzdžiai aiškiai paženklinami.

15. Parengiama kiekvienos gamybos vietos pagrindinė byla, kurioje pateikiamas patalpų, gamybos vietoje vykdomos veiklos ir įdiegtos kokybės sistemos bendro pobūdžio aprašymas. Vietos pagrindinė byla rengiama pagal Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos VI priede nustatytą šabloną.

14 straipsnis

Vanduo

1. Veikliųjų medžiagų gamybos procese naudojamas vanduo turi būti tinkamas naudoti pagal numatytą paskirtį.

2. Veikliosioms medžiagoms gaminti naudojamo vandens kokybė turi bent atitikti geriamojo vandens kokybę, jeigu nėra pagrįsta kitaip.

3. Kai geriamojo vandens kokybė yra nepakankama, kad būtų užtikrinta veikliųjų medžiagų kokybė, ir reikalingos griežtesnės vandens kokybės specifikacijos, nustatomos atitinkamos fizinių, cheminių, mikrobiologinių savybių, nepageidaujamų organizmų ir endotoksinų specifikacijos.

4. Jei veikliosioms medžiagoms gaminti naudojamą vandenį gamintojas perdirba tam, kad būtų pasiekta nustatyta kokybė, vandeniui taikomas procesas patvirtinamas ir stebimas, taip pat nustatomos reagavimo ribos, kad būtų užtikrinta vandens kokybė.

5. Vanduo, naudojamas nesterilios veikliosios medžiagos, skirtos steriliam veterinariniam vaistui gaminti, gamybos galutiniuose izoliavimo ir gryninimo etapuose, stebimas ir kontroliuojamas, siekiant nustatyti bendrą mikroorganizmų skaičių, nepageidaujamus organizmus ir endotoksinus.

15 straipsnis

Sulaikymas

1. Jei nėra nustatytų ir taikomų patvirtintų inaktyvinimo ir valymo procedūrų, kai tvarkomos infekcinio pobūdžio arba didelio farmakologinio aktyvumo ar toksiškumo medžiagos, naudojamos specialios gamybos zonos.

2. Nustatomos ir įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad būtų išvengta, be kita ko, darbuotojų ar medžiagų, judančių iš vienos zonos į kitą, sukeliamos kryžminės taršos.

3. Labai toksiškų nefarmacinių medžiagų, pvz., biocidų ir augalų apsaugos produktų, gamyba (įskaitant svėrimą, malimą ar pakavimą) negali būti vykdoma patalpose, naudojamose veikliosioms medžiagoms gaminti.

4. Labai toksiškų nefarmacinių medžiagų tvarkymas ir laikymas vykdomi atskirai nuo veikliųjų medžiagų.

5. Nustatant, ar reikia gamybos zonas naudoti kelioms veikliosioms medžiagoms gaminti ir kokiu mastu jos gali būti naudojamos, taip pat siekiant sumažinti užteršimo riziką, naudojama išsami ir veiksminga kokybės sistema, apimanti tinkamą kokybės kontrolę ir kokybei kylančios rizikos valdymą.

16 straipsnis

Sanitarinis apdorojimas ir techninė priežiūra

1. Nustatomos rašytinės procedūros, kuriomis nustatoma atsakomybė už sanitarinį apdorojimą ir aprašomi pastatų ir patalpų valymo tvarkaraščiai, metodai, įranga ir medžiagos.

2. Nustatomos rašytinės tinkamų rodenticidų, insekticidų, fungicidų, fumigantų, valymo ir dezinfekcijos medžiagų naudojimo procedūros, siekiant išvengti įrangos, žaliavų, pakavimo ar ženklinimo medžiagų, veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų užteršimo.

V SKYRIUS

ĮRANGA

17 straipsnis

Projektavimas ir konstrukcija

1. Veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų gamybos operacijų įranga atitinka šias sąlygas:

a) yra tinkamai suprojektuota ir tinkamo dydžio, tinkamai išdėstyta ir yra patvirtintas jos tinkamumas naudoti pagal numatytą paskirtį;

b) prireikus yra valoma, dezinfekuojama ir prižiūrima;

c) yra sukonstruota taip, kad sąlyčio paviršiai nepakeistų vaistų kokybės daugiau, nei nustatyta veikliosios medžiagos specifikacijose;

d) yra naudojama pagal patvirtintas veikimo sąlygas.

2. Tinkamai identifikuojama pagrindinė įranga ir stacionarios perdirbimo linijos, naudojamos gaminant veikliąsias medžiagas ar jų tarpinius produktus.

3. Medžiagos, reikalingos gamybos operacijoms naudojamos įrangos veikimui, pvz., tepalai, kaitinimo skysčiai ar aušinimo skysčiai, neturi liestis su veikliosiomis medžiagomis ar jų tarpiniais produktais. Nukrypimai nuo šio reikalavimo įvertinami siekiant patikrinti, ar nėra neigiamo poveikio veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų tinkamumui. Kai įmanoma, eksploatuojant gamybos operacijoms naudojamą įrangą, naudojami maistiniai tepalai ir alyvos.

4. Prireikus naudojama uždara arba izoliuota įranga. Kai naudojama atvira įranga arba įranga yra atidaroma, imamasi atitinkamų atsargumo priemonių, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo rizika.

5. Gamintojas užtikrina, kad būtų saugomi naujausi gamybos operacijoms naudojamos įrangos ir kritinių įrenginių, pvz., prietaisų ir komunalinių paslaugų sistemų, brėžiniai.

18 straipsnis

Techninė priežiūra ir valymas

1. Gamintojai nustato:

a) gamybos operacijoms naudojamos įrangos techninės priežiūros tvarkaraščius ir procedūras, įskaitant pareigų paskirstymą;

b) rašytines įrangos valymo ir vėlesnio jos išleidimo naudoti veikliosioms medžiagoms ir jų tarpiniams produktams gaminti procedūras.

2. Valymo procedūros turi būti pakankamai išsamios, kad būtų galima pakartotinai ir veiksmingai išvalyti kiekvienos rūšies įrangą, ir jose turi būti aprašyti šie elementai:

a) įrangos valymo pareigų paskirstymas;

b) valymo tvarkaraščiai, įskaitant, kai tinkama, dezinfekavimo tvarkaraščius;

c) metodai ir medžiagos, įskaitant valymo priemonių, naudojamų įrangai valyti, skiedimą;

d) kiekvienos įrangos dalies išardymo ir pakartotinio surinkimo instrukcijos, kad prireikus būtų užtikrintas tinkamas valymas;

e) ankstesnės partijos identifikacinės žymos pašalinimo arba ištrynimo instrukcijos;

f) švarios įrangos apsaugos nuo užteršimo prieš naudojimą instrukcijos;

g) įrangos švaros patikrinimas prieš pat naudojimą, jei tai praktiškai įmanoma;

h) ilgiausias laikas, kuris gali praeiti nuo perdirbimo užbaigimo iki įrangos valymo, jei reikia.

3. Įranga ir reikmenys valomi, laikomi ir, jei reikia, dezinfekuojami arba sterilizuojami, kad būtų išvengta užteršimo arba medžiagos pernašos, dėl kurių veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybė pakistų daugiau, nei nustatyta veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų specifikacijose.

4. Kai įranga skirta nenutrūkstamai tos pačios veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto tęstinei gamybai arba daugiaserijinei gamybai, įranga tinkamais intervalais valoma, kad teršalai nesikauptų ir nebūtų pernešami.

5. Įranga, kuri nėra skirta nenutrūkstamai tos pačios veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto tęstinei gamybai ar daugiaserijinei gamybai, valoma laikotarpiu tarp skirtingų medžiagų gamybos, kad būtų išvengta kryžminės taršos.

6. Apibrėžiami liekanų priimtinumo kriterijai ir valymo procedūrų bei valymo priemonių pasirinkimas, o jų pasirinkimo priežastys dokumentuojamos.

7. Nurodomas įrangos turinys ir švaros būklė.

19 straipsnis

Kalibravimas

1. Gamintojai užtikrina, kad būtų vykdomi šie reikalavimai:

a) kontrolės, svėrimo, matavimo, stebėsenos ir bandymų įranga, kuri užtikrinant veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybę yra labai svarbi, kalibruojama pagal rašytines procedūras ir nustatytą tvarkaraštį;

b) įranga kalibruojama taikant standartus, kuriais užtikrinamas atsekamumas pagal sertifikuotus standartus, jei tokių yra;

c) saugomi įrašai apie b punkte nurodytus kalibravimus;

d) įrangos, kuri užtikrinant veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybę yra labai svarbi, kalibravimo būklė yra žinoma ir ją galima patikrinti;

e) kalibravimo kriterijų neatitinkantys prietaisai nenaudojami.

2. Nukrypimai nuo sertifikuotų kritinės įrangos kalibravimo standartų tiriami siekiant nustatyti galimą poveikį veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų, pagamintų naudojant atitinkamą įrangą po paskutinio sėkmingo kalibravimo, kokybei.

20 straipsnis

Kompiuterizuotos sistemos

1. Kompiuterizuotos sistemos, susijusios su gerąja veikliųjų medžiagų gamybos praktika, patvirtinamos atsižvelgiant į kompiuterizuotos sistemos įvairovę, sudėtingumą ir svarbą.

2. Atitinkamas įrengimo ir veikimo tinkamumo įvertinimas įrodo, kad kompiuterių aparatinė ir programinė įranga yra tinkama paskirtoms užduotims atlikti.

3. Rinkoje prieinamai programinei įrangai, kurios tinkamumas buvo įvertintas, nereikia atlikti tokio paties lygio bandymų kaip rinkoje neprieinamai programinei įrangai. Jei esama kompiuterizuota sistema įrengimo metu nėra validuota, atliekama retrospektyvioji validacija, jei turimi atitinkami dokumentai.

4. Kompiuterizuotose sistemose įdiegiamos kontrolės priemonės, užkertančios kelią neteisėtai prieigai prie duomenų, jų keitimui ir praradimui. Visi duomenų pakeitimai registruojami ir peržiūrimi atliekant audito seką.

5. Parengiamos rašytinės kompiuterizuotų sistemų veikimo ir techninės priežiūros procedūros.

6. Jei ypatingos svarbos duomenys įvedami rankiniu būdu, įvestų duomenų tikslumą papildomai patikrina kitas operatorius arba pati sistema.

7. Su kompiuterizuotomis sistemomis susiję incidentai, kurie gali turėti įtakos veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybei arba įrašų ar tyrimų rezultatų patikimumui, registruojami ir tiriami.

8. Kompiuterizuotos sistemos pakeitimai atliekami laikantis pakeitimų kontrolės procedūros ir, jei reikia, oficialiai patvirtinami, dokumentuojami ir atliekami jų bandymai. Registruojami visi kompiuterizuotos sistemos pakeitimai, įskaitant aparatinės įrangos, programinės įrangos ir bet kurio kito svarbaus sistemos komponento pakeitimus ir patobulinimus. Tais įrašais įrodoma, kad kompiuterizuotos sistemos būklė yra patvirtinta.

9. Įdiegiama atsarginė sistema, kad būtų išvengta kompiuterizuotos sistemos gedimų ar trikčių, dėl kurių įrašai būtų prarasti visam laikui.

10. Užtikrinama visose kompiuterizuotose sistemose naudojamų duomenų apsauga.

11. Duomenys gali būti registruojami ne tik kompiuterizuotoje sistemoje, bet ir kitomis priemonėmis.

VI SKYRIUS

DOKUMENTAI

21 straipsnis

Dokumentavimo sistema

1. Sukuriama ir prižiūrima kokybės valdymo sistemos tikslams pasiekti tinkama dokumentavimo sistema.

2. Dokumentavimo sistema visapusiškai apima instrukcijas ir specifikacijas, susijusias su veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų gamyba, taip pat kitus dokumentus, susijusius su kokybės valdymo sistema, ir ja užtikrinama, kad būtų registruojama veikla, kuri gali turėti tiesioginės ar netiesioginės įtakos veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybei. Dokumentavimo sistemoje nurodomas kiekvieno dokumento ar įrašo saugojimo laikotarpis.

3. Visi partijos gamybos, kontrolės ir platinimo įrašai saugomi ne trumpiau kaip vienerius metus nuo partijos galiojimo pabaigos datos.

4. Nukrypstant nuo 3 dalies, įrašai apie veikliąsias medžiagas su pakartotinio tikrinimo datomis saugomi ne trumpiau kaip trejus metus po to, kai partija visiškai išplatinama.

5. Dokumentų turinys turi būti nedviprasmiškas ir nuolat atnaujinamas.

6. Dokumentai gali būti saugomi įvairiomis formomis, o šiame skyriuje nustatyti reikalavimai taikomi nepriklausomai nuo formos. Kai naudojamos elektroninės, fotografinių laikmenų, vaizdo įrašymo ar kitos duomenų apdorojimo sistemos, pirmiausia patvirtinamos atitinkamos sistemos, kad būtų užtikrinta, jog tokios sistemos yra tinkamos tinkamai saugoti duomenis reikiamu saugojimo laikotarpiu.

7. Jei specifikacijoms, instrukcijoms, procedūroms ar įrašams saugoti naudojami dydžio sumažinimo metodai, pavyzdžiui, mikrofilmavimas arba elektroniniai įrašai, turi būti lengvai prieinama tinkama duomenų išrinkimo įranga ir priemonės spausdintinėms kopijoms gaminti.

8. Saugojimo laikotarpiu dokumentai ir įrašai turi būti lengvai prieinami įmonėje, kurioje buvo vykdoma tuose dokumentuose ir įrašuose aprašyta veikla.

9. Dokumentuose ir įrašuose esančių elektroninių parašų autentiškumas patvirtinamas ir užtikrinamas jų saugumas.

22 straipsnis

Specifikacijos

1. Parengiamos ir nustatomos šios specifikacijos:

a) žaliavų,

b) tarpinių produktų,

c) veikliųjų medžiagų,

d) ženklinimo ir pakavimo medžiagų.

2. Nustatomos bet kokių kitų veikliosioms medžiagoms ir jų tarpiniams produktams gaminti naudojamų medžiagų, kurios gali turėti lemiamos įtakos veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų kokybei, specifikacijos.

3. Nustatomi ir dokumentuojami proceso kontrolės priimtinumo kriterijai.

23 straipsnis

Įrangos valymo, techninės priežiūros ir naudojimo įrašai

1. Saugomi įrašai apie pagrindinės įrangos naudojimą, valymą, sanitarinį apdorojimą, sterilizavimą ir techninę priežiūrą. Tuose įrašuose nurodomi šie duomenys:

a) data ir, jei reikia, laikas,

b) produktas ir kiekvienos įrenginyje apdorotos partijos numeris,

c) asmuo, kuris atliko valymą ir techninę priežiūrą.

2. Atskirų įrašų apie įrangą, skirtą tik vienai veikliajai medžiagai ar jos tarpiniam produktui gaminti, nereikalaujama, jei partijų seka yra atsekama.

3. Įrašai apie pagrindinės įrangos naudojimą, valymą, sanitarinį apdorojimą ar sterilizavimą ir techninę priežiūrą gali būti įtraukti į partijos įrašą arba saugomi atskirai.

24 straipsnis

Įrašai apie žaliavas, tarpinius produktus, veikliosios medžiagos ženklinimo ir pakavimo medžiagas

1. Saugomi atitinkami įrašai, kad būtų galima atsekti visą partijos istoriją.

2. Kiekvieno gamybai naudojamų medžiagų, įskaitant žaliavas, tarpinius produktus, taip pat ženklinimo ir pakavimo medžiagas, gavimo ir partijos apdorojimo įrašai saugomi. Tuose įrašuose nurodomi šie duomenys:

a) pristatytos medžiagos gamintojo pavadinimas,

b) kiekvienos pristatytų žaliavų, tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų ženklinimo ir pakavimo medžiagų partijos tapatybė ir kiekis,

c) tiekėjo pavadinimas,

d) tiekėjo identifikacinis numeris,

e) gavimo metu suteiktas identifikacinis numeris ir gavimo data,

f) visų atliktų tyrimų ar patikrinimų rezultatai ir jų išvados,

g) įrašai apie medžiagų naudojimą,

h) veikliųjų medžiagų ženklinimo ir pakavimo medžiagų atitikties nustatytoms specifikacijoms patikrinimo ir peržiūros dokumentai,

i) galutinis sprendimas dėl netinkamų naudoti žaliavų, tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų ženklinimo ir pakavimo medžiagų.

3. Pagrindinės etiketės saugomos, kad jas būtų galima palyginti su išduotomis etiketėmis.

25 straipsnis

Pagrindinės gamybos instrukcijos

1. Kiekvienos veikliosios medžiagos ir jos tarpinio produkto pagrindines gamybos instrukcijas parengia, jose datą nurodo ir jas pasirašo vienas asmuo, o kokybės skyriuje dirbantis asmuo jas nepriklausomai patikrina, jose nurodo datą ir jas pasirašo.

2. 1 dalyje nurodytose pagrindinėse gamybos instrukcijose pateikiama ši informacija:

a) gaminamos veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto pavadinimas ir, jei taikoma, identifikacinis dokumento nuorodos kodas;

b) išsamus žaliavų ir tarpinių produktų, kurių pavadinimai arba kodai yra pakankamai konkretūs, kad būtų galima nustatyti bet kurias specialias kokybės savybes, sąrašas;

c) tiksli informacija apie kiekvienos naudotinos žaliavos ar tarpinio produkto kiekį arba santykį, įskaitant matavimo vienetą. Jei kiekis nenustatytas, pateikiamas kiekvienos partijos dydžio arba gamybos normos apskaičiavimas. Įtraukiami naudojamų žaliavų ar tarpinių produktų kiekio pokyčiai, jei jie yra pagrįsti;

d) gamybos vieta ir pagrindinė naudotina gamybos įranga;

e) išsamios gamybos instrukcijos, įskaitant:

— sekas, kurių reikia laikytis,

— naudotinų proceso parametrų intervalus,

— mėginių ėmimo instrukcijas ir gamybos kontrolės priemones su jų priimtinumo kriterijais, kai tinkama,

— atskirų perdirbimo etapų ir, kai tinkama, viso proceso užbaigimo terminus,

— numatomos išeigos intervalus atitinkamais perdirbimo etapais ar atitinkamu laiku,

— jei reikia, specialias pastabas ir atsargumo priemones, kurių reikia laikytis, arba kryžmines nuorodas į jas,

— veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto laikymo instrukcijas, kad būtų užtikrintas jų tinkamumas naudoti, įskaitant ženklinimo ir pakavimo medžiagas bei specialias laikymo sąlygas, prireikus nurodant terminus.

26 straipsnis

Partijų gamybos ir kontrolės įrašai

1. Rengiami kiekvienos veikliosios medžiagos ir jos tarpinio produkto partijų gamybos įrašai. Šie partijų gamybos įrašai:

a) apima visą 2 dalyje nurodytą informaciją apie kiekvieną partiją;

b) patikrinami prieš išduodant įrašą, siekiant įsitikinti, kad tai yra teisinga atitinkamų pagrindinių gamybos instrukcijų versija ir įskaitoma tiksli kopija;

c) juose pateikiama nuoroda į naudojamas pagrindines gamybos instrukcijas, jei tas partijų gamybos įrašas parengtas pagal atskirą pagrindinių gamybos instrukcijų dalį;

d) žymimi unikaliu partijos arba identifikaciniu numeriu, o juos išduodant nurodoma data ir jie pasirašomi. Vykdant nenutrūkstamą gamybą, vaisto kodas kartu su data ir laiku gali būti naudojami kaip unikalus identifikatorius, kol bus suteiktas galutinis numeris.

2. Partijų gamybos ir kontrolės įrašuose pateikiama ši informacija:

a) gamybos ir kontrolės datos ir, jei reikia, laikas;

b) pagrindinės naudojamos įrangos (pvz., reaktorių, džiovyklių, malūnų ir kt.) identifikaciniai duomenys;

c) konkretus kiekvienos partijos identifikavimas, įskaitant gamybos metu naudojamų žaliavų, tarpinių produktų ar bet kokių pakartotinai perdirbtų medžiagų svorį, matmenis ir partijų numerius;

d) užregistruoti kritinių proceso parametrų rezultatai;

e) paimti mėginiai;

f) asmenų, atliekančių ir tiesiogiai prižiūrinčių ar tikrinančių kiekvieną kritinį operacijos etapą, parašai;

g) proceso ir laboratorinių tyrimų rezultatai;

h) išeiga atitinkamais etapais ar atitinkamu laiku;

i) veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto pakuotės ir ženklinimo aprašymas;

j) tipinė veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto etiketė, jei jie pateikiami rinkai;

k) bet kokie nukrypimai nuo procedūrų ir instrukcijų arba bet kokie neįprasti įvykiai, galintys turėti įtakos veikliosios medžiagos gamybai ar bandymams, jos vertinimui, atliktam tyrimui (jei taikoma) arba nuorodai į tą tyrimą, jei jis saugomas atskirai;

l) išleidžiamų partijų tyrimų rezultatai.

3. Nustatomos ir taikomos rašytinės procedūros, skirtos kritiniams nukrypimams nuo procedūrų ir instrukcijų arba bet kokiems neįprastiems įvykiams, galintiems turėti įtakos veikliosios medžiagos gamybai ar tyrimams arba veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto partijos neatitikčiai specifikacijoms, tirti. Tyrimas atliekamas ir dėl kitų partijų, kurios galėjo būti sietinos su tuo nukrypimu ar neatitiktimi.

27 straipsnis

Laboratorinės kontrolės įrašai

1. Parengiami kiekvienos veikliosios medžiagos laboratorinės kontrolės įrašai. Į šiuos laboratorinės kontrolės įrašus įtraukiami išsamūs visų tyrimų, atliktų siekiant užtikrinti atitiktį nustatytoms specifikacijoms ir standartams, įskaitant patikrinimus ir analizes, duomenys, visų pirma šie aspektai:

a) tyrimams gautų mėginių aprašymas, įskaitant medžiagos pavadinimą arba šaltinį, partijos numerį arba kitą skiriamąjį kodą, mėginio paėmimo datą ir, jei reikia, kiekį ir datą, kada mėginys buvo gautas tyrimams atlikti;

b) kiekvieno taikyto tyrimo metodo aprašymas arba nuoroda į jį;

c) informacija apie kiekvienam tyrimui naudoto mėginio svorį arba matmenis, kaip aprašyta pagal metodą; duomenys apie pamatinių etalonų, reagentų ir etaloninių tirpalų paruošimą ir tyrimus arba kryžminė nuoroda į juos;

d) išsamus visų neapdorotų duomenų, gautų atliekant kiekvieną tyrimą, ir laboratorinių prietaisų grafikų, diagramų ir spektrų, tinkamai pažymėtų nurodant konkrečią tirtą medžiagą ir partiją, įrašas;

e) visų skaičiavimų, atliktų atliekant tyrimą, įskaitant, pavyzdžiui, matavimo vienetus, perskaičiavimo koeficientus ir ekvivalentiškumo koeficientus, įrašas;

f) tyrimo rezultatai ir jų palyginimas su nustatytais priimtinumo kriterijais;

g) kiekvieną tyrimą atlikusio asmens parašas ir tyrimų atlikimo datos;

h) antrojo asmens parašas ir data, patvirtinantys, kad pirminiai įrašai buvo peržiūrėti siekiant patikrinti jų tikslumą, išsamumą ir atitiktį nustatytiems standartams.

2. Laboratorinės kontrolės įrašuose taip pat pateikiami išsamūs įrašai apie:

a) visus nustatyto analizės metodo pakeitimus;

b) periodinį laboratorinių prietaisų, aparatų, matuoklių ir registravimo įtaisų kalibravimą;

c) visus veikliųjų medžiagų stabilumo tyrimus;

d) neatitikties specifikacijoms tyrimus.

28 straipsnis

Partijų gamybos ir laboratorinės kontrolės įrašų peržiūra

1. Nustatomos ir taikomos rašytinės procedūros, skirtos 26 straipsnyje nurodytų partijų gamybos įrašų ir 27 straipsnyje nurodytų laboratorinės kontrolės įrašų peržiūrai ir patvirtinimui atlikti, siekiant užtikrinti veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto atitiktį nustatytoms specifikacijoms prieš išleidžiant partiją.

2. Gamybos ir laboratorinės kontrolės įrašus apie nekritinius proceso etapus gali peržiūrėti kvalifikuoti gamybos darbuotojai arba kiti skyriai, laikydamiesi kokybės skyriaus patvirtintų procedūrų.

3. Visos nukrypimų, tyrimų ir neatitikties specifikacijomis ataskaitos peržiūrimos atliekant partijos įrašo peržiūrą prieš išleidžiant partiją.

4. Kokybės skyrius gamybos padaliniui gali perduoti pareigą ir įgaliojimus išleisti tarpinius produktus, išskyrus tuos tarpinius produktus, kurie išsiunčiami už gamintojo kontrolės ribų.

VII SKYRIUS

MEDŽIAGŲ TVARKYMAS

29 straipsnis

Medžiagų tvarkymas

1. Medžiagų tvarkymas, įskaitant aspektus, susijusius su gavimu, identifikavimu, karantinu, laikymu, tvarkymu, mėginių ėmimu, tyrimais ir patvirtinimu arba pripažinimu netinkamomis naudoti, atliekamas laikantis rašytinių procedūrų ar instrukcijų ir atitinkamai registruojamas.

2. Medžiagų, naudojamų veikliajai medžiagai gaminti, tiekėjus patvirtina kokybės skyrius, patikrinęs jų tinkamumą. Jei tai ypatingos svarbos medžiagos, reikalaujama, kad būtų įvertintas tiekėjų tinkamumas. Priežiūros lygis turi būti proporcingas atskirų medžiagų keliamai rizikai.

3. Visos medžiagos perkamos laikantis atitinkamos specifikacijos.

4. Jei ypatingos svarbos medžiagos tiekėjas nėra tos medžiagos gamintojas, tarpinio produkto arba veikliosios medžiagos gamintojas turi žinoti to gamintojo pavadinimą ir adresą.

5. Ypatingos svarbos žaliavų tiekimo šaltinio pasikeitimai vertinami pagal XIII skyrių.

30 straipsnis

Atvežamų medžiagų gavimas ir karantinas

1. Gavus kiekvieną medžiagų talpyklę ar talpyklių grupę, vizualiai patikrinama, ar jos teisingai paženklintos, įskaitant tiekėjo naudojamo pavadinimo ir gamintojo naudojamo pavadinimo, jei jie skiriasi, atitikimą.

2. Tiriami talpyklių pažeidimai ir bet kokios kitos problemos (pvz., plombos pažeidimo požymiai arba pakuotės vientisumo pažeidimo požymiai), kurios gali pakenkti medžiagos kokybei.

3. Atvežamoms medžiagoms iš karto po gavimo taikomas fizinis arba administracinis karantinas, kol atsakingas asmuo, patikrinęs atitiktį atitinkamoms specifikacijoms, duoda leidimą jas išleisti.

4. Prieš sumaišant atvežamas medžiagas su esamomis atsargomis (pvz., tirpikliais arba atsargomis silosinėje), nustatoma, ar jos yra tinkamos, jei reikia, atliekami jų tyrimai ir jos išleidžiamos. Nustatomos procedūros, kad medžiagos nebūtų per klaidą išleidžiamos į esamas atsargas.

5. Kai nefasuotos medžiagos pristatomos ne specialiai tam skirtose cisternose, užtikrinama, kad nebūtų kryžminės taršos iš cisternos. Toks patikinimas gali būti užtikrinamas vienu ar keliais iš šių elementų:

— valymo sertifikatu,

— priemaišų pėdsakų tyrimu,

— tiekėjo auditu.

6. Tinkamai pažymimos didelės laikymo talpyklos ir jų kolektoriai, pripildymo ir išleidimo linijos.

7. Kiekvienai atvežamų medžiagų talpyklei ar talpyklių grupei suteikiamas skiriamasis kodas, partijos arba gavimo numeris, kuriuo jos pažymimos. Tas numeris naudojamas registruojant kiekvienos partijos tolesnį naudojimą.

8. Įdiegiama sistema, skirta nustatyti kiekvienos partijos būseną gavimo ir karantino metu.

31 straipsnis

Atvežamų medžiagų tyrimai

1. Siekiant patikrinti kiekvienos atvežamos medžiagos partijos tapatybę, atliekamas bent vienas bandymas. Vietoj tyrimų galima naudoti tiekėjo analizės sertifikatą, jei gamintojas yra įdiegęs tiekėjų vertinimo sistemą.

2. Atliekant tiekėjo patvirtinimą, atliekamas vertinimas, suteikiantis tinkamų įrodymų (pvz., atitikties istorija), kad gamintojas nuolat tiekia susijusias specifikacijas atitinkančią medžiagą.

3. Atliekama išsami bent trijų atvežamos medžiagos partijų analizė, prieš sumažinant įmonės viduje atliekamų tos medžiagos tyrimų kiekį. Ši išsami analizė atliekama atitinkamais intervalais ir palyginama su tiekėjo analizės sertifikatais.

4. Analizės sertifikatų patikimumas reguliariai tikrinamas.

5. Nukrypstant nuo 1 dalies, pagalbinių perdirbimo medžiagų, pavojingų arba labai toksiškų žaliavų, kitų specialių medžiagų ar medžiagų, perduotų į kitą gamintojo kontroliuojamą skyrių, tyrimų atlikti nereikia, jei gaunamas tiekėjo analizės sertifikatas, įrodantis, kad tos medžiagos atitinka nustatytas specifikacijas. Talpyklių ir etikečių apžiūra bei partijų numerių registravimas padeda nustatyti šių medžiagų tapatybę. Šių medžiagų tyrimų vietoje neatlikimas pagrindžiamas ir dokumentuojamas.

32 straipsnis

Atvežamų medžiagų mėginių ėmimas

1. Už mėginių ėmimą atsakingiems darbuotojams rengiami mokymai apie mėginių ėmimo metodus ir įrangą, kryžminės taršos riziką, atsargumo priemones, kurių reikia imtis dėl nestabilių ar sterilių medžiagų, būtinybę registruoti bet kokias netikėtas ar neįprastas aplinkybes, taip pat kitus su mėginių ėmimo procedūrų įgyvendinimu susijusius aspektus.

2. Mėginiai turi būti reprezentatyvūs medžiagos, iš kurios jie paimti, partijai. Mėginiai imami laikantis rašytinių procedūrų, kuriuose aprašomi bent šie aspektai:

a) talpyklių, iš kurių imami mėginiai, skaičius;

b) iš kurios talpyklės dalies imti mėginį;

c) mėginio, kuris turi būti paimtas iš kiekvienos talpyklės, kiekis.

3. Talpyklių, iš kurių imami mėginiai, skaičius ir mėginio dydis nustatomi pagal mėginių ėmimo planą, kuriame atsižvelgiama į:

a) atvežamos medžiagos svarbą,

b) medžiagos kintamumą,

c) tiekėjo atitikties istoriją,

d) analizei reikalingą mėginio kiekį.

4. Mėginiai imami nustatytose vietose ir taikant procedūras, skirtas užkirsti kelią medžiagos, iš kurios imami mėginiai, užteršimui ir kitų medžiagų užteršimui.

5. Talpyklės, iš kurių imami mėginiai, atsargiai atidaromos, o vėliau vėl uždaromos. Jos paženklinamos nurodant, kad iš jų buvo paimtas mėginys.

6. Mėginių talpyklės paženklinamos etikete, kurioje nurodomas turinys, partijos numeris, mėginių ėmimo data ir talpyklės, iš kurių buvo paimti mėginiai.

33 straipsnis

Pakartotinis medžiagų vertinimas

Visos medžiagos atitinkamai iš naujo įvertinamos siekiant nustatyti jų tinkamumą naudoti (pvz., po ilgesnio laikymo arba šilumos ar drėgmės poveikio).

VIII SKYRIUS

GAMYBOS IR PROCESO KONTROLĖ

34 straipsnis

Gamybos operacijos

1. Veikliosioms medžiagoms ar jų tarpiniams produktams gaminti naudojamos žaliavos sveriamos arba matuojamos tinkamomis sąlygomis, kurios neturi įtakos jų tinkamumui naudoti.

2. Svarstyklės ir matavimo įranga turi būti tinkamo diapazono ir tikslumo, kad būtų užtikrintas svėrimo operacijų tikslumas.

3. Kai medžiaga padalijama vėlesniam naudojimui gamybos operacijose, talpyklė, į kurią gaunama medžiaga, turi būti tinkama ir pažymėta taip, kad būtų galima gauti toliau nurodytą informaciją:

a) medžiagos pavadinimą arba vieneto kodą,

b) gavimo arba kontrolės numerį,

c) naujoje talpyklėje esančios medžiagos svorį arba matmenis,

d) jei reikia, pakartotinio vertinimo arba pakartotinio tikrinimo datą.

4. Kritinė veikla, įskaitant kritines svėrimo, matavimo ar padalijimo operacijas, tikrinama arba jai taikoma lygiavertė kontrolė. Prieš naudojimą gamintojas užtikrina, kad jo gamybos darbuotojai patikrintų, ar medžiagos yra tos, kurios nurodytos numatytos veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto partijos įraše.

5. Faktinė išeiga lyginama su numatoma išeiga nustatytais gamybos proceso etapais. Numatoma išeiga ir atitinkami intervalai nustatomi remiantis ankstesniais laboratoriniais, bandomojo masto ar gamybos duomenimis. Išeigos nukrypimai, susiję su kritiniais proceso etapais, tiriami siekiant nustatyti jų poveikį arba galimą poveikį susijusių partijų kokybei.

6. Bet koks išeigos nukrypimas dokumentuojamas ir paaiškinamas. Tiriami visi kritiniai nukrypimai.

7. Pagrindinių įrangos vienetų perdirbimo būsena nurodoma ant atskirų įrangos vienetų arba atitinkamuose dokumentuose, kompiuterinėse kontrolės sistemose ar kitomis priemonėmis.

8. Medžiagos, kurios turi būti pakartotinai perdirbamos arba taisant perdaromos, turi būti tinkamai kontroliuojamos, kad būtų užkirstas kelias neteisėtam naudojimui.

35 straipsnis

Terminai

Kai terminai yra nurodyti pagrindinėse gamybos instrukcijose, tų terminų laikomasi siekiant užtikrinti veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų kokybę. Nukrypimai nuo terminų dokumentuojami ir įvertinami.

36 straipsnis

Proceso kontrolė ir mėginių ėmimas proceso metu

1. Nustatomos rašytinės procedūros, skirtos perdirbimo etapų, kurie lemia veikliųjų medžiagų ir jų tarpinių produktų kokybės kintamumą, eigai stebėti ir juos kontroliuoti. Proceso kontrolės priemonės ir jų priimtinumo kriterijai nustatomi remiantis informacija, gauta rengimo etape, arba ankstesniais duomenimis.

2. Priimtinumo kriterijai ir tyrimų tipas bei mastas gali priklausyti nuo:

a) gaminamo tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos pobūdžio,

b) reakcijos ar atliekamo proceso etapo,

c) to, kokiu mastu procesas lemia veikliosios medžiagos arba jos tarpinio produkto kokybės kintamumą.

3. Mažiau griežtos proceso kontrolės priemonės gali būti tinkamos ankstyvuosiuose perdirbimo etapuose, o griežtesnės – vėlesniuose perdirbimo etapuose (pvz., izoliavimo ir gryninimo etapuose).

4. Ypatingos svarbos proceso kontrolės priemonės ir kritinių procesų stebėsena, įskaitant kontrolės taškus ir metodus, nurodomos raštu ir jas tvirtina kokybės skyrius.

5. Proceso kontrolę gali vykdyti kvalifikuoti gamybos skyriaus darbuotojai. Procesas gali būti koreguojamas be išankstinio kokybės skyriaus patvirtinimo, jei šie koregavimai atliekami laikantis nustatytų kokybės skyriaus patvirtintų ribų. Visi tyrimai ir rezultatai visapusiškai dokumentuojami registruojant partiją.

6. Rašytinėse procedūrose aprašomi proceso metu naudojamų medžiagų, tarpinių produktų ir veikliųjų medžiagų mėginių ėmimo metodai. Šios procedūros parengiamos taip, kad būtų išvengta medžiagos, iš kurios imami mėginiai, ir kitų tarpinių produktų ar veikliųjų medžiagų užteršimo. Nustatomos procedūros mėginių vientisumui po jų paėmimo užtikrinti.

7. Atliekamai neatitikties specifikacijoms tyrimai.

8. Nukrypstant nuo 7 dalies, neatitikties specifikacijoms tyrimų atlikti nereikalaujama, kai tyrimai atliekami proceso metu, siekiant stebėti ar koreguoti procesą.

37 straipsnis

Tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų partijų maišymas

1. Specifikacijų neatitinkančios partijos negali būti maišomos su kitomis partijomis siekiant užtikrinti atitiktį specifikacijoms.

2. Kiekviena į mišinį įtraukta partija turi būti:

a) pagaminta taikant nustatytą procesą ir

b) prieš maišymą turi būti atlikti jos tyrimai ir turi būti nustatyta, kad ji atitinka atitinkamas specifikacijas.

3. Priimtinos tokios maišymo operacijos:

a) mažų partijų maišymas siekiant padidinti partijos dydį,

b) to paties tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos partijų likučių (pvz., santykinai nedidelių izoliuotos medžiagos kiekių) maišymas į vieną partiją.

4. Maišymo procesai tinkamai kontroliuojami bei dokumentuojami ir, kai tinkama, atliekami jungtinės partijos tyrimai, siekiant nustatyti, ar ji atitinka nustatytas specifikacijas.

5. Maišymo proceso partijos įrašas turi būti toks, kad būtų galima atsekti atskiras mišinį sudarančias partijas.

6. Kai veikliosios medžiagos fizinės savybės yra kritinės (pvz., veikliosios medžiagos, skirtos naudoti kietose per burną vartojamose formose arba suspensijose), maišymo operacijos validuojamos, kad būtų įrodytas jungtinės partijos homogeniškumas. Atliekant validaciją tikrinamos kritinės savybės (pvz., dalelių dydžio skirstinys, piltinis tankis ir nuosėdinis tankis), kurioms maišymo procesas gali turėti įtakos.

7. Jei maišymas gali neigiamai paveikti stabilumą, atliekami galutinių jungtinių partijų stabilumo tyrimai.

8. Jungtinės partijos galiojimo pabaigos arba pakartotinio tikrinimo data nustatoma pagal seniausių mišinyje esančių likučių arba partijos pagaminimo datą.

38 straipsnis

Taršos kontrolė

1. Dėl medžiagų liekanų pernešimo į vėlesnes partijas neturi būti pernešta irimo produktų arba atsirasti mikrobinio užteršimo, kurie gali neigiamai pakeisti nustatytą veikliosios medžiagos priemaišų apibūdinimą.

2. Gamybos operacijos atliekamos taip, kad būtų išvengta veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų užteršimo kitomis medžiagomis.

3. Tvarkant veikliąsias medžiagas po gryninimo, imamasi atsargumo priemonių, kad būtų išvengta užteršimo.

IX SKYRIUS

PAKAVIMAS IR ŽENKLINIMAS

39 straipsnis

Bendrieji pakavimo ir ženklinimo reikalavimai

1. Nustatomos rašytinės procedūros, kuriose aprašomas pakavimo ir ženklinimo medžiagų gavimas, identifikavimas, karantinas, mėginių ėmimas, tikrinimas ar tyrimai, išleidimas ir tvarkymas.

2. Pakavimo ir ženklinimo medžiagos atitinka nustatytas specifikacijas. Specifikacijų neatitinkančios pakavimo ir ženklinimo medžiagos pripažįstamos netinkamomis naudoti, kad nebūtų naudojamos operacijoms, kurioms jos nėra tinkamos.

40 straipsnis

Talpyklės

1. Talpyklės turi užtikrinti tinkamą veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų apsaugą nuo gedimo ar užteršimo, galinčių atsirasti juos vežant ir laikant.

2. Talpyklės turi būti švarios ir, jei tai būtina atsižvelgiant į veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų pobūdį, dezinfekuojamos, kad būtų tinkamos naudoti pagal numatytą paskirtį. Šios talpyklės neturi būti reaktyvios, išskirti jokių cheminių medžiagų ar būti absorbuojančios taip, kad veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybė pasikeistų daugiau nei nustatyta.

3. Kai talpyklės naudojamos pakartotinai, jos išvalomos pagal dokumentuotas procedūras, o visos ankstesnės etiketės pašalinamos arba pažeidžiamos.

41 straipsnis

Etikečių išdavimas ir kontrolė

1. Patekti į zonas, kuriose saugomos etiketės, gali tik įgalioti darbuotojai.

2. Taikomos procedūros, skirtos išduotų, panaudotų ir grąžintų etikečių kiekiui sutikrinti ir neatitikimams tarp paženklintų talpyklių skaičiaus ir išduotų etikečių skaičiaus nustatyti. Tokie neatitikimai tiriami, o tyrimą patvirtina kokybės skyrius.

3. Visos perteklinės etiketės, kuriose nurodyti partijos numeriai arba kita su partija susijusi spausdinta informacija, sunaikinamos. Grąžintos etiketės išsaugomos ir laikomos taip, kad būtų galima tinkamai identifikuoti etiketes ir išvengti jų maišaties.

4. Pasenusios ir nebenaudojamos etiketės sunaikinamos ir toks sunaikinimas registruojamas.

5. Spausdinimo įrenginiai, naudojami pakavimo operacijoms skirtoms etiketėms spausdinti, kontroliuojami siekiant užtikrinti, kad visa spausdinta informacija atitiktų partijos gamybos įraše nurodytą spausdintą informaciją.

6. Partijai išduotos spausdintos etiketės kruopščiai tikrinamos, siekiant nustatyti, ar jas galima tinkamai identifikuoti ir ar jos atitinka pagrindiniame gamybos įraše nurodytas specifikacijas. Šio patikrinimo rezultatai dokumentuojami.

7. Spausdinta etiketė, naudojama atitinkamai partijai, įtraukiama į partijos gamybos įrašą.

42 straipsnis

Pakavimo ir ženklinimo operacijos

1. Siekiant užtikrinti, kad būtų naudojamos tinkamos pakavimo medžiagos ir etiketės, įdiegiamos dokumentuotos procedūros.

2. Įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad būtų išvengta pakavimo medžiagų ar etikečių maišaties. Operacijos, kuriose naudojami kiti tarpiniai produktai ar veikliosios medžiagos, fiziškai atskiriamos arba vykdomos skirtingose erdvėse.

3. Tarpinių produktų ar veikliųjų medžiagų talpyklių etiketėse nurodomas produkto pavadinimas arba identifikacinis kodas, partijos numeris ir laikymo sąlygos, jei ši informacija yra labai svarbi veikliosios medžiagos ar jos tarpinių produktų kokybei užtikrinti.

4. Kai tarpinį produktą arba veikliąją medžiagą ketinama perduoti už gamintojo kontrolės ribų, etiketėje taip pat nurodomas gamintojo pavadinimas ir adresas, turinio kiekis, specialios vežimo sąlygos ir visi specialūs teisiniai reikalavimai. Jei tarpiniams produktams ar veikliosioms medžiagoms nustatytas galiojimo laikas, galiojimo pabaigos data nurodoma etiketėje ir analizės sertifikate. Jei tarpiniams produktams ar veikliosioms medžiagoms nustatyta pakartotinio tikrinimo data, pakartotinio tikrinimo data nurodoma etiketėje ir analizės sertifikate.

5. Pakavimo ir ženklinimo patalpos patikrinamos prieš pat naudojimą, siekiant užtikrinti, kad būtų pašalintos visos kitai pakavimo operacijai nereikalingos medžiagos. Šis patikrinimas dokumentuojamas partijų gamybos įrašuose, įmonės žurnale ar kitoje dokumentavimo sistemoje.

6. Supakuoti ir paženklinti tarpiniai produktai arba veikliosios medžiagos patikrinami, siekiant užtikrinti, kad ant partijos talpyklių ir pakuočių būtų pateikta teisinga etiketė. Šis patikrinimas yra pakavimo operacijos dalis. Šių patikrinimų rezultatai registruojami partijų gamybos arba kontrolės įrašuose.

7. Tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų talpyklės, vežamos už gamintojo kontrolės ribų, užplombuojamos taip, kad pažeidus plombą arba jos nesant, gavėjas būtų įspėtas apie tai, kad turinys galėjo būti pakeistas.

X SKYRIUS

LAIKYMAS IR PLATINIMAS

43 straipsnis

Laikymo sąlygos ir sandėliavimo procedūros

1. Visos veikliosioms medžiagoms gaminti naudojamos medžiagos laikomos ir tvarkomos tinkamomis sąlygomis (pvz., prireikus kontroliuojama temperatūra ir drėgmė), kad būtų užtikrinta jų kokybė ir išvengta irimo, užteršimo ir kryžminės taršos.

2. Kai laikymo sąlygos yra labai svarbios medžiagų savybėms išlaikyti, saugomi įrašai apie tas sąlygas.

3. Pluošto statinėse, maišuose ar dėžėse laikomos medžiagos turi būti laikomos ne ant grindų ir, jei reikia, išdėstomos tinkamais atstumais, kad būtų galima atlikti valymą ir tikrinimą.

4. Medžiagos laikomos tokį laikotarpį, kuris nedaro neigiamo poveikio jų kokybei. Medžiagos kontroliuojamos taip, kad pirmiausia būtų naudojamos seniausios atsargos.

5. Tam tikros medžiagos tinkamose talpyklėse gali būti laikomos lauke, jei identifikacinės etiketės išlieka įskaitomos, o talpyklės prieš atidarymą ir naudojimą tinkamai išvalomos.

6. Netinkamos naudoti medžiagos identifikuojamos ir kontroliuojamos pagal karantino sistemą, skirtą užkirsti kelią neleistinam jų naudojimui gamyboje.

7. Medžiagoms, kurioms taikomas karantinas, taip pat netinkamoms naudoti, grąžintoms ar atšauktoms medžiagoms laikyti įrengiamos atskiros zonos.

44 straipsnis

Platinimo procedūros

1. Veikliosios medžiagos ir jų tarpiniai produktai trečiosioms šalims platinami tik po to, kai juos išleidžia kokybės skyrius.

2. Veikliosios medžiagos ir jų tarpiniai produktai karantino laikotarpiu gali būti perduodami kitam gamintojo kontroliuojamam skyriui, kai kokybės skyrius suteikia leidimą ir jei taikoma tinkama kontrolė ir yra parengti tinkami dokumentai.

3. Veikliosios medžiagos ir jų tarpiniai produktai vežami taip, kad nebūtų pakenkta jų kokybei.

4. Specialios veikliosios medžiagos ar tarpinio produkto vežimo ar laikymo sąlygos nurodomos etiketėje.

5. Jei veikla perduodama išorės paslaugų teikėjui, kaip nurodyta XVI skyriuje, gamintojas (toliau – užsakovas) užtikrina, kad rangovui (toliau – vykdytojas) būtų perduota tinkama informacija, reikalinga perduotai veiklai vykdyti, ir kad vykdytojas laikytųsi tinkamų vežimo ir laikymo sąlygų.

6. Įdiegiama sistema, pagal kurią būtų galima atsekti kiekvienos tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos partijos platinimą, kad ją būtų galima atšaukti.

XI SKYRIUS

LABORATORINĖ KONTROLĖ

45 straipsnis

Bendrosios kontrolės priemonės

1. Visos specifikacijos, mėginių ėmimo planai ir tyrimų procedūros turi būti moksliškai pagrįsti ir tinkami siekiant užtikrinti, kad žaliavos, tarpiniai produktai, veikliosios medžiagos, etiketės ir pakavimo medžiagos atitiktų nustatytus kokybės ir grynumo standartus.

2. Specifikacijos ir tyrimų procedūros turi atitikti rinkodaros leidimo sąlygas. Be rinkodaros leidimo sąlygų, gali būti papildomų specifikacijų.

3. Specifikacijas, mėginių ėmimo planus ir tyrimų procedūras, įskaitant jų pakeitimus, rengia atitinkamas organizacinis skyrius ir peržiūri bei tvirtina kokybės skyrius.

4. Veikliosioms medžiagoms nustatomos tinkamos specifikacijos pagal pripažintus standartus ir atsižvelgiant į gamybos procesą.

5. Į veikliosios medžiagos specifikacijas įtraukiama priemaišų (pvz., organinių priemaišų, neorganinių priemaišų ir tirpiklių liekanų) kontrolė. Jei veikliajai medžiagai taikoma mikrobiologinio grynumo specifikacija, nustatomos atitinkamos bendro mikroorganizmų skaičiaus ir nepageidaujamų organizmų reagavimo ribos ir jų laikomasi. Jei veikliajai medžiagai nustatyta endotoksinų specifikacija, nustatomos atitinkamos reagavimo ribos ir jų laikomasi.

6. Atliekant laboratorinę kontrolę, ji stebima ir dokumentuojama.

7. Nustatomos specifikacijų neatitinkančių rezultatų tyrimo ir dokumentavimo procedūros. Pagal šias procedūras reikalaujama atlikti duomenų analizę, įvertinti specifikacijų neatitinkančio rezultato svarbą, paskirstyti užduotis, susijusias su taisomaisiais veiksmais, ir pateikti išvadas. Bet koks pakartotinis mėginių ėmimas ar pakartotinis tikrinimas po to, kai gaunami specifikacijų neatitinkantys rezultatai, atliekamas pagal dokumentuotą procedūrą.

8. Nustatomos reagentų ir etaloninių tirpalų paruošimo ir ženklinimo procedūros. Analitiniams reagentams arba etaloniniams tirpalams taikomos atitinkamos galiojimo pabaigos datos.

9. Pirminiai pamatiniai etalonai turi būti tinkami naudoti pagal numatytą paskirtį. Dokumentuojamas kiekvieno pirminio pamatinio etalono šaltinis. Įrašai apie kiekvieno pirminio pamatinio etalono laikymą ir naudojimą saugomi pagal tiekėjo rekomendacijas.

10. Pirminiai pamatiniai etalonai, gauti iš oficialiai pripažinto šaltinio, gali būti naudojami neatliekant tyrimų, jei jie laikomi tiekėjo rekomendacijas atitinkančiomis sąlygomis.

11. Jei pirminio pamatinio etalono negalima gauti iš oficialiai pripažinto šaltinio, nustatomas vidaus pirminis pamatinis etalonas. Atliekami atitinkami tyrimai, kad būtų visapusiškai nustatyta vidaus pirminio pamatinio etalono tapatybė ir grynumas. Saugomi atitinkami tų tyrimų dokumentai.

12. Tinkamai paruošiami, identifikuojami, ištiriami, patvirtinami ir laikomi antriniai pamatiniai etalonai. Kiekvienos antrinio pamatinio etalono partijos tinkamumas prieš pirmą naudojimą nustatomas atliekant palyginimą su pirminiu pamatiniu etalonu. Periodiškai atliekamas pakartotinis kiekvienos antrinio pamatinio etalono partijos tinkamumo įvertinimas pagal rašytinį protokolą.

46 straipsnis

Tyrimai

1. Atliekami atitinkami kiekvienos veikliosios medžiagos ir jos tarpinių produktų partijos laboratoriniai tyrimai, siekiant nustatyti atitiktį specifikacijoms.

2. Kiekvienai veikliajai medžiagai nustatomas priemaišų apibūdinimas, kuriuo aprašomos nustatytos ir nenustatytos priemaišos, esančios tipinėje partijoje, pagamintoje taikant konkretų kontroliuojamą gamybos procesą. Priemaišų apibūdinime nurodoma:

a) priemaišos tapatybė arba tam tikras kokybinis analitinis žymuo (pvz., saugojimo trukmė),

b) kiekvienos nustatytos priemaišos koncentracijos intervalas,

c) kiekvienos nustatytos priemaišos (pvz., neorganinės, organinės, tirpiklio) klasifikacija.

3. Nukrypstant nuo 2 dalies, priemaišų apibūdinimai nėra būtini augalinių ar gyvūninių audinių kilmės veikliosioms medžiagoms.

4. Priemaišų apibūdinimas atitinkamais intervalais lyginamas su rinkodaros leidimo sąlygose nurodytu priemaišų apibūdinimu arba su ankstesniais duomenimis, kad būtų galima nustatyti veikliosios medžiagos pokyčius, atsiradusius dėl žaliavų, įrangos darbinių parametrų arba gamybos proceso pakeitimų.

5. Su kiekviena tarpinio produkto ir veikliosios medžiagos partija, kuriai nurodyta mikrobiologinė kokybė, atliekami atitinkami mikrobiologiniai tyrimai.

47 straipsnis

Analizės sertifikatai

1. Gavus prašymą, kiekvienai tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos partijai išduodami analizės sertifikatai.

2. Analizės sertifikate pateikiama bent ši informacija:

a) tarpinio produkto arba veikliosios medžiagos pavadinimas, įskaitant, jei reikia, jos kategoriją,

b) gamybos partijos numeris,

c) išleidimo data,

d) tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų, kuriems nustatytas galiojimo laikas, galiojimo pabaigos data,

e) tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų, kuriems nustatyta pakartotinio tikrinimo data, pakartotinio tikrinimo data,

f) kiekvienas tyrimas, atliktas pagal kompendinius arba kliento reikalavimus, įskaitant priimtinumo ribas, ir, jei reikia, gauti skaitiniai rezultatai.

3. Sertifikatuose nurodoma data ir juos pasirašo įgalioti kokybės skyriaus darbuotojai, juose taip pat nurodomas pirminio gamintojo pavadinimas, adresas ir telefono numeris.

4. Jei analizę atliko perpakavimo ar pakartotinio perdirbimo veikloje dalyvaujantys subjektai, analizės sertifikate nurodomas perpakavimo ar pakartotinio perdirbimo veikloje dalyvaujančio subjekto pavadinimas, adresas ir telefono numeris bei nuoroda į pirminio gamintojo pavadinimą.

5. Kai naujus sertifikatus išduoda perpakavimo ar pakartotinio perdirbimo veikloje dalyvaujantys subjektai arba jie išduodami jų vardu, tuose sertifikatuose nurodomas analizę atlikusios laboratorijos pavadinimas, adresas ir telefono numeris. Juose taip pat pateikiama nuoroda į pirminio gamintojo pavadinimą ir adresą bei pirminį partijos sertifikatą, kurio kopija pridedama.

48 straipsnis

Nuolatinė stabilumo stebėsenos programa

1. Gamintojai įgyvendina dokumentuotą nuolatinę stabilumo programą, skirtą veikliųjų medžiagų stabilumo duomenims stebėti. Rezultatai naudojami siekiant patvirtinti tinkamas laikymo sąlygas ir pakartotinio tikrinimo arba galiojimo pabaigos datas.

2. Stabilumo tyrimams naudojamos tyrimų procedūros turi būti tinkamos veikliajai medžiagai ir patvirtintos.

3. Stabilumo mėginiai laikomi talpyklėse, kurios imituoja prekinę talpyklę.

4. Pirmosios trys gamybos masto partijos įtraukiamos į nuolatinę stabilumo programą, kad būtų patvirtinta pakartotinio tikrinimo arba galiojimo pabaigos data.

5. Nukrypstant nuo 4 dalies, jei anksčiau atliktų tyrimų duomenys rodo, kad veiklioji medžiaga turėtų išlikti stabili bent dvejus metus, galima naudoti mažiau nei tris partijas.

6. Po to, kai į nuolatinę stabilumo programą įtraukiamos pirmosios trys gamybos masto partijos, į nuolatinę stabilumo programą kasmet įtraukiama bent viena pagamintos veikliosios medžiagos partija, išskyrus atvejus, kai konkrečiais metais nepagaminama nė viena partija arba kai kitoks dažnumas yra pagrįstas dėl kitų priežasčių.

7. Jei veikliųjų medžiagų galiojimo laikas trumpas, stabilumo tyrimai atliekami dažniau. Kai yra duomenų, patvirtinančių, kad veikliosios medžiagos stabilumas nesumažėja, galima svarstyti galimybę panaikinti konkrečius tyrimų intervalus.

8. Tam tikrais atvejais veikliųjų medžiagų stabilumo tyrimai atliekami laikantis dokumente „Stabilumo gairės. Naujų veterinarinių veikliųjų vaistinių medžiagų ir vaistų stabilumo tyrimai“ ([5]) nustatytų sąlygų.

49 straipsnis

Galiojimo pabaigos ir pakartotinio tikrinimo datų nustatymas

1. Jei tarpinę medžiagą ketinama perduoti už gamintojo kontrolės ribų ir yra nustatyta galiojimo pabaigos arba pakartotinio tikrinimo data, turi būti pateikta patvirtinamoji stabilumo informacija (pvz., paskelbti duomenys, tyrimų rezultatai).

2. Veikliosios medžiagos galiojimo pabaigos arba pakartotinio tikrinimo data grindžiama duomenų, gautų atlikus stabilumo tyrimus, vertinimu.

3. Preliminarios veikliosios medžiagos galiojimo pabaigos ar pakartotinio tikrinimo datos gali būti grindžiamos bandomojo masto partijomis, jei tenkinamos šios sąlygos:

a) bandomosioms partijoms taikomas gamybos metodas ir procedūra, imituojantys galutinį procesą, kuris bus taikomas gamybos mastu;

b) veikliosios medžiagos kokybė atitinka medžiagą, kuri bus gaminama gamybos mastu.

50 straipsnis

Mėginių saugojimas

1. Etaloniniai mėginiai saugomi siekiant ateityje galimai įvertinti veikliosios medžiagos partijų kokybę, o ne stabilumo tyrimų tikslais.

2. Kiekvienos veikliosios medžiagos partijos etaloniniai mėginiai saugomi vienus metus nuo partijos galiojimo pabaigos datos arba trejus metus po partijos platinimo, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis yra ilgesnis.

3. Veikliųjų medžiagų, kurioms nustatyta pakartotinio tikrinimo data, etaloniniai mėginiai saugomi trejus metus po to, kai gamintojas galutinai išplatina partiją.

4. Etaloniniai mėginiai laikomi toje pačioje pakuotėje, kurioje laikoma veiklioji medžiaga, arba tokioje, kuri yra lygiavertė parduodamai pakuotei arba yra už ją labiau apsauganti.

5. Saugomas pakankamas kiekis, kad būtų galima atlikti bent dvi išsamias kompendiumo tipo analizes arba, jei nėra monografijos farmakopėjoje, dvi išsamias specifikacijų analizes.

([5]) European Medicines Agency Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

XII SKYRIUS

VALIDACIJA

51 straipsnis

Validacijos politika ir metodika

1. Nustatoma ir dokumentuojama bendra gamintojų validacijos politika ir metodika, įskaitant gamybos procesų, valymo procedūrų, analizės metodų, proceso kontrolės tyrimų procedūrų, kompiuterizuotų sistemų patvirtinimą ir asmenų, atsakingų už kiekvieno validacijos etapo projektavimą, peržiūrą, patvirtinimą ir dokumentavimą, paskyrimą.

2. Veikliųjų medžiagų kritiniai proceso parametrai arba kritinės savybės nustatomi jų kūrimo etapu arba remiantis ankstesniais duomenimis, taip pat apibrėžiami intervalai, būtini siekiant užtikrinti operacijos atkartojamumą, įskaitant:

a) veikliosios medžiagos kritines produkto savybes,

b) proceso parametrus, kurie gali turėti įtakos veikliosios medžiagos kritinėms kokybės savybėms,

c) kiekvieno kritinio proceso parametro, kurį numatoma naudoti įprastos gamybos ir proceso kontrolės metu, intervalą.

3. Validacija taikoma toms operacijoms, kurios, kaip nustatyta, yra labai svarbios veikliosios medžiagos kokybei ir grynumui.

52 straipsnis

Validacijos dokumentai

1. Parengiamas rašytinis validacijos protokolas, kuriame nurodoma, kaip bus atliekama konkretaus proceso validacija. Protokolą peržiūri ir tvirtina kokybės skyrius ir kiti paskirtieji skyriai.

2. Validacijos protokole nurodoma:

a) kritiniai proceso etapai ir priimtinumo kriterijai,

b) atliktinos validacijos tipas (pvz., perspektyvioji, lygiagrečioji),

c) kiek kartų buvo įvykdytas procesas.

3. Parengiama validacijos ataskaita, kurioje daroma nuoroda į validacijos protokolą. Toje validacijos ataskaitoje pateikiama:

a) gautų rezultatų santrauka,

b) visi pastebėti nukrypimai nuo validacijos protokolo,

c) pastabos ir išvados dėl b punkte nurodytų nukrypimų,

d) rekomendacijos dėl pakeitimų siekiant ištaisyti trūkumus.

4. Visi nukrypimai nuo validacijos protokolo tinkamai dokumentuojami.

53 straipsnis

Tinkamumo įvertinimas

1. Prieš pradedant proceso validaciją, tinkamai įvertinamas kritinės įrangos ir pagalbinių sistemų tinkamumas.

2. Tinkamumas gali būti įvertinamas atliekant toliau nurodytą veiklą (atskirai arba kartu):

a) projektavimo tinkamumo įvertinimas: dokumentuotas patikrinimas, ar siūlomas patalpų, įrangos ar sistemų projektas yra tinkamas pagal numatytą paskirtį,

b) įrengimo tinkamumo įvertinimas: dokumentuotas patikrinimas, ar įrengta arba pakeista įranga arba sistemos atitinka patvirtintą projektą, gamintojo rekomendacijas ir (arba) naudotojo reikalavimus,

c) veikimo tinkamumo įvertinimas: dokumentuotas patikrinimas, ar įdiegta arba pakeista įranga arba sistemos visais numatytais veikimo intervalais veikia taip, kaip numatyta,

d) veiksmingumo tinkamumo įvertinimas: dokumentuotas patikrinimas, ar įranga ir pagalbinės sistemos, sujungtos tarpusavyje, gali veikti veiksmingai ir užtikrinti atkartojamumą, remiantis patvirtintu proceso metodu ir specifikacijomis.

54 straipsnis

Proceso validacija

1. Visiems veikliųjų medžiagų procesams taikoma perspektyvioji validacija.

2. Perspektyvinė veikliosios medžiagos proceso validacija užbaigiama prieš pradedant iš tos veikliosios medžiagos pagaminto veterinarinio vaisto komercinį platinimą.

3. Nukrypstant nuo 1 dalies, lygiagrečioji validacija gali būti atliekama toliau nurodytais atvejais:

a) pakartotinių gamybos ciklų duomenų nėra, nes pagaminta nedaug veikliosios medžiagos partijų;

b) veikliųjų medžiagų partijos gaminamos nedažnai arba

c) veikliųjų medžiagų partijos gaminamos taikant patvirtintą procesą, kuris buvo pakeistas.

4. Prieš užbaigiant lygiagrečią validaciją, partijos gali būti išleidžiamos ir naudojamos veterinariniam vaistui gaminti, remiantis nuodugnia veikliosios medžiagos partijų stebėsena ir tyrimais.

5. Be to, nukrypstant nuo 1 dalies, gali būti atliekama nusistovėjusių procesų, kurie buvo naudojami iš esmės nekeičiant veikliosios medžiagos kokybės dėl žaliavų, įrangos, sistemų, patalpų ar gamybos proceso pakeitimų, retrospektyvioji validacija. Tas validacijos metodas gali būti taikomas, jei tenkinamos visos šios sąlygos:

a) nustatytos kritinės kokybės savybės ir kritiniai proceso parametrai;

b) nustatyti tinkami proceso priimtinumo kriterijai ir kontrolės priemonės;

c) nebuvo reikšmingų proceso trikdžių ar vaisto trūkumų dėl kitų priežasčių nei operatoriaus klaida arba įrangos gedimai, nesusiję su įrangos tinkamumu;

d) nustatyti esamos veikliosios medžiagos priemaišų apibūdinimai.

6. Retrospektyviajai validacijai atrinktos partijos turi būti:

a) reprezentatyvios visoms per peržiūros laikotarpį pagamintoms partijoms, įskaitant visas partijas, kurios neatitiko specifikacijų;

b) jų turi pakakti proceso nuoseklumui įrodyti.

7. Retrospektyviosios validacijos tyrimams gali būti naudojami išsaugoti mėginiai.

55 straipsnis

Proceso validacijos programa

1. Validacijai atlikti reikalingų proceso ciklų skaičius priklauso nuo proceso sudėtingumo arba nuo svarstomo proceso pakeitimo svarbos.

2. Perspektyviajai ir lygiagrečiajai validacijai naudojamos mažiausiai trys iš eilės sėkmingai pagamintos gamybos masto partijos. Kai proceso nuoseklumui įrodyti procesą reikia atlikti daugiau kartų (pvz., sudėtingi veikliųjų medžiagų procesai arba veikliųjų medžiagų procesai, kuriems būdingas ilgas užbaigimo laikas), šis skaičius padidinamas.

3. Atliekant retrospektyviąją validaciją, siekiant įvertinti proceso nuoseklumą, tikrinami 10–30 iš eilės pagamintų partijų duomenys.

4. Nukrypstant nuo 3 dalies, pagrįstais atvejais atliekant retrospektyviąją validaciją galima patikrinti mažiau partijų.

5. Atliekant proceso validacijos tyrimus kontroliuojami ir stebimi kritiniai proceso parametrai. Su kokybe nesusijusių proceso parametrų, pavyzdžiui, kintamųjų, kontroliuojamų siekiant kuo labiau sumažinti energijos sąnaudas arba įrangos naudojimą, galima neįtraukti į proceso validaciją.

6. Proceso validacija patvirtinama, kad kiekvienos veikliosios medžiagos priemaišos apibūdinimas neviršija nustatytų ribų. Priemaišų apibūdinimas turi būti panašus į ankstesnius duomenis arba geresnis už juos ir, jei taikoma, panašus į apibūdinimą, nustatytą proceso kūrimo metu arba partijoms, naudojamoms pagrindiniams klinikiniams ir toksikologiniams tyrimams, arba už jį geresnis.

56 straipsnis

Periodinė validuotų sistemų peržiūra

1. Validuotos sistemos ir procesai periodiškai peržiūrimi.

2. Jei sistema ar procesas nebuvo iš esmės pakeisti ir atlikus kokybės peržiūrą patvirtinama, kad taikant sistemą ar procesą nuolat gaminama specifikacijas atitinkanti medžiaga, pakartotinės validacijos atlikti nereikia.

57 straipsnis

Valymo validacija

1. Valymo procedūros validuojamos. Atliekant valymo validaciją daugiausia dėmesio skiriama situacijoms ar proceso etapams, kai medžiagų užteršimas ar pernešimas kelia didžiausią riziką veikliosios medžiagos kokybei.

2. Atliekant valymo procedūrų validaciją atsižvelgiama į faktinius įrangos naudojimo modelius. Jei toje pačioje įrangoje gaminamos įvairios veikliosios medžiagos ar tarpiniai produktai ir įranga valoma atliekant tą patį procesą, valymui validuoti gali būti pasirinktas reprezentatyvus tarpinis produktas ar veiklioji medžiaga. Ši atranka grindžiama:

a) tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos tirpumu,

b) valymo sudėtingumu,

c) liekanų ribinių verčių apskaičiavimu remiantis potencija, toksiškumu ir stabilumu.

3. Valymo validacijos protokole aprašoma:

a) valytina įranga,

b) procedūros,

c) medžiagos,

d) priimtini valymo lygiai,

e) parametrai, kurie turi būti stebimi ir kontroliuojami,

f) taikytini analizės metodai,

g) mėginių, kuriuos reikia paimti, rūšis ir tai, kaip jie imami ir ženklinami.

4. Imant mėginius, atitinkamai imami tepinėliai, skalaujama arba taikomi alternatyvūs metodai (pvz., tiesioginis ekstrahavimas), kad būtų galima aptikti tiek netirpias, tiek tirpias liekanas. Taikomi mėginių ėmimo metodai turi suteikti galimybę kiekybiškai išmatuoti po valymo ant įrangos paviršių likusių liekanų kiekį.

5. Taikomi patvirtinti analizės metodai, kuriais galima aptikti liekanas ar teršalus. Kiekvieno analizės metodo aptikimo riba turi būti pakankamai jautri, kad būtų galima aptikti nustatytą leistiną liekanų ar teršalų kiekį. Nustatomas pagal šį metodą pasiekiamas išgavimo lygis. Liekanų ribinės vertės turi būti praktiškos, pasiekiamos, patikrinamos ir pagrįstos kenksmingiausiomis liekanomis. Ribinės vertės gali būti nustatomos remiantis mažiausiu žinomu veikliosios medžiagos ar jos kenksmingiausio komponento farmakologiniu, toksikologiniu ar fiziologiniu aktyvumu.

6. Atliekant įrangos valymo ar sanitarinio apdorojimo tyrimus, atsižvelgiama į mikrobiologinį ir endotoksinų užteršimą tuose procesuose, kuriuose reikia sumažinti bendrą mikroorganizmų skaičių arba endotoksinų kiekį veikliojoje medžiagoje, arba kituose procesuose, kuriuose toks užteršimas gali kelti susirūpinimą (pavyzdžiui, nesterilios veikliosios medžiagos, naudojamos steriliems vaistams gaminti).

7. Valymo procedūros po validacijos stebimos atitinkamais intervalais, siekiant užtikrinti, kad šios procedūros būtų veiksmingos, kai jos taikomos įprastos gamybos metu. Įrangos švara, jei įmanoma, gali būti stebima atliekant analitinius tyrimus ir apžiūras. Atliekant apžiūrą galima aptikti nedidelėse srityse susitelkusį didelį užterštumą, kuris kitu atveju galėtų likti nepastebėtas imant mėginius ar atliekant analizę.

58 straipsnis

Analizės metodų validacija

1. Analizės metodai validuojami, išskyrus atvejus, kai taikomas metodas yra įtrauktas į atitinkamą farmakopėją ar kitą pripažintą etaloninį šaltinį. Visų taikomų tyrimo metodų tinkamumas tikrinamas faktinėmis naudojimo sąlygomis ir šis tinkamumo patikrinimas dokumentuojamas.

2. Analizės metodai validuojami pagal dokumente „Analitinių procedūrų validavimo gairės. Metodika“ ([6]) nustatytus reikalavimus. Atliekamos analitinės validacijos lygis turi atitikti analizės tikslą ir veikliosios medžiagos gamybos proceso etapą.

3. Saugomi išsamūs įrašai apie bet kokį validuoto analizės metodo pakeitimą. Tokiuose įrašuose nurodoma pakeitimo priežastis ir pateikiami tinkami duomenys, kad būtų galima patikrinti, ar atlikus pakeitimą gaunami tokie pat tikslūs ir patikimi rezultatai, kaip ir taikant nustatytą metodą.

XIII SKYRIUS

POKYČIŲ KONTROLĖ

59 straipsnis

Bendrieji pokyčių kontrolės reikalavimai

1. Nustatoma oficiali pokyčių kontrolės sistema, skirta įvertinti visus pakeitimus, kurie gali turėti įtakos tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos gamybai ir kontrolei.

([6]) European Medicines Agency Guideline on validation of analytical procedures: methodology (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Rašytinėse procedūrose aprašomas žaliavų, specifikacijų, analizės metodų, patalpų, pagalbinių sistemų, įrangos (įskaitant kompiuterinę aparatinę ir programinę įrangą), perdirbimo etapų, ženklinimo ir pakavimo medžiagų pokyčių nustatymas, dokumentavimas, tinkama peržiūra ir patvirtinimas.

3. Visus pasiūlymus dėl pakeitimų, susijusių su gerąja gamybos praktika, rengia, peržiūri ir tvirtina atitinkamas organizacinis skyrius, taip pat juos peržiūri ir tvirtina kokybės skyrius.

4. Įvertinamas galimas siūlomų pakeitimų poveikis veikliųjų medžiagų ar jų tarpinių produktų kokybei. Klasifikavimo procedūra gali padėti nustatyti tyrimų, validacijos ir dokumentų, reikalingų validuoto proceso pakeitimams pagrįsti, lygį. Pakeitimai klasifikuojami (pvz., kaip nedideli arba dideli) atsižvelgiant į pakeitimų pobūdį ir mastą, taip pat į poveikį, kurį tie pakeitimai gali turėti procesui.

5. Siekiant nustatyti, kurie papildomi tyrimai ir validacijos tyrimai yra tinkami validuoto proceso pakeitimui pagrįsti, atliekamas mokslinis vertinimas.

6. Visi dokumentai, kuriems pakeitimai turi įtakos, peržiūrimi ir atnaujinami, kai įgyvendinami patvirtinti pakeitimai.

7. Įgyvendinus pakeitimą, įvertinamos pirmosios po pakeitimo pagamintos arba ištirtos partijos.

8. Įvertinama, ar ypatingos svarbos pakeitimai gali turėti įtakos nustatytoms pakartotinio tikrinimo arba galiojimo pabaigos datoms. Prireikus veikliųjų medžiagų arba jų tarpinių produktų, pagamintų taikant pakeistą procesą, mėginiai įtraukiami į pagreitintą stabilumo programą ir pridedami prie nuolatinės stabilumo programos.

9. Veterinarinio vaisto gamintojams pranešama apie nustatytų gamybos ir proceso kontrolės procedūrų pokyčius, kurie gali turėti įtakos veterinariniame vaiste naudojamos veikliosios medžiagos kokybei.

XIV SKYRIUS

MEDŽIAGŲ PRIPAŽINIMAS NETINKAMOMIS NAUDOTI IR PAKARTOTINIS NAUDOJIMAS

60 straipsnis

Netinkamumas naudoti

Nustatytos specifikacijos neatitinkančios veikliosios medžiagos ir jų tarpiniai produktai identifikuojami kaip tokie ir jiems taikomas karantinas. Galutinis netinkamų naudoti medžiagų šalinimas registruojamas.

61 straipsnis

Pakartotinis perdirbimas

1. Tarpinis produktas arba veiklioji medžiaga, įskaitant neatitinkančius standartų ar specifikacijų, gali būti pakartotinai įvedami į gamybos procesą ir pakartotinį perdirbimą pakartojant kristalizavimo etapą ar kitus atitinkamus cheminio ar fizinio manipuliavimo etapus (pvz., distiliavimą, filtravimą, chromatografiją, malimą), kurie yra nustatyto gamybos proceso dalis. Kai toks pakartotinis perdirbimas taikomas daugumai partijų, tas pakartotinis perdirbimas įtraukiamas į standartinį gamybos procesą.

2. Nesureagavusios medžiagos pakartotinis įvedimas į procesą ir cheminės reakcijos pakartojimas laikomas pakartotiniu perdirbimu, išskyrus atvejus, kai tai yra nustatyto proceso dalis. Prieš tokį pakartotinį perdirbimą atliekamas kruopštus įvertinimas, siekiant užtikrinti, kad veikliosios medžiagos ar jos tarpinių produktų kokybė nenukentėtų dėl galimo šalutinių produktų ir per daug sureagavusių medžiagų susidarymo.

62 straipsnis

Taisomasis perdarymas

1. Nustatytų standartų ar specifikacijų neatitinkančios partijos taisant neperdaromos, nebent būtų atliktas neatitikties priežasties tyrimas.

2. Perdarytos partijos tinkamai įvertinamos, atliekami jų tyrimai, stabilumo tyrimai, jei tai pagrįsta, ir jos dokumentuojamos, siekiant įrodyti, kad perdaryto vaisto kokybė yra lygiavertė pirminio proceso metu pagaminto vaisto kokybei.

3. Lygiagrečioji validacija gali būti naudojama kaip taisomojo perdarymo procedūrų validacijos metodas. Jei perdaroma tik viena partija, gali būti parengiama ataskaita, o partija gali būti išleidžiama, kai įrodoma, kad ji yra priimtina.

4. Procedūrose numatomas kiekvienos perdarytos partijos priemaišų apibūdinimo palyginimas su nustatyto proceso metu pagamintų partijų priemaišų apibūdinimu. Jei įprastų analizės metodų nepakanka perdarytai partijai apibūdinti, taikomi papildomi metodai.

63 straipsnis

Medžiagų ir tirpiklių regeneravimas

1. Reaguojančios medžiagos, tarpiniai produktai arba veiklioji medžiaga gali būti regeneruojami (pvz., iš pokristalizacinio tirpalo arba filtratų), jei yra patvirtintos regeneravimo procedūros ir jei regeneruojamos medžiagos atitinka reikiamas specifikacijas.

2. Tirpikliai gali būti regeneruojami ir pakartotinai naudojami tuose pačiuose arba skirtinguose procesuose, su sąlyga, kad regeneravimo procedūros yra kontroliuojamos ir stebimos siekiant užtikrinti, kad tirpikliai atitiktų nustatytus standartus prieš pakartotinį naudojimą arba sumaišymą su kitomis patvirtintomis medžiagomis.

3. Šviežius ir regeneruotus tirpiklius bei reagentus galima sujungti, jei atlikus atitinkamus tyrimus nustatyta, kad jie tinkami naudoti pagal numatytą paskirtį.

4. Regeneruotų tirpiklių, pokristalizacinių tirpalų ir kitų regeneruotų medžiagų naudojimas tinkamai dokumentuojamas.

64 straipsnis

Grąžinimas

1. Grąžinti tarpiniai produktai arba veikliosios medžiagos aiškiai paženklinami kaip tokie ir jiems taikomas karantinas.

2. Jei sąlygos, kuriomis grąžinti tarpiniai produktai ar veikliosios medžiagos buvo laikomi ar vežami prieš juos grąžinant arba jų grąžinimo metu, arba jų talpyklių būklė kelia abejonių dėl jų kokybės, grąžinti tarpiniai produktai arba veikliosios medžiagos atitinkamai pakartotinai perdirbami, perdaromi taisant arba sunaikinami.

3. Grąžintų tarpinių produktų arba veikliųjų medžiagų įrašai saugomi pagal Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/1280 ([7]) 21 straipsnio 4 dalies nuostatas.

([7]) 2021 m. rugpjūčio 2 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/1280 dėl gerosios veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, platinimo praktikos priemonių pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 (OL L 279, 2021 8 3, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

XV SKYRIUS

SKUNDAI IR ATŠAUKIMAS

65 straipsnis

Gamintojams taikomos skundų nagrinėjimo ir atšaukimo procedūros

1. Įdiegiama sistema, kuria užtikrinama, kad visi su kokybe susiję skundai, gauti žodžiu ar raštu, būtų registruojami ir nuodugniai išnagrinėjami ir kad būtų įgyvendinti atitinkami veiksmai, įskaitant, kai tinkama, veikliosios medžiagos atšaukimą. Parengiamos veiklos procedūros, kuriose aprašomi veiksmai, kurių reikia imtis gavus su kokybe susijusį skundą.

2. Skundo įrašuose turi būti tokie duomenys:

a) skundo pateikėjo vardas, pavardė arba įmonės pavadinimas ir nuolatinis adresas ar registruota verslo vieta;

b) skundą pateikusio asmens vardas ir pavardė, jeigu reikia, pareigos ir kontaktiniai duomenys;

c) skundo pobūdis, įskaitant veikliosios medžiagos pavadinimą ir partijos numerį;

d) skundo gavimo data;

e) veiksmai, kurių iš pradžių imtasi, įskaitant datas ir asmens, kuris imasi tų veiksmų, tapatybę;

f) bet kokie tolesni veiksmai;

g) skundo pateikėjui pateiktas atsakymas, įskaitant jo išsiuntimo datą;

h) galutinis sprendimas dėl atitinkamos tarpinio produkto ar veikliosios medžiagos partijos.

3. Aptikus arba įtarus, kad esama partijos kokybės defektų, svarstoma, ar būtina patikrinti kitas partijas arba, jei reikia, kitus vaistus, siekiant nustatyti, ar jiems taip pat padarytas poveikis. Tiriamos partijos, kuriose gali būti nekokybiškos partijos ar jos komponentų dalių.

4. Tyrimo metu pirmenybė teikiama tam, kad būtų imtasi tinkamų rizikos mažinimo priemonių. Visi priimti sprendimai ir priemonės turi atitikti rizikos lygį ir būti dokumentuojami. Stebimas įgyvendinamų taisomųjų ir prevencinių priemonių veiksmingumas.

5. Nustatomos veikliųjų medžiagų atšaukimo procedūros, kuriose nurodoma, kaip turi būti inicijuojamas atšaukimas, kas turi būti informuojamas atšaukimo atveju (įskaitant atitinkamas institucijas) ir kaip turi būti tvarkoma atšaukta medžiaga.

XVI SKYRIUS

VEIKLOS PERDAVIMAS IŠORĖS PASLAUGŲ TEIKĖJAMS

66 straipsnis

Veiklos perdavimo išorės paslaugų teikėjams reikalavimai

1. Su veikliųjų medžiagų gamyba ar kontrole susijusios operacijos perduodamos sudarant rašytinę sutartį, kurioje aiškiai apibrėžiamos kiekvienos šalies pareigos.

2. Į sutartį įtraukiami šie papildomi aspektai:

a) vykdytojas laikosi gerosios veikliųjų medžiagų gamybos praktikos;

b) vykdytojas leidžia užsakovui atlikti auditą, susijusį su perduota veikla;

c) visi įrašai, susiję su perduota veikla, saugomi toje vietoje, kurioje vykdoma veikla, ir turi būti lengvai prieinami;

d) vykdytojas be rašytinio užsakovo sutikimo negali sudaryti subrangos sutarties dėl nė vienos iš jam pagal sutartį patikėtų operacijų;

e) vykdytojas be rašytinio užsakovo sutikimo negali keisti proceso, įrangos, tyrimų metodų, specifikacijų ar kitų sutartinių reikalavimų.

3. Visos išorės paslaugų teikėjams perduotos gamybos ar kontrolės operacijos turi atitikti gerąją veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, gamybos praktiką. Ypatingas dėmesys skiriamas tam, kad būtų išvengta kryžminės taršos ir būtų užtikrintas atsekamumas.

4. Užsakovas atlieka vykdytojų auditą, kad užtikrintų, jog būtų laikomasi gerosios veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, gamybos praktikos, susijusios su konkrečiomis operacijomis, vykdomomis sutarties vykdymo vietose.

XVII SKYRIUS

SUBJEKTAI, DALYVAUJANTYS PERPAKAVIMO IR PAKARTOTINIO ŽENKLINIMO VEIKLOJE

67 straipsnis

Veikliųjų medžiagų ir tarpinių produktų atsekamumas

Subjektai, dalyvaujantys perpakuojant arba pakartotinai ženklinant veikliąsias medžiagas ir jų tarpinius produktus, užtikrina visišką veikliųjų medžiagų ir tarpinių produktų atsekamumą saugodami įrašus pagal Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/1280 dėl gerosios veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, platinimo praktikos 13 straipsnio 3 dalį.

68 straipsnis

Kokybės valdymas

1. Veikliosios medžiagos ir jų tarpiniai produktai perpakuojami, pakartotinai ženklinami ir laikomi vykdant tinkamą gerąją gamybos kontrolę, kad būtų išvengta veikliųjų medžiagų ar tarpinių produktų tapatumo ar grynumo maišaties ir praradimo.

2. Perpakavimas atliekamas tinkamomis aplinkos sąlygomis, kad būtų išvengta užteršimo ir kryžminės taršos.

69 straipsnis

Stabilumo tyrimai

Kai veiklioji medžiaga ar tarpinis produktas perpakuojami į kitą talpyklę nei ta, kurią iš pradžių naudojo veikliosios medžiagos ar tarpinio produkto gamintojas, atliekami stabilumo tyrimai, kuriais pagrindžiamos nustatytos galiojimo pabaigos arba pakartotinio tikrinimo datos.

70 straipsnis

Informacijos perdavimas

Subjektai, dalyvaujantys perpakavimo arba pakartotinio ženklinimo veikloje:

(a) perduoda atitinkamą informaciją savo klientams ir kompetentingoms institucijoms pagal Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/1280 dėl gerosios veikliųjų medžiagų, naudojamų kaip veterinarinių vaistų pradinės medžiagos, platinimo praktikos 19 straipsnio nuostatas;

(b) užtikrina atitiktį 47 straipsniui, kiek tai sietina su analizės sertifikatais.

XVIII SKYRIUS

SPECIALIEJI REIKALAVIMAI, TAIKOMI VEIKLIOSIOMS MEDŽIAGOMS, PAGAMINTOMS NAUDOJANT LĄSTELIŲ KULTŪRĄ ARBA FERMENTACIJOS BŪDU

71 straipsnis

Bendroji informacija

1. Šis skyrius taikomas veikliosioms medžiagoms arba jų tarpiniams produktams, pagamintiems naudojant ląstelių kultūrą arba fermentacijos būdu, panaudojant natūralius arba rekombinantinius organizmus.

2. Šis skyrius taikomas nuo to momento, kai ląstelių banko flakonas paimamas veikliajai medžiagai ar jos tarpiniams produktams gaminti.

3. Jei tai veikliosios medžiagos ar tarpiniai produktai, pagaminti naudojant ląstelių kultūrą arba fermentacijos būdu, gali reikėti vykdyti biologinio užkrėtimo ribų, virusinio užteršimo ir endotoksinų kontrolę gamybos metu bei proceso stebėseną atitinkamuose etapuose, atsižvelgiant į veikliosios medžiagos ar jos tarpinio produkto šaltinį, paruošimo būdą ir numatomą paskirtį.

4. Siekiant kuo labiau sumažinti užteršimo riziką, naudojama tinkama įranga ir vykdoma aplinkos kontrolė. Aplinkos kokybės priimtinumo kriterijai ir stebėsenos dažnumas priklauso nuo gamybos etapo ir gamybos sąlygų (atvirosios, uždarosios ar izoliuotosios sistemos).

5. Vykdant proceso kontrolę atsižvelgiama į:

a) darbinio ląstelių banko priežiūrą, jei reikia;

b) tinkamą kultūros inokuliavimą ir išplėtimą;

c) kritinių darbinių parametrų kontrolę fermentacijos arba ląstelių kultūros naudojimo metu;

d) ląstelių augimo, gyvybingumo (daugumos ląstelių kultūros procesų) ir produktyvumo stebėseną, jei reikia;

e) surinkimo ir gryninimo procedūras, kuriomis pašalinamos ląstelės, ląstelių atplaišos ir terpės komponentai, kartu apsaugant veikliąsias medžiagas ar jų tarpinius produktus nuo užteršimo (ypač mikrobiologinio pobūdžio) ir kokybės praradimo;

f) biologinio užkrėtimo ribų ir, jei reikia, endotoksinų kiekio stebėseną atitinkamais gamybos etapais;

g) apsaugos nuo virusų problemas, kaip aprašyta Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TST) Q5A gairėse ([8]), kai tinkama.

6. Prireikus įrodoma, kad buvo pašalinti terpės komponentai, priimančiųjų ląstelių baltymai, kitos su procesu susijusios priemaišos, su vaistu susijusios priemaišos ar teršalai.

72 straipsnis

Ląstelių banko priežiūra ir įrašų tvarkymas

1. Prieiga prie ląstelių bankų suteikiama tik įgaliotiems darbuotojams.

2. Ląstelių bankai saugomi tokiomis laikymo sąlygomis, kad būtų išlaikytas ląstelių gyvybingumas ir išvengta užteršimo. Atsižvelgiama į tarptautines TST Q5A gaires.

3. Saugomi įrašai apie ląstelių bankų flakonų naudojimą ir laikymo sąlygas.

4. Jei reikia, ląstelių bankai periodiškai stebimi, siekiant nustatyti jų tinkamumą naudoti.

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

73 straipsnis

Ląstelių kultūra arba fermentacija

1. Kai reikia aseptiškai pridėti ląstelių substratų, terpių, buferinių tirpalų ir dujų, jei įmanoma, naudojamos uždarosios arba izoliuotosios sistemos. Jei pradinis indas inokuliuojamas arba vėlesni perkėlimai ar papildymai (terpės, buferiniai tirpalai) atliekami atviruose induose, turi būti įdiegtos kontrolės priemonės ir procedūros, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo rizika.

2. Jeigu veikliosios medžiagos kokybę gali paveikti mikrobinis užteršimas, manipuliavimas naudojant atvirus indus atliekamas biologinės saugos spintoje arba panašiai kontroliuojamoje aplinkoje.

3. Darbuotojai, dirbdami su kultūromis, turi dėvėti tinkamą aprangą ir imtis specialių atsargumo priemonių.

4. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi nustatyto proceso, stebimi kritiniai darbiniai parametrai (pvz., temperatūra, pH, plakimo greitis, dujų pridėjimas, slėgis). Taip pat stebimas ląstelių augimas, gyvybingumas (daugumos ląstelių kultūros procesų) ir, jei reikia, produktyvumas. Įvairių procesų kritiniai parametrai gali skirtis, o atliekant klasikinę fermentaciją tam tikrų parametrų (pvz., ląstelių gyvybingumo) gali nereikėti stebėti.

5. Ląstelių kultūrų įranga po naudojimo išvaloma ir sterilizuojama. Prireikus fermentacijos įranga išvaloma ir dezinfekuojama arba sterilizuojama.

6. Jei reikia, kultūros terpė prieš naudojimą sterilizuojama, kad būtų apsaugota veikliosios medžiagos kokybė.

7. Nustatomos atitinkamos procedūros užteršimui nustatyti ir tolesniems veiksmams numatyti. Tos procedūros apima instrukcijas, kaip nustatyti užteršimo poveikį vaistui, išvalyti įrangą ir atkurti jos būklę, kad ją būtų galima naudoti vėlesnėms partijoms. Fermentacijos procesų metu pastebėti svetimkūniai atitinkamai identifikuojami ir, jei reikia, įvertinamas jų buvimo poveikis vaisto kokybei. Į šių vertinimų rezultatus atsižvelgiama šalinant pagamintą medžiagą.

8. Saugomi įrašai apie užteršimo įvykius.

9. Bendros (kelių vaistų) įrangos naudojimas pagrindžiamas rizikos vertinimu ir, siekiant išvengti kryžminės taršos rizikos, tam tikrais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus po valymo tarp skirtingų vaistų daugiaserijinės gamybos serijų.

74 straipsnis

Surinkimas, izoliavimas ir gryninimas

1. Surinkimo etapai, kurių metu pašalinamos ląstelės ar ląstelių komponentai arba surenkami suardyti ląstelių komponentai, atliekami naudojant įrangą ir zonas, suprojektuotas taip, kad užteršimo rizika būtų kuo mažesnė.

2. Surinkimo ir gryninimo procedūros, kurių metu pašalinamas arba inaktyvinamas gaminantysis organizmas, ląstelių atplaišos ir terpės komponentai (kartu kuo labiau sumažinant skilimą, užteršimą ir kokybės praradimą), turi būti tinkamos užtikrinti, kad tarpinis produktas arba veiklioji medžiaga būtų regeneruojami užtikrinant nekintančią kokybę.

3. Visa įranga po naudojimo tinkamai išvaloma ir, jei reikia, dezinfekuojama. Jei tarpinio produkto arba veikliosios medžiagos kokybė nenukenčia, galima gaminti kelias partijas iš eilės neatliekant valymo.

4. Jei naudojamos atvirosios sistemos, gryninimas atliekamas tokiomis aplinkos sąlygomis, kurios yra tinkamos vaisto kokybei užtikrinti.

5. Jei įranga turi būti naudojama keliems vaistams, gali būti tikslinga taikyti papildomas kontrolės priemones, pvz., naudoti specialias chromatografines dervas arba atlikti papildomus tyrimus. Norint įdiegti šiuos metodus, reikia atlikti rizikos vertinimą.

75 straipsnis

Virusų šalinimo ir inaktyvinimo etapai

1. Virusų šalinimo ir virusų inaktyvinimo etapai atliekami pagal validuotus parametrus.

2. Imamasi tinkamų atsargumo priemonių, kad būtų išvengta galimos virusinės taršos pernešimo iš etapų prieš virusų šalinimą ar inaktyvinimą į etapus po virusų pašalinimo ir inaktyvinimo. Atviras perdirbimas atliekamas zonose, kurios yra atskirtos nuo kitų perdirbimo operacijų ir kuriose įrengtas atskiras oro kondicionavimo įrenginys.

3. Ta pati įranga skirtingiems gryninimo etapams paprastai nenaudojama. Tais atvejais, kai naudojama ta pati įranga, prieš pakartotinį naudojimą ji tinkamai išvaloma ir dezinfekuojama.

4. Imamasi tinkamų atsargumo priemonių, kad būtų išvengta galimo viruso pernešimo (pvz., per įrangą ar aplinką) iš ankstesnių etapų.

XIX SKYRIUS

SPECIALIEJI VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ DUJŲ REIKALAVIMAI

76 straipsnis

Veikliosios medžiagos dujos

1. Veikliųjų medžiagų dujų gamyba taikant nenutrūkstamą procesą (pvz., oro skaidymą) nuolat stebima siekiant užtikrinti kokybę. Šios stebėsenos rezultatai saugomi taip, kad būtų galima įvertinti tendencijas.

2. Kriogeninių ir suskystintų dujų perdavimas ir pristatymas, balionų ir mobiliųjų kriogeninių indų pripildymas ir ženklinimas atitinka Įgyvendinimo reglamento (ES) 2025/2091 dėl gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos III priedo V.6.1 ir V.6.2 skirsniuose nustatytus reikalavimus.

XX SKYRIUS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

77 straipsnis

Įsigaliojimas ir taikymas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas nuo 2026 m. liepos 16 d.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2025 m. spalio 17 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

Veikliųjų medžiagų gamybos pradžios momentas

Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas momentas, kada veikliosios medžiagos pradinė medžiaga paprastai įvedama į gamybos procesą

Gamybos rūšis	Veikliųjų medžiagų gamybos etapai				
Cheminių medžiagų gamyba	Veikliosios medžiagos pradinės medžiagos gamyba	Veikliosios medžiagos pradinės medžiagos įvedimas į procesą	Tarpinio produkto (-ų) gamyba	Izoliavimas ir gryninimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas
Veiklioji medžiaga, gauta iš gyvūninių šaltinių	Organų, skysčių ar audinių surinkimas	Pjaustymas, maišymas ir (arba) pirminis apdorojimas	Veikliosios medžiagos pradinės medžiagos įvedimas į procesą	Izoliavimas ir gryninimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas
Iš augalų išgauta veiklioji medžiaga	Augalų surinkimas	Pjaustymas ir pirminis išgavimas	Veikliosios medžiagos pradinės medžiagos įvedimas į procesą	Izoliavimas ir gryninimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas
Žolinių augalų ekstraktai, naudojami kaip veiklioji medžiaga	Augalų surinkimas	Pjaustymas ir pirminis išgavimas		Tolesnis išgavimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas
Veiklioji medžiaga, kurią sudaro susmulkinti arba miltelių pavidalo žoliniai augalai	Augalų rinkimas ir (arba) auginimas bei surinkimas	Pjaustymas / smulkinimas			Fizinis apdorojimas ir pakavimas
Biotechnologijos: fermentacija / ląstelių kultūra	Pagrindinio ląstelių banko ir darbinio ląstelių banko sudarymas	Darbinio ląstelių banko priežiūra	Ląstelių kultūra ir (arba) fermentacija	Izoliavimas ir gryninimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas
„Klasikinė“ fermentacija veikliajai medžiagai pagaminti	Ląstelių banko sudarymas	Ląstelių banko priežiūra	Ląstelių įvedimas į fermentacijos procesą	Izoliavimas ir gryninimas	Fizinis apdorojimas ir pakavimas

Veikliųjų medžiagų, kurioms taikomas šis reglamentas, gamybos etapai pažymėti pilka spalva.