Eiropas Savienības
Oficiālais Vēstnesis

LV
L sērija

2025/2154

27.10.2025.

KOMISIJAS ĪSTENOŠANAS REGULA (ES) 2025/2154

(2025. gada 17. oktobris),

ar ko saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 noteic labu ražošanas praksi attiecībā uz aktīvām vielām, ko izmanto par veterināro zāļu izejmateriāliem

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 (2018. gada 11. decembris) par veterinārajām zālēm un ar ko atceļ Direktīvu 2001/82/EK ([1]) un jo īpaši tās 93. panta 2. punktu,

tā kā:

(1) Saskaņā ar Regulu (ES) 2019/6 Savienībā ražotas veterinārās zāles, arī eksportam paredzētas veterinārās zāles un Savienībā importētas veterinārās zāles, ir jāražo saskaņā ar labu ražošanas praksi un tām kā izejmateriāli ir jāsatur tikai aktīvās vielas, kas ir ražotas saskaņā ar aktīvo vielu labu ražošanas praksi.

(2) Komisijai ir jāpieņem par veterināro zāļu izejvielām izmantotu aktīvo vielu ("aktīvās vielas") laba ražošanas prakse, kas jāpiemēro Savienībā. Labā ražošanas prakse, ko piemēro Savienībā, joprojām būtu jāsaskaņo ar attiecīgajiem starptautiskajiem standartiem.

(3) Aktīvo vielu ražotājiem ("ražotāji") būtu jānodrošina atbilstība Savienībā piemērojamām aktīvo vielu labas ražošanas prakses prasībām. Lai nepieļautu, ka tiek ierobežota jaunu koncepciju vai jaunu tehnoloģiju izstrāde, būtu jāatļauj, ka šajā regulā izklāstīto pieeju alternatīvas aktīvo vielu ražotāji īsteno tikai tad, ja spēj pierādīt, ka ar alternatīvo pieeju ir iespējams sasniegt tos pašus mērķus un ka ir nodrošināta aktīvo vielu kvalitāte un tīrība.

(4) Sterilu aktīvo vielu ražošanā rodas īpaši riski, kas būtu jānovērš, lai nodrošinātu šādu aktīvo vielu kvalitāti. Šajā nolūkā sterilo aktīvo vielu sterilizācija un aseptiskā apstrāde būtu jāveic saskaņā ar prasībām, kas noteiktas Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 ([2]) par veterināro zāļu labo ražošanas praksi I pielikumā.

(5) Bioloģiskas izcelsmes aktīvo vielu ražošanā rodas īpaši riski, kas būtu jānovērš, lai nodrošinātu šādu aktīvo vielu kvalitāti. Šajā nolūkā attiecīgā gadījumā būtu jāpiemēro Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi II pielikumā noteiktās prasības.

(6) Augu izcelsmes drogu veida aktīvo vielu ražošanā rodas īpaši riski, kas būtu jānovērš, lai nodrošinātu šādu aktīvo vielu kvalitāti. Šajā nolūkā attiecīgā gadījumā būtu jāpiemēro Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi III pielikumā noteiktās prasības.

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

([2]) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2025/2091 (2025. gada 17. oktobris), ar ko saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 noteic labu ražošanas praksi attiecībā uz veterinārajām zālēm (OV L, 2025/2091, 27.10.2025., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Aktīvās vielas, ko izmanto mērķsugai bitēm paredzētās pretparazītu veterinārajās zālēs un ārējai lietošanai paredzētās pretektoparazītu veterinārajās zālēs, bieži vien tiek ražotas izmantošanai cita veida produktos, un veterināro zāļu ražošanai nepieciešamais daudzums ir pārāk mazs, lai tas būtu ekonomiski dzīvotspējīgi. Lai būtu droši, ka bitēm paredzētas pretparazītu veterinārās zāles un pretektoparazītu veterinārās zāles ir pieejamas, minēto aktīvo vielu ražošanai šī regula nebūtu jāpiemēro. Tomēr to ražošanā būtu pietiekami jānodrošina aktīvo vielu kvalitāte un tīrība. Turklāt būtu jāievēro veterināro zāļu ražotāja noteiktās specifikācijas.

(8) Ja no aktīvās vielas ieguves brīža vai no brīža, kad to izolē no bioloģiska avota, līdz gatavā produkta ražošanas brīdim notiek nepārtraukts process, kā tas ir ar veterinārām zālēm, kas sastāv no šūnām, vakcīnām uz vīrusa bāzes vai fāgiem, visu ražošanu reglamentē Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi, un tātad šī regula tām nebūtu jāpiemēro.

(9) Ja no gāzveida aktīvās vielas saražošanas brīža līdz gatavā produkta ražošanas brīdim norit nepārtraukts process, visu ražošanu reglamentē Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi, un tātad šī regula tām nebūtu jāpiemēro.

(10) Aktīvo vielu ražošanā ražotājiem būtu jānodrošina to identitāte, neskartība, izsekojamība un vienveidīga kvalitāte. Lai šo mērķi sasniegtu, ražotājiem būtu jāievieš visaptveroša kvalitātes vadības sistēma.

(11) Produkta kvalitātes pārbaudēs ražotājiem būtu jāpārbauda pašreizējo procesu konsekvence, līdzšinējo specifikāciju piemērotība, jāatrod tendences un jāapzina ražojumu un procesu uzlabojumi. Šādas pārskatīšanas iznākumā attiecīgā gadījumā būtu jāīsteno koriģējoši vai preventīvi pasākumi.

(12) Lai nodrošinātu aktīvo vielu atbilstību prasītajiem kvalitātes standartiem, tirdzniecības atļaujas noteikumiem un labai ražošanas praksei, ražotājiem būtu jāveic regulāras pašinspekcijas.

(13) Lai nodrošinātu aktīvo vielu kvalitāti, ražotājiem vajadzētu būt pietiekamam skaitam kompetentu darbinieku ar skaidriem pienākumiem. Būtu jāsagādā darbiniekiem sākotnēja apmācība un pastāvīgas mācības, kam ir būtisks sakars ar uzticētajiem uzdevumiem.

(14) Ražošanā visu laiku būtu jāievēro attiecīgi higiēnas standarti.

(15) Lai nodrošinātu aktīvo vielu kvalitāti, ražotājiem vajadzētu būt piemērotām aktīvo vielu ražošanas un kontroles telpām un aprīkojumam un piemērotām materiālu un produktu glabāšanas telpām. Tādas telpas un aprīkojums būtu pienācīgi jāuztur. Par labas ražošanas prakses pamatprasību būtu jānosaka telpu un aprīkojuma, arī aktīvo vielu ražošanā izmantoto inženiertehnisko pakalpojumu un sistēmu, kvalificēšana un validēšana.

(16) Lai būtu droši, ka aktīvo vielu kvalitātes apdraudējumu nevairo datorizētu sistēmu lietošana, būtu jāizvirza noteiktas prasības attiecībā uz šādu sistēmu izmantošanu.

(17) Par svarīgu kvalitātes vadības sistēmas elementu būtu jānoteic visaptveroša dokumentācijas sistēma. Lai panāktu aktīvo vielu kvalitāti, dokumentācijas sistēmai būtu jānodrošina, ka tiek noteiktas piemērotas instrukcijas un specifikācijas, arī attiecīgas kontroles un monitoringa procedūras. Turklāt dokumentācijas sistēmai būtu jānodrošina, ka visas darbības, kas spēj tieši vai netieši ietekmēt aktīvo vielu kvalitāti, tiek pienācīgi protokolētas un ka visā attiecīgajā glabāšanas laikā tiek saglabāta datu integritāte.

(18) Attiecībā uz rīkošanos ar materiāliem un produktiem, piegādātāju kvalificēšanu, šķērskontaminācijas novēršanu un iepakošanas darbībām būtu jāizvirza prasības.

(19) Lai nodrošinātu aktīvās vielas un tās starpproduktu kvalitāti, būtu jāīsteno ražošanas kontrole un procesa iekšējās kontroles.

(20) Būtu jāīsteno laboratoriskas kontroles procedūras, kas nodrošinātu, ka materiālus lietošanai un produktus piegādei nodod tikai pēc kvalitātes verifikācijas. Pašai laboratoriskajai kontrolei būtu jāaptver paraugu ņemšana, specifikācijas un testēšana un organizatoriskie pasākumi, dokumentācijas un izlaides procedūras.

(21) Ražoto produktu kvalitātes nodrošināšanai būtiski nepieciešama ir pareiza paraugu ņemšana. Aktīvās vielas sērijas protokolos, arī novērtēšanai kvalitātes izmeklēšanas gadījumā, būtu jāglabā standartparaugi.

(22) Lai nodrošinātu, ka kvalitātes problēmas tiek ātri identificētas un risinātas, ražotājiem būtu jāievieš domājamu kvalitātes defektu un ar kvalitāti saistītu sūdzību protokolēšanas un izmeklēšanas sistēma. Turklāt būtu jāiedibina atsaukšanas procedūras.

(23) Lai nodrošinātu, ka ar aktīvo vielu ražošanu un kontroli saistītu darbību nodošana ārpakalpojumā nepalielina aktīvo vielu kvalitātes apdraudējumu, būtu jānoteic noteiktas prasības. Konkrētāk, nodošanai ārpakalpojumā būtu jānotiek rakstiski un katras puses pienākumiem vajadzētu būt skaidri aprakstītiem.

(24) Īpaša uzmanība jāpievērš noteiktu veidu aktīvo vielu ražošanai. Šūnu kultūru ražotu vai fermentācijā ražotu aktīvo vielu vai to starpproduktu un gāzveida aktīvo vielu ražošanā būtu jāievieš papildu prasības. Tātad jāapraksta daži labas ražošanas prakses prasību pielāgojumi vai attiecīgā gadījumā papildu prasības attiecībā uz tādiem produktiem.

(25) Šajā regulā noteiktās labas ražošanas prakses prasības joprojām saskan ar prasībām, ko piemēro uz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/82/EK ([3]) pamata, tomēr būtu jāatvēlē laiks, lai kompetentās iestādes un attiecīgās ieinteresētās personas paspētu iepazīties ar šīs regulas noteikumiem. Tātad tās piemērošana būtu jāatliek.

(26) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Veterināro zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

I NODAĻA

VISPĀRĪGIE NOTEIKUMI

1. pants

Priekšmets un darbības joma

1. Šī regula noteic labas ražošanas prakses prasības attiecībā uz aktīvajām vielām, ko izmanto par veterināro zāļu izejmateriāliem (“aktīvās vielas”).

2. Uz sterilu aktīvo vielu ražošanu šī regula attiecas tikai līdz brīdim tieši pirms aktīvās vielas sterilizēšanas. Sterilizāciju un aseptisku apstrādi veic saskaņā ar prasībām, kas ir noteiktas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi I pielikumā.

([3]) Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/82/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Izņemot 7. punktā minētās aktīvās vielas, bioloģisko aktīvo vielu ražošana atbilst papildu prasībām, kas ir noteiktas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļo labo ražošanas praksi II pielikumā.

4. Augu izcelsmes drogu veida aktīvo vielu ražošana atbilst papildu prasībām, kas ir noteiktas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi III pielikumā.

5. Šo regulu, izņemot XVII nodaļu, piemēro tādu aktīvo vielu ražotājiem, kas nav šā panta 7. punktā minētās vielas.

6. XVII nodaļa attiecas uz struktūrām, kas ir iesaistītas tādu aktīvo vielu pārpakošanā vai pārmarķēšanā, kas nav šā panta 7. punktā minētās vielas.

7. Šo regulu nepiemēro šādām aktīvajām vielām:

a) aktīvās vielas, ko paredzēts izmantot mērķsugai bitēm paredzētās pretparazītu veterinārajās zālēs;

b) aktīvās vielas, ko paredzēts izmantot mērķsugai bitēm paredzētās pretektoparazītu veterinārajās zālēs;

c) bioloģiskas aktīvās vielas, ja no brīža, kurā aktīvo vielu iegūst vai izolē no bioloģiska avota, līdz gatavā produkta ražošanas brīdim notiek nepārtraukts process;

d) tādas gāzes, kuru ražošana ir nepārtraukta un no aktīvās vielas saražošanas līdz veterināro zāļu ražošanai gāzi pagaidām glabāt nav iespējams.

8. VII nodaļa neattiecas uz gāzveida aktīvo vielu ražošanu, kurā notiek gaisa atdalīšana.

9. Regulas 48. un 49. pants neattiecas uz tādu gāzveida aktīvo vielu ražošanu, kuru sākotnējie stabilitātes testi ir aizstāti ar bibliogrāfiskiem datiem.

10. Ja vien nav norādīts citādi, uz gāzveida aktīvo vielu ražošanu neattiecas regulas 50. pants.

11. Atbilstība šajā regulā noteiktajām prasībām gan liecina par atbilstību labai ražošanas praksei, tomēr aktīvo vielu ražotājs ("ražotājs") var īstenot šajā regulā noteiktajām prasībām alternatīvu pieeju, ja ir pienācīgi pamatots, ka ar alternatīvo pieeju iespējams sasniegt tos pašus mērķus, un ja ir nodrošināta aktīvās vielas kvalitāte un tīrība.

2.pants

Definīcijas

Šajā regulā piemēro šādas definīcijas:

1) "parakstīts" ir tās personas atzīmējums, kas ir veikusi konkrētu darbību vai pārskatīšanu. Šis atzīmējums var būt iniciāļi, pilns paraksts rokrakstā, personas zīmogs vai uzlabots elektroniskais paraksts, kurš ir definēts Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (ES) Nr. 910/2014 ([4]) 3. panta 11. punktā;

2) "kvalitātes riska pārvaldība" ir gan proaktīvi, gan retrospektīvi piemērots sistemātisks aktīvās vielas kvalitātes risku novērtēšanas, kontrolēšanas, paziņošanas un pārskatīšanas process;

3) "starpprodukts" ir materiāls, kas iegūts aktīvās vielas apstrādes posmos un pirms kļūšanas par aktīvo vielu vēl molekulāri mainīts vai attīrīts;

([4]) Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) Nr. 910/2014 (2014. gada 23. jūlijs) par elektronisko identifikāciju un uzticamības pakalpojumiem elektronisko darījumu veikšanai iekšējā tirgū un ar ko atceļ Direktīvu 1999/93/EK (OV L 257, 28.8.2014., 73. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) “kvalificēšana” ir process, kurā pierāda, ka vienības, telpas, aprīkojums, inženiertehniskie pakalpojumi, sistēmas vai materiāli ir piemēroti paredzētajam uzdevumam un spēj sniegt gaidītos rezultātus;

5) “procesa iekšējās kontroles” ir pārbaudes, ko ražošanas laikā veic, lai procesu pārraudzītu un vajadzības gadījumā pielāgotu tā, lai būtu droši, ka starpprodukts vai aktīvā viela atbilst vajadzīgajām specifikācijām;

6) “validēšana” ir process, kurā pierāda, ka metode vai process ir piemērots paredzētajam lietojumam;

7) “sērija” ir noteikts daudzums materiālu vai produkta, kas iziet vienu un to pašu(-us) procesu(-us), tātad var gaidīt, ka tā būs viendabīga. Nepārtrauktas ražošanas gadījumā sērija atbilst noteiktai produkcijas daļai, kam raksturīga gaidāmā viendabība;

8) “izejmateriāls” ir izejvielas, reaģenti un šķīdinātāji, ko paredzēts izmantot starpproduktu vai aktīvo vielu ražošanā;

9) “zona” ir telpa. Konkrētu ēkas telpu kopumu, kas ir saistīts ar viena vai vairāku produktu ražošanu un kam ir kopīga gaisa apstrādes iekārta, uzskata par vienotu zonu;

10) “šķērskontaminācija” ir materiāla vai produkta kontaminācija ar citu materiālu vai produktu;

11) “karantīna” ir materiālu, starpvielu vai aktīvo vielu izolēšana fiziski vai ar citiem iedarbīgiem līdzekļiem, līdz ir pieņemts lēmums par to izlaišanu vai noraidīšanu;

12) “atkārtota pārstrāde” ir – arī standartiem vai specifikācijām neatbilstošu – starpproduktu vai aktīvo vielu ieviešana atpakaļ ražošanas procesā un kristalizācijas vai cita attiecīga iedibinātajā ražošanas procesā ietilpstoša ķīmiskas vai fizikālas manipulācijas posma atkārtošana; izņemot procesa posma turpināšanu pēc tam, kad procesa kontroles testā konstatēts, ka posms nav pabeigts;

13) “kampaņveida ražošana” ir vairāku viena un tā paša produkta sēriju secīga ražošana noteiktā laikā, kam pirms pārejas uz citu produktu seko stingra iepriekš noteiktu kontroles pasākumu ievērošana. Atšķirīgu produktu kampaņveida ražošanā ir iespējams izmantot vienu un to pašu aprīkojumu, ja vien tiek veikti attiecīgi kontroles pasākumi;

14) “nefasēts” ir jebkurš produkts, kam ir pabeigti visi apstrādes posmi līdz galīgajai iepakošanai, to neieskaitot;

15) “apvienošana” ir tāda materiālu kombinēšana atbilstoši vienai un tai pašai specifikācijai, kuras nolūks ir iegūt viendabīgu starpproduktu vai aktīvo vielu;

16) “primārā standartviela” ir viela, par kuru plašā analītisko testu kopumā ir pierādīts, ka tā ir autentisks augstas tīrības materiāls, un kura ir iegūta no oficiāli atzīta avota, sagatavota neatkarīgā sintēzē, iegūta no esoša ļoti tīra ražošanas materiāla vai sagatavota, tālāk attīrot esošo ražošanas materiālu;

17) “sekundārā standartviela” ir viela, kuras kvalitāte un tīrība ir noteikta salīdzinājumā ar primāro standartvielu, ko izmanto par regulāru laboratorisko analīžu standartvielu;

18) “standartparaugs” ir analīzes vajadzībām – , ja tāda analīze attiecīgās sērijas glabāšanas laikā kļūst nepieciešama – glabāts tādu materiālu sērijas paraugs, ko veterināro zāļu ražošanā izmanto par aktīvo vielu izejvielām;

19) “brāķa pārstrāde” ir standartiem vai specifikācijām neatbilstoša starpprodukta vai aktīvās vielas tāda pārstrāde vienā vai vairākos no iedibinātā ražošanas procesa atšķirīgos posmos, kurā iegūst pieņemamas kvalitātes starpproduktu vai aktīvo vielu;

20) “mātes šķidrums” ir pēc kristalizācijas vai izolācijas palikušais šķidruma atlikums;

21) “klasiskā fermentācija” ir procesi, kuros par izmantošanai par izejvielām paredzētu aktīvo vielu ražošanā tiek izmantoti dabā sastopami vai ar tradicionālām metodēm, piemēram, apstarošanu vai ķīmisku mutaģenēzi, modificēti mikroorganismi.

3. pants

Aktīvo vielu ražošanas sākumpunkts

1. Sākumpunktu, kurā sākas aktīvās vielas ražošana, nosaka saskaņā ar šīs regulas pielikumu. Izmantotās pieejas iemeslus dokumentē.

2. Šajā regulā noteiktās prasības piemēro no brīža, kas ir noteikts saskaņā ar 1. punktu.

II NODAĻA

KVALITĀTES VADĪBAS SISTĒMA

4. pants

Kvalitātes vadības sistēmas īstenošana

1. Ražotājiem ir ieviesta visaptveroša kvalitātes vadības sistēmu, kas izstrādāta tā, lai nodrošinātu aktīvo vielu kvalitāti.

2. Būtiska kvalitātes vadības sistēmas daļa ir atbilstība labai ražošanas praksei un attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļaujas noteikumiem.

5. pants

Kvalitātes vadības sistēmas prasības

1. Kvalitātes vadības sistēmas izstrādes pamatā ir šādi riska pārvaldības principi:

a) kvalitātes riska izvērtēšana balstās uz zinātnes atziņām, procesā gūto pieredzi un galu galā ir saistīta ar lietotāja aizsardzību un ārstēto dzīvnieku drošību;

b) kvalitātes riska pārvaldības procesā pielikto centienu, oficiāluma un dokumentācijas līmenis ir samērā ar riska līmeni.

2. Ražotājs kvalitātes vadības sistēmu dokumentē un pārrauga tās rezultativitāti.

3. Kvalitātes vadības sistēmā ir precizēti šādi elementi:

a) ražotāja organizatoriskā struktūra;

b) aktīvās vielas kvalitātes un tīrības nodrošināšanai vajadzīgās procedūras, tam vajadzīgie procesi, resursi un darbības;

c) personas, kam atļauts izlaist aktīvās vielas un to starpprodukts.

4. Kvalitātes vadības sistēma nodrošina, ka:

a) ir pietiekams skaits darbinieku ar vajadzīgo kvalifikāciju un attiecīgu apmācību, un ir skaidrs pienākumu, arī vadības pienākumu, sadalījums;

b) ir izveidota no ražošanas neatkarīga kvalitātes nodaļa, kas pilda gan kvalitātes nodrošināšanas, gan tās kontroles pienākumus;

c) telpas un aprīkojums ir paredzētajam lietojumam piemēroti un tiek pienācīgi uzturēti;

d) visas ar kvalitāti saistītās darbības izpildes brīdī tiek protokolētas un protokoli identificē personu, kas veikusi ierakstu;

e) pienācīga dokumentācijas sistēma nodrošina, ka ir noteiktas attiecīgas aktīvās vielas un tās starpproduktu ražošanā izmantoto materiālu specifikācijas, ka ir skaidri definētas ražošanas un kvalitātes kontroles procedūras un ka tiek glabāti attiecīgi protokoli;

f) ražošanas process tiek sistemātiski pārskatīts, lai būtu droši, ka ar to iespējams pastāvīgi piegādāt attiecīgajām specifikācijām atbilstošu vajadzīgās kvalitātes produktu;

g) tiek īstenotas attiecīgas kontroles, arī procesa iekšējās kontroles un validācijas;

h) sēriju izlaides un noviržu izmeklēšanas kontekstā ņem vērā produkta un procesu monitoringa rezultātus;

i) kvalitātes defekti, novirzes un citas problēmas vai neparasti notikumi, kas var ietekmēt aktīvās vielas kvalitāti, tiek apzināti, tiek pētīti to cēloņi un veikti attiecīgi koriģējoši un/vai preventīvi pasākumi;

j) pirms īstenot plānotas izmaiņas, ir ieviesta to provizoriskas izvērtēšanas un apstiprināšanas kārtība, kas ņem vērā piemērojamās normatīvās prasības, un īstenoto izmaiņu izvērtēšanas kārtība (izmaiņu kontrole);

k) pirms kvalitātes nodaļa nav apmierinoši pabeigusi izvērtēšanu, materiāli netiek izlaisti vai izmantoti, ja vien nav ieviestas attiecīgas sistēmas, kas atļauj šādu izmantošanu;

l) ir ieviestas procedūras, ar kurām vadību laikus informē par regulatīvām inspekcijām, nopietnām labas ražošanas prakses nepilnībām, produktu defektiem un saistītām darbībām;

m) notiek pašinspekcijas un/vai kvalitātes audita process, kas regulāri novērtē vadības kvalitātes sistēmas rezultativitāti.

6. pants

Kvalitātes nodaļas pienākumi

1. Kvalitātes nodaļa atbild gan par kvalitātes nodrošināšanu, gan par kvalitātes kontroli.

2. Kvalitātes nodaļas pienākumos cita starpā ietilpst tālāk minētie elementi:

a) izlaist vai noraidīt aktīvās vielas un to starpproduktus;

b) izveidot sistēmu, kurā izejvielas, starpprodukti, iepakojuma un marķējuma materiāli tiek izlaisti vai noraidīti;

c) pirms aktīvās vielas izlaides pārskatīt ražošanas sērijas un laboratoriskās kontroles protokolus attiecībā uz kritiskajiem procesa parametriem;

d) apstiprināt:

   i) specifikācijas un ražošanas pamatinstrukcijas;

   ii) aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti ietekmējošas procedūras;

   iii) starpproduktu un aktīvo vielu līgumražotājus;

   iv) aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti potenciāli ietekmējošas izmaiņas;

e) pārskatīt un apstiprināt visus attiecīgos ar kvalitāti saistītos dokumentus;

f) nodrošināt, ka:

   i) tiek izmeklētas un novērstas kritiskas novirzes;

   ii) notiek pašinspekcijas un/vai iekšēji auditi;

   iii) tiek izmeklētas un atrisinātas ar kvalitāti saistītas sūdzības;

   iv) kritisks aprīkojums tiek uzturēts un kalibrēts ar rezultatīvām sistēmām;

v) materiāli tiek pienācīgi testēti un rezultāti – paziņoti;

vi) attiecīgā gadījumā kā aktīvo vielu vai starpproduktu atkārtotas testēšanas pamatojums ir pieejami dati par stabilitāti;

g) veikt 8. pantā minētās produkta kvalitātes pārbaudes.

3. Kvalitātes nodaļas pienākumus dokumentē rakstiski un nedeleģē.

7. pants

Ražošanas nodaļas pienākumi

Atbildību par ražošanas darbībām dokumentē rakstiski, un tā aptver vismaz šādus elementus:

— saskaņā ar rakstiskiem priekšrakstiem veiktu aktīvo vielu vai to starpproduktu ražošanas instrukciju sagatavošanu, pārskatīšanu, apstiprināšanu un izplatīšanu,

— aktīvo vielu un attiecīgā gadījumā starpproduktu ražošanu saskaņā ar iepriekš apstiprinātām instrukcijām,

— visu produkcijas sēriju protokolu pārskatīšanu un nodrošināšanu, ka tie ir pilnīgi un parakstīti,

— ziņošanu par visām ražošanas novirzēm un to izvērtēšanu, kritisku noviržu izmeklēšanu un secinājumu protokolēšanu,

— ražošanas telpu tīrīšanu un attiecīgā gadījumā dezinfekciju,

— kalibrēšana un kalibrēšanas darbību protokolu glabāšanu,

— telpu un aprīkojuma uzturēšanu un uzturēšanas darbību protokolu glabāšanu,

— validācijas protokolu un ziņojumu pārskatīšana un apstiprināšana,

— ierosinātu produkta, procesa vai aprīkojuma izmaiņu izvērtēšanu,

— jaunu un modificētu palīgtelpu un aprīkojuma kvalificēšanas nodrošināšanu.

8. pants

Produktu kvalitātes pārbaudes

1. Katru gadu attiecībā uz katru aktīvo vielu, ņemot vērā iepriekšējās pārbaudes, tiek veiktas un dokumentētas produktu kvalitātes pārbaudes un tajās tiek pārskatīti vismaz šādi elementi:

a) kritiskās procesa iekšējās kontroles un kritisku aktīvās vielas testu rezultāti;

b) visas sērijas, kas nav atbildušas izveidotajām specifikācijām;

c) visas kritiskās novirzes vai neatbilstības un to izmeklēšana;

d) visas ražošanas procesā vai analītiskajās metodēs ieviestās izmaiņas;

e) stabilitātes monitoringa programmas rezultāti;

f) visas ar kvalitāti saistītās atgriešanas, sūdzības un atsaukšanas;

g) koriģējošo pasākumu pietiekamība.

2. Produkta kvalitātes pārbaudes rezultātus izvērtē un novērtē, vai ir vajadzīgi koriģējoši un/vai preventīvi pasākumi. Koriģējošo pasākumu iemeslus dokumentē un koriģējošos pasākumus, par kuriem bijusi vienošanās, veic laikus un efektīvi.

9. pants

Pašinspekcija

1. Notiek regulāras pašinspekcijas, kurās pārrauga, kā tiek īstenota kārtība attiecībā uz darbiniekiem, telpām, aprīkojumu, dokumentāciju, ražošanu, kvalitātes kontroli, kvalitātes vadības sistēmu, sēriju izlaidi un ar kvalitāti saistītu sūdzību un atsaukumu izskatīšanu.

2. Pašinspekcijās pārbauda 1. punktā minēto pasākumu piemērotību, nodrošinot, ka aktīvās vielas atbilst prasītajiem kvalitātes standartiem un labai ražošanas praksei.

3. Pašinspekcijas protokolē. Izdarītos novērojumus un attiecīgā gadījumā koriģējošu pasākumu priekšlikumus atspoguļo ziņojumos. Protokolē arī vēlāk veiktās darbības.

III NODAĻA

DARBINIEKI

10. pants

Vispārīgas prasības attiecībā uz darbiniekiem

1. Katrā ražotnē jābūt pietiekamam skaitam darbinieku ar kvalifikāciju un praktisko pieredzi, kas vajadzīga, ņemot vērā paredzētās darbības. Darbinieku individuālie pienākumi ir skaidri aprakstīti.

2. Konsultantiem ir tāda attiecīga izglītība, apmācība un pieredze, lai viņi spētu konsultēt par tematu, kurā tiek nodarbināti. Protokolos fiksē un glabā konsultantu kvalifikāciju un sniegto pakalpojumu veidu.

11. pants

Apmācība

1. Visi darbinieki saņem sākotnējo un tālāku apmācību, kas būtiski attiecas uz uzticētajiem uzdevumiem. Darbiniekiem, kam pienākumu izpildei jāapmeklē ražošanas un glabāšanas zonas vai kontroles laboratorijas, ir nodrošināta apmācība par kvalitātes vadības sistēmu un labu ražošanas praksi. Specifiski apmāca darbiniekus, kas strādā kontaminācijas apdraudētās vietās, piemēram, tīrajās zonās vai zonās, kurās rīkojas ar ļoti aktīviem, toksiskiem, infekcioziem vai sensibilizējošiem materiāliem. Apmācība ietver arī 12. pantā minētās higiēnas programmas.

2. Periodiski novērtē apmācības praktisko rezultativitāti. Glabā apmācības protokolus.

12. pants

Higiēna

1. Izveido detalizētas higiēnas programmas, kas ir pielāgotas dažādajām ražotnes vajadzībām. Šajās programmās ir procedūras, kas attiecas uz darbinieku veselību, higiēnas praksi un apģērbu. Īpašu uzmanību pievērš higiēnas pasākumiem, kas vajadzīgi sterilu un bioloģisku preparātu ražošanā. Higiēnas procedūras stingri ievēro visas personas, kas ierodas ražošanas un kontroles zonās.

2. Personas, kuras skārusi infekcijas slimība vai kurām ir atvērtas brūces uz ķermeņa atklātās virsmas, nedrīkst iesaistīt darbībās, kas varētu apdraudēt aktīvo vielu drošumu vai kvalitāti.

3. Visas personas, kas ienāk ražošanas zonās, valkā veicamajām darbībām atbilstošu aizsargapģērbu, ko vajadzības gadījumā maina. Apģērbs un tā kvalitāte atbilst darba zonas procesam un klasei. To valkā tā, lai produktu pasargātu no kontaminācijas riska.

4. Jāizvairās no tiešas saskares starp operatoru un nesegto produktu, arī ar visām aprīkojuma daļām, kas saskaras ar produktiem.

5. Ražošanas un glabāšanas zonās ir aizliegts ēst, dzert, košļāt vai smēķēt, vai glabāt pārtiku, dzērienus un smēķējamus materiālus.

IV NODAĻA

TELPAS

13. pants

Vispārīgas prasības attiecībā uz telpām

1. Aktīvo vielu ražošanai izmantotās telpas ir paredzētajām darbībām piemērotas. Konkrētāk, telpas ir projektētas vai pielāgotas, aprīkotas, ekspluatētas, tīrītas un uzturētas tā, lai līdz minimumam samazinātu: iespēju, ka notiek svešas izcelsmes kontaminācija, šķērskontaminmāciju, kļūdu risku un nelabvēlīgu ietekmi uz aktīvo vielu kvalitāti.

2. Materiālu un darbinieku plūsmai telpās jābūt projektētai tā, lai nepieļautu sajaukšanos vai kontaminmāciju.

3. Noteiktas zonas vai kontrolsistēmas ir ieviestas šādām darbībām:

a) ienākošo materiālu saņemšana, identifikācija, paraugu ņemšana un karantinēšana līdz izlaidei vai noraidīšanai;

b) ražošanas darbības;

c) laboratoriju darbība;

d) pakošanas un marķēšanas darbības;

e) karantinēšana pirms aktīvo vielu un to starpproduktu izlaides vai noraidījuma;

f) aktīvo vielu un to starpproduktu paraugu ņemšana;

g) izlaisto materiālu glabāšana;

h) noraidīto materiālu turēšana pirms vēlākas atbrīvošanās no tiem (piem., atpakaļnodošanas, atkārtotas pārstrādes vai iznīcināšanas).

4. Jānodrošina piemērotas darbiniekiem paredzētas mazgāšanās un tualetes palīgtelpas. Mazgāšanās telpas uztur tīras un attiecīgi aprīkotas ar karsto un auksto ūdeni, ziepēm vai mazgāšanas līdzekļiem un gaisa žāvētājiem vai vienreiz lietojamiem dvieļiem. Mazgāšanās un tualetes palīgtelpas no ražošanas zonām ir nodalītas atsevišķi.

5. Attiecīgā gadījumā nodrošina piemērotas dušas vai pārģērbšanās palīgtelpas.

6. Parasti no ražošanas zonām atsevišķi nodalītas ir laboratorijas zonas un darbības.

7. Atkāpjoties no 6. punkta, laboratorijas zonas ražošanas zonās atrasties drīkst tad, ja ir izpildīti šādi nosacījumi:

a) ražošanas procesa darbības nelabvēlīgi neietekmē laboratorisko mērījumu precizitāti;

b) laboratorija un tās darbība nelabvēlīgi neietekmē ražošanas procesu, aktīvās vielas vai starpproduktus.

8. Visi inženiertehniskie pakalpojumi (piem., tvaiks, gāzes, saspiests gaiss, apkure, ventilācija un gaisa kondicionēšana), kas ietekmē produkta kvalitāti, ir kvalificēti un monitorēti. Ja attiecībā uz šādiem inženiertehniskiem pakalpojumiem tiek pārsniegti noteiktie ierobežojumi, tiek veikti pasākumi. Ir pieejami šo inženiertehnisko pakalpojumu sistēmu rasējumi.

9. Attiecīgā gadījumā nodrošina piemērotas ventilācijas, gaisa filtrācijas un izplūdes sistēmas. Šīs sistēmas projektē un izgatavo tā, lai līdz minimumam samazinātu kontaminācijas un šķērskontaminācijas risku, un tajās atbilstoši ražošanas stadijai iekļauj gaisa spiediena, mikroorganismu, attiecīgā gadījumā putekļu, mitruma un temperatūras kontrolei paredzētu aprīkojumu. Kontaminācijas un šķērskontaminācijas risku samazināšanai līdz minimumam īpašu uzmanību pievērš zonās, kurās aktīvās vielas ir atklātas videi.

10. Ja gaisu recirkulē uz ražošanas zonām, veic attiecīgus pasākumus, kas kontrolētu kontaminācijas un šķērskontaminācijas risku.

11. Stacionārus cauruļvadus pienācīgi identificē ar atsevišķu līniju identifikāciju, ar dokumentāciju, datorkontroles sistēmām vai ar alternatīviem līdzekļiem.

12. Novadkanāliem jābūt attiecīga izmēra un attiecīgā gadījumā aprīkotiem ar gaisa pārtraucēju vai ar piemērotu ierīci, kas novērš atpakaļplūdi.

13. Visās zonās nodrošina pienācīgu apgaismojumu, kas atvieglo tīrīšanu, uzturēšanu un pareizu darbību.

14. No ēku un to tuvākās apkārtnes un no tiem nākušiem notekūdeņiem, neizmantojamiem atlikumiem un citiem atkritumiem atbrīvojas droši, laikus un sanitārā veidā. Atkritumiem paredzētās tvertnes un cauruļvadi ir skaidri marķēti.

15. Katrai ražotnei sagatavo pamatlietu, kur kopsavilkumā ir aprakstītas ražotnes telpas, ražotnē veiktās darbības un ieviestā kvalitātes sistēma. Ražotnes pamatlieta atbilst veidnei, kas ir sniegta Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi VI pielikumā.

14. pants

Ūdens

1. Aktīvo vielu ražošanā izmantotais ūdens ir paredzētajam izmantojumam piemērots.

2. Aktīvo vielu ražošanā izmantotais ūdens atbilst vismaz dzeramā ūdens kvalitātei, ja vien nav pamatots citādi.

3. Ja aktīvās vielas kvalitātes nodrošināšanai ar dzeramā ūdens kvalitāti nepietiek un ir vajadzīga stingrāka ūdens kvalitātes specifikācija, izveido attiecīgas specifikācijas, kas attiecas uz fizikālām, ķīmiskām un mikrobioloģiskām pazīmēm, nevēlamiem organismiem un endotoksīniem.

4. Ja aktīvo vielu ražošanā izmantoto ūdeni ražotājs pārstrādā, lai panāktu noteiktu kvalitāti, ūdenim piemēroto procesu validē, monitorē un nosaka tādas rīcības robežvērtības, lai būtu nodrošināta ūdens kvalitāte.

5. Ūdeni, ko sterilu veterināro zāļu ražošanai paredzētas nesterilas aktīvās vielas ražošanā izmanto galīgajos izolācijas un attīrīšanas posmos, monitorē un kontrolē, lai noteiktu kopējo mikroorganismu skaitu, nevēlamos organismus un endotoksīnus.

15. pants

Ierobežošana

1. Ja vien nav iedibinātas un netiek uzturētas validētas dezaktivācijas un tīrīšanas procedūras, ar infekciozas dabas vai farmakoloģiski ļoti aktīviem vai toksiskiem materiāliem jārīkojas, izmantojot īpaši paredzētas ražošanas zonas.

2. Noteic un īsteno attiecīgus pasākumus, kas novērš šķērskontamināciju, ko cita starpā rada personāla pārvietošanās vai materiālu pārvietošana no vienas zonas uz citu.

3. Aktīvo vielu ražošanas telpās nenotiek tādu ļoti toksisku nefarmaceitisku materiālu kā biocīdu un augu aizsardzības līdzekļu ražošana (arī to svēršana, malšana vai iepakošana ne).

4. Darbības ar ļoti toksiskiem nefarmaceitiskiem materiāliem un to glabāšana notiek atsevišķi no attiecīgajiem procesiem ar aktīvajām vielām.

5. Lai noteiktu, cik nepieciešams ir ražošanas zonas izmantot vairāku aktīvo vielu ražošanai un kādā apjomā tas drīkst notikt, un lai mazinātu kontaminācijas risku, izmanto visaptverošu un rezultatīvu kvalitātes sistēmu, kurā ir ietvertas gan pienācīgas kvalitātes kontroles, gan kvalitātes riska pārvaldība.

16. pants

Higiēna un uzturēšana

1. Iedibina rakstiskas procedūras, ar kurām nosaka atbildību par higiēnu un apraksta tīrīšanas grafikus, metodes, aprīkojumu un materiālus, kas jāizmanto ēku un telpu tīrīšanā.

2. Piemērotu rodenticīdu, insekticīdu, fungicīdu, fumigatoru, tīrīšanas un dezinfekcijas līdzekļu izmantošanai iedibina tādas rakstiskas procedūras, kas novērstu aprīkojuma, izejvielu, iepakojuma vai marķējuma materiālu, aktīvo vielu vai to starpproduktu kontaminmāciju.

V NODAĻA

APRĪKOJUMS

17. pants

Projekts un konstrukcija

1. Aktīvo vielu vai to starpproduktu ražošanas aprīkojums atbilst šādiem nosacījumiem:

a) tas ir attiecīgi projektēts un attiecīga lieluma, atrodas piemērotā vietā un ir kvalificēts paredzētajai izmantošanai;

b) tas ir notīrīts, attiecīgā gadījumā dezinficēts un tiek uzturēts;

c) tas ir konstruēts tā, lai saskares virsmas nemainītu produktu kvalitāti ārpus aktīvajai vielai izveidotās specifikācijas;

d) tas tiek izmantots kvalificētajā ekspluatācijas diapazonā.

2. Svarīgāko aprīkojumu un pastāvīgi uzstādītas pārstrādes līnijas, kurus izmanto aktīvo vielu vai to starpproduktu ražošanā, attiecīgi identificē.

3. Ar aktīvajām vielām vai to starpproduktiem nedrīkst saskarties tādas ražošanas operācijās izmantoto iekārtu darbināšanai vajadzīgas vielas kā smērvielas, karsēšanas vai dzesēšanas šķidrumi. Atkāpes no šīs prasības izvērtē, lai pārbaudītu, vai netiek kaitīgi ietekmēts aktīvo vielu vai to starpproduktu mērķderīgums. Kur vien iespējams, ražošanas operāciju aprīkojumu darbina, izmantojot pārtikas smērvielas un eļļas.

4. Izmantotais aprīkojums attiecīgā gadījumā ir slēgts vai norobežots. Izmantojot vaļēju aprīkojumu vai to atverot, veic attiecīgus piesardzības pasākumus, lai kontaminācijas risku samazinātu līdz minimumam.

5. Ražotājs gādā, lai ražošanas operācijās izmantotā aprīkojuma un tādu kritisku iekārtu kā instrumentu un inženiertehnisko pakalpojumu sistēmu rasējumi vienmēr glabājas atjaunināti.

18. pants

Uzturēšana un tīrīšana

1. Ražotāji iedibina:

a) ražošanas operācijās izmantotā aprīkojuma uzturēšanas grafikus un procedūras, arī šo pienākumu sadalījumu;

b) rakstiskas procedūras iekārtu tīrīšanai un vēlākai nodošanai izmantošanai aktīvo vielu un to starpproduktu ražošanā.

2. Tīrīšanas procedūras ir pietiekami detalizētas, lai katra veida aprīkojumu būtu iespējams reproducējami un sekmīgi iztīrīt, un tajās ir aprakstīti šādi elementi:

a) aprīkojuma tīrīšanas pienākumu sadalījums;

b) tīrīšanas grafiki, attiecīgā gadījumā arī dezinfekcijas grafiki;

c) metodes un materiāli, arī aprīkojuma tīrīšanai izmantoto tīrīšanas līdzekļu atšķaidījums;

d) katra aprīkojuma priekšmeta demontāžas un atkārtotas montāžas instrukcijas, ar kuru palīdzību attiecīgā gadījumā nodrošināt rūpīgu tīrīšanu;

e) norādījumi par sērijas agrākās identifikācijas noņemšanu vai dzēšanu;

f) norādījumi par tīra aprīkojuma pirmslietošanas aizsargāšanu pret kontaminmāciju;

g) aprīkojuma tīrības pārbaude tieši pirms lietošanas, ja tas praktiski iespējams;

h) attiecīgā gadījumā – maksimālais laiks no apstrādes pabeigšanas līdz aprīkojuma tīrīšanai.

3. Aprīkojumu un piederumus tīra, glabā un vajadzības gadījumā dezinficē vai sterilizē, lai novērstu tāda materiāla kontamināciju vai pārnešanu, kas mainītu aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti, pārsniedzot izveidotās aktīvo vielu vai to starpproduktu specifikācijas.

4. Aprīkojumu, kas ir paredzēts secīgu vienas un tās pašas aktīvās vielas vai tās starpprodukta sēriju nepārtrauktai vai kampaņveida ražošanai, tīra ar attiecīgiem intervāliem, lai novērstu kontaminantu veidošanos un pārnesi.

5. Aprīkojumu, kas nav paredzēts vienas un tās pašas aktīvās vielas vai tās starpprodukta secīgu sēriju nepārtrauktai vai kampaņveida ražošanai, tīra laikā starp atšķirīgu materiālu ražošanu, lai novērstu šķērskontamināciju.

6. Nosaka atlieku pieņemšanas un tīrīšanas procedūru un tīrīšanas līdzekļu izraudzīšanās kritērijus, un dokumentē to izraudzīšanās pamatojumu.

7. Aprīkojumu identificē pēc satura un tīrības statusa.

19. pants

Kalibrēšana

1. Dalībvalstis nodrošina, ka tiek izpildītas šādas prasības:

a) aktīvo vielu un to starpproduktu kvalitātes nodrošināšanā kritisku kontroles, svēršanas, mērīšanas, monitoringa un testēšanas aprīkojumu saskaņā ar rakstiskām procedūrām un pēc noteikta grafika kalibrē;

b) aprīkojumu kalibrē ar standartiem, kas ir droši izsekojami līdz sertificētiem standartiem, ja tādi ir;

c) par b) apakšpunktā minēto kalibrēšanu glabā protokolus;

d) tāda aprīkojuma, kas kritisks aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitātei, kalibrēšanas statuss ir zināms un par to var pārliecināties;

e) neizmanto instrumentus, kas neatbilst kalibrēšanas kritērijiem.

2. Kritiska aprīkojuma novirzes no sertificētiem kalibrēšanas standartiem izmeklē tā, lai varētu noteikt potenciālo ietekmi uz to aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti, kas ar attiecīgo aprīkojumu ir saražoti kopš pēdējās sekmīgās kalibrācijas.

20. pants

Datorizētas sistēmas

1. Ar aktīvo vielu labo ražošanas praksi saistītas datorizētas sistēmas validē, ņemot vērā datorizētās sistēmas daudzveidību, sarežģītību un kritiskumu.

2. Pienācīga iekārtu kvalificēšana un ekspluatācijas kvalificēšana pierāda datortehnikas un programmatūras piemērotību uzticēto uzdevumu veikšanai.

3. Kvalificēta komerciāli pieejama programmatūra nav jātestē tādā pašā līmenī kā programmatūra, kas nav komerciāli pieejama. Ja ir pieejama attiecīga dokumentācija, esošas datorizētas sistēmas, kas uzstādīšanas brīdī nav bijušas validētas, validē retrospektīvi.

4. Datorizētām sistēmām ir kontrole, kas novērš neatļautu piekļuvi, datu izmaiņas un to izlaidumus. Visas datu izmaiņas protokolē un audita pierakstos pārbauda.

5. Ir pieejamas rakstiskas datorizētu sistēmu ekspluatācijas un uzturēšanas procedūras.

6. Ja kritiskus datus ievada manuāli, otrs operators vai pati sistēma ieraksta precizitāti pārbauda vēlreiz.

7. Protokolē un izmeklē incidentus, kas saistīti ar datorizētām sistēmām, kuras potenciāli ietekmē aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti vai protokolu vai testu rezultātu uzticamību.

8. Datorizētās sistēmās izmaiņas ievieš saskaņā ar izmaiņu kontroles procedūru un attiecīgā gadījumā oficiāli apstiprina, dokumentē un testē. Glabā visu datorizētās sistēmas izmaiņu, arī datortehnikas, programmatūras un visu citu sistēmas kritisko sastāvdaļu pārveidojumu un uzlabojumu protokolus. Šie protokoli pierāda, ka datorizētā sistēma tiek uzturēta validētā stāvoklī.

9. Ir ieviesta rezerves sistēma, kas novērš datorizētas sistēmas bojājumus vai atteices, kuru dēļ protokoli un uzskaite neatgūstami iet zudumā.

10. Visām datorizētajām sistēmām nodrošina datu aizsardzību.

11. Papildus datorizētajai sistēmai datus drīkst fiksēt ar citiem līdzekļiem.

VI NODAĻA

DOKUMENTĀCIJA

21. pants

Dokumentācijas sistēma

1. Izveido un uztur kvalitātes vadības sistēmas mērķu sasniegšanai piemērotu dokumentācijas sistēmu.

2. Dokumentācijas sistēma vispusīgi aptver ar aktīvo vielu un to starpproduktu ražošanu saistītās instrukcijas un specifikācijas un citus dokumentus, kas attiecas uz kvalitātes vadības sistēmu, un sistēma nodrošina to darbību protokolēšanu, kas tieši vai netieši spēj ietekmēt aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti. Dokumentācijas sistēmā ir konkretizēts visu dokumentu vai protokolu glabāšanas laiks.

3. Katras sērijas ražošanas, kontroles un izplatīšanas protokolus glabā vēl vismaz vienu gadu pēc sērijas derīguma termiņa.

4. Atkāpjoties no 3. punkta, protokolus par aktīvajām vielām, kam ir atkārtotas testēšanas datums, glabā vēl vismaz trīs gadus pēc sērijas galīgās izplatīšanas.

5. Dokumentu saturs ir nepārprotams un glabājas atjaunināts.

6. Dokumentāciju var glabāt dažādos veidos, un šīs nodaļas prasības piemēro neatkarīgi no veida. Ja izmanto elektroniskus, fotogrāfiskus datu nesējus, videoierakstus vai citas datu apstrādes sistēmas, attiecīgās sistēmas vispirms validē, lai būtu droši, ka šādas sistēmas ir piemērotas pienācīgai datu glabāšanai vajadzīgajā glabāšanas laikā.

7. Ja specifikācijas, instrukcijas, procedūru aprakstu vai protokolus saglabā ar tādām samazināšanas metodēm kā mikrofilmēšana vai elektroniski ieraksti, piemērots izguves aprīkojums un papīra kopiju izgatavošanas līdzekļi ir gatavībā pieejami.

8. Uzņēmumā, kurā ir notikušas dokumentos un protokolos aprakstītās darbības, minētie dokumenti un protokoli glabāšanas laikā ir viegli pieejami.

9. Elektroniskie paraksti uz dokumentiem un protokolos ir autentificēti un droši.

22. pants

Specifikācijas

1. Izveido un noteic šādu elementu specifikācijas:

a) Izejvielas;

b) Starpprodukti;

c) aktīvās vielas;

d) marķējuma un iepakojuma materiāli.

2. Specifikācijas izveido visiem citiem materiāliem, ko izmanto aktīvo vielu un to starpproduktu ražošanā un kas varētu kritiski ietekmēt aktīvo vielu un to starpproduktu kvalitāti.

3. Iedibina un dokumentē procesa iekšējo kontroļu pieņemšanas kritērijus.

23. pants

Aprīkojuma tīrīšanas, apkopes un izmantošanas protokoli

1. Par svarīgākā aprīkojuma izmantošanu, tīrīšanu, dezinficēšanu un sterilizēšanu un uzturēšanu glabā protokolus. Protokolos ietilpst:

a) datums un attiecīgā gadījumā laiks;

b) produkta nosaukums un katras ar aprīkojumu apstrādātās sērijas numurs;

c) tīrīšanu un apkopi veikusī persona.

2. Ja vien sēriju secību var izsekot, attiecībā uz aprīkojumu, kas paredzēts tikai vienas aktīvās vielas vai tās starpprodukta ražošanai, protokoli par atsevišķiem aprīkojuma elementiem nav vajadzīgi.

3. Svarīgākā aprīkojuma izmantošanas, tīrīšanas, dezinficēšanas vai sterilizācijas un uzturēšanas protokoli var vai nu ietilpt sērijas protokolā, vai glabāties atsevišķi.

24. pants

Izejvielu, starpproduktu un aktīvo vielu marķējuma un iepakojuma materiālu protokoli

1. Glabā attiecīgus protokolus, pēc kuriem var izsekot visu sērijas vēsturi.

2. Par katru ražošanā izmantoto materiālu piegādi, arī par izejvielu, starpproduktu un marķējuma un iepakojuma materiālu piegādēm, glabā saņemšanas un sērijas pārstrādes protokolu. Protokolos ietilpst:

a) piegādātā materiāla ražotāja nosaukums;

b) katras piegādāto izejvielu, starpproduktu vai aktīvo vielu marķējuma un iepakojuma materiālu sērijas identitāte un daudzums;

c) piegādātāja nosaukums;

d) piegādātāja identifikācijas numurs;

e) saņemšanas brīdī piešķirtais identifikācijas numurs un saņemšanas datums;

f) visu veikto testu vai pārbaužu rezultāti un to slēdzieni;

g) pieraksti, kuros ir izsekota materiālu izmantošana;

h) dokumentācija par to, kā ir pārbaudīta un pārskatīta aktīvās vielas marķējuma un iepakojuma materiālu atbilstība izveidotajām specifikācijām;

i) galīgais lēmums par noraidītām izejvielām, starpproduktiem vai aktīvo vielu marķējuma un iepakojuma materiāliem.

3. Salīdzināšanai ar izlaisto marķējumu glabā marķējuma paraugu.

25. pants

Ražošanas pamatinstrukcijas

1. Ražošanas pamatinstrukcijas par katru aktīvo vielu un tās starpproduktu sagatavo, datē un paraksta viena persona, un neatkarīgi pārbauda, datē un paraksta kāda persona kvalitātes nodaļā.

2. Šā panta 1. punktā minētajās ražošanas pamatinstrukcijās ir šādi elementi:

a) ražojamās aktīvās vielas vai tās starpprodukta nosaukums un attiecīgā gadījumā identifikācijas dokumenta atsauces kods;

b) pilnīgs tādu izejvielu un starpproduktu saraksts, kas apzīmēti ar pietiekami specifiskiem nosaukumiem vai kodiem, lai varētu atpazīt jebkādas īpašas kvalitātes īpatnības;

c) precīza deklarācija par katras izmantošanai paredzētās izejvielas vai starpprodukta daudzumu vai proporciju, arī mērvienība. Ja daudzums nav noteikts, iekļauj katras sērijas lieluma vai ražošanas intensitātes aprēķinu. Atspoguļo pamatotas izmantoto izejvielu vai starpproduktu daudzuma variācijas;

d) ražošanas vieta un galvenais izmantotais ražošanas aprīkojums;

e) detalizētas ražošanas instrukcijas, arī:

— kāda secība jāievēro,

— kādi procesa parametru diapazoni jāizmanto,

— attiecīgā gadījumā paraugu ņemšanas instrukcijas un procesa iekšējās kontroles un to pieņemšanas kritēriji,

— attiecīgā gadījumā – atsevišķo apstrādes posmu pabeigšanas un kopējā procesa termiņi,

— attiecīgā apstrādes posmā vai laikā gaidāmie produkcijas apjoma diapazoni,

— attiecīgā gadījumā – īpašas piezīmes un piesardzības pasākumi, kas jāievēro, vai savstarpējas atsauces uz tiem,

— aktīvās vielas vai tās starpprodukta glabāšanas instrukcijas, kuru uzdevums ir nodrošināt tās lietošanas derīgumu, attiecīgā gadījumā arī par marķējuma un iepakojuma materiāliem, un īpaši glabāšanas nosacījumi ar termiņiem.

26. pants

Sērijas ražošanas un kontroles protokols

1. Par katru aktīvo vielu un tās starpproduktu sagatavo sērijas ražošanas protokolu. Tādā sērijas ražošanas protokolā:

a) par katru sēriju pilnā mērā ietver 2. punktā minēto informāciju;

b) pirms protokolu izlaiž, to pārbauda, nodrošinot, ka tam ir pareizā redakcija un ka tas salasāmi un precīzi atveido attiecīgo ražošanas pamatinstrukciju;

c) ja sērijas ražošanas protokols ir sagatavots, izmantojot atsevišķu ražošanas pamatinstrukciju daļu, šis protokols atsaucas uz izmantoto ražošanas pamatinstrukciju;

d) ir numerācija ar unikālu sērijas vai identifikācijas numuru un datums un paraksts izlaides brīdī. Nepārtrauktā ražošanā līdz galīgā numura piešķiršanai par unikālo identifikatoru var kalpot produkta kods kopā ar datumu un laiku.

2. Sērijas ražošanas un kontroles protokolā ietilpst:

a) ražošanas un kontroles datums un attiecīgā gadījumā laiks;

b) galvenā izmantotā aprīkojuma (piem,. reaktori, žāvētāji, dzirnavas u. tml.) identifikācija;

c) īpaša katras sērijas identifikācija, arī izejvielu, starpproduktu vai visu ražošanā izmantoto pārstrādāto materiālu masa, mērījumi un sērijas numurs;

d) kritisku procesa parametru sakarā protokolētie rezultāti;

e) veiktā paraugu ņemšana;

f) katra kritiskā operācijas posma veicējas personas un tiešās pārraudzītājas vai kontrolētājas personas paraksts;

g) procesa iekšējo testu un laboratorisko testu rezultāti;

h) produkcijas apjoms attiecīgā posmā vai laikā;

i) aktīvās vielas vai tās starpprodukta iepakojuma un marķējuma apraksts;

j) reprezentatīva aktīvās vielas vai tās starpprodukta etiķete, ja to dara komerciāli pieejamu;

k) visas atkāpes no procedūrām un instrukcijām vai jebkāds neparasts atgadījums, kas varētu ietekmēt aktīvās vielas ražošanu vai testēšanu, izvērtēšanu, (attiecīgā gadījumā) veikto izmeklēšanu vai atsauci uz pierakstiem par šo izmeklēšanu, ja tos glabā atsevišķi;

l) izlaides testa rezultāti.

3. Iedibina un ievēro rakstiskas procedūras, kurās izmeklē kritiskas novirzes no procedūrām un instrukcijām vai jebkādus neparastus atgadījumus, kas spētu ietekmēt aktīvās vielas ražošanu vai testēšanu vai aktīvās vielas vai tās starpprodukta sērijas neatbilstību specifikācijām. Izmeklēšanu attiecina arī uz citām sērijām, kam bijusi iespējama saistība ar šo novirzi no specifikācijām vai neatbilstību tām.

27. pants

Laboratoriskās kontroles protokoli

1. Par katru aktīvo vielu sagatavo laboratoriskās kontroles protokolus. Tādos laboratoriskās kontroles protokolos iekļauj pilnīgus datus, kas iegūti visos testos, kuri veikti, lai nodrošinātu atbilstību izveidotajām specifikācijām un iedibinātajiem standartiem, arī pārbaudēs un testanalīzēs, konkrētāk, šādus elementus:

a) testēšanai saņemto paraugu apraksts, arī materiāla nosaukums vai avots, sērijas numurs vai cits atšķirības kods, paraugu ņemšanas datums un attiecīgā gadījumā daudzums un datums, kurā paraugs saņemts testēšanai;

b) katras izmantotās testēšanas metodes apraksts vai atsauce uz to;

c) katrā testā (atbilstoši metodes aprakstam) izmantotā parauga masas vai mēra deklarācija, dati par standartvielu, reaģentu un standartšķīdumu sagatavošanu un testēšanu vai mijnorādes uz tiem;

d) pilnīgs visu katrā testā iegūto neapstrādāto datu protokols, turklāt laboratorijas instrumentu grafiki, diagrammas un spektri, kas ir pienācīgi identificēti, norādot konkrēto materiālu un testēto sēriju;

e) visu testa sakarā veikto aprēķinu protokols, arī, piemēram, mērvienības, pārrēķina koeficienti un ekvivalences koeficienti;

f) testēšanas rezultātu deklarācija un to salīdzinājums ar iedibinātajiem pieņemšanas kritērijiem;

g) katra testa veicējas personas paraksts un testu izpildes datumi;

h) datums un otras personas paraksts, kas apliecina, ka oriģinālo protokolu precizitāte, pilnīgums un atbilstība iedibinātajiem standartiem ir pārbaudīti.

2. Laboratoriskās kontroles protokolos iekļauj arī pilnīgus protokolus, kas atspoguļo:

a) visas modifikācijas, kas bijušas kādai iedibinātai analītiskai metodei;

b) laboratorijas instrumentu, aparatūras, mērinstrumentu un ierakstīšanas ierīču regulāru kalibrēšanu;

c) visus aktīvajām vielām veiktos stabilitātes testus;

d) ārpusspecifikācijas rezultātu izmeklēšanu.

28. pants

Sērijas ražošanas un laboratoriskās kontroles protokolu pārbaude

1. Lai pirms sērijas izlaides būtu droši, ka aktīvā viela vai tās starpprodukts atbilst izveidotajām specifikācijām, 26. pantā minētā sērijas ražošanas protokola un 27. pantā minētā laboratoriskās kontroles protokola pārbaudei un apstiprināšanai iedibina un ievēro rakstiskas procedūras.

2. Ievērojot kvalitātes nodaļas apstiprinātas procedūras, ražošanas kontroles un laboratoriskās kontroles protokolus par nekritiskiem procesa posmiem drīkst pārbaudīt kvalificēts ražošanas personāls vai citas nodaļas.

3. Sērijas protokola pārbaudē pirms sērijas izlaides tiek pārlūkotas visas novirzes, izmeklēšanas un ziņojumi par ārpusspecifikācijas rezultātiem.

4. Atbildību par starpproduktu izlaidi un attiecīgās pilnvaras, izņemot starpproduktus, ko nosūta ārpus ražotāja kontroles, kvalitātes nodaļa var deleģēt ražošanas nodaļai.

VII NODAĻA

MATERIĀLU PĀRVALDĪBA

29. pants

Rīkošanās ar materiāliem

1. Darbības ar materiāliem, arī aspektos, kas saistīti ar to saņemšanu, identifikāciju, karantīnu, glabāšanu, rīkošanos ar tiem, paraugu ņemšanu, testēšanu un apstiprināšanu vai noraidīšanu, veic saskaņā ar rakstiskām procedūrām vai instrukcijām un attiecīgi protokolē.

2. Aktīvās vielas ražošanā izmantoto materiālu piegādātājus apstiprina kvalitātes nodaļa, vispirms pārbaudot to piemērotību. Kritisku materiālu gadījumā piegādātāji ir jākvalificē. Uzraudzības līmenis ir samērā ar atsevišķo materiālu radītajiem riskiem.

3. Visus materiālus iepērk saskaņā ar attiecīgo specifikāciju.

4. Ja kritiskā materiāla piegādātājs nav minētā materiāla ražotājs, starpprodukta vai aktīvās vielas ražotājam ir zināms minētā ražotāja nosaukums un adrese.

5. Kritiski svarīgo izejvielu piegādes avota izmaiņas traktē saskaņā ar XIII nodaļu.

30. pants

Ienākošo materiālu saņemšana un karantinēšana

1. Katru materiālu tvertni vai tvertņu grupu saņemot, vizuāli pārbauda marķējuma pareizību, arī to, vai tad, ja piegādātāja izmantotais nosaukums atšķiras no ražotāja izmantotā nosaukuma, tie savstarpēji atbilst.

2. Tvertņu bojājumus un citas problēmas (piem., pierādījumus par manipulācijām ar plombām vai pierādījumus, ka iepakojums nav neskarts), kas spēj nelabvēlīgi ietekmēt materiāla kvalitāti, izmeklē.

3. Kad ienākošie materiāli saņemti, tos fiziski vai administratīvi tūlīt karantinē, līdz ir pārbaudīta to atbilstība attiecīgajām specifikācijām un atbildīgā persona ir atļāvusi tos izlaist.

4. Pirms ienākošos materiālus maisīt ar esošajiem krājumiem (piem., ar šķīdinātājiem vai ar krājumiem silosos), tos atzīst par pareiziem, attiecīgā gadījumā testē un izlaiž. Ir jābūt procedūrām, kas nepieļautu, ka kļūdas dēļ materiāli nonāk esošajos krājumos.

5. Ja ar nespecializētiem tankkuģiem veic beztaras piegādes, nodrošina, ka tankkuģī nerodas šķērskontaminācija. Šādu nodrošinājumu var sniegt viens vai vairāki šādi elementi:

— tīrīšanas sertifikāts,

— piemaisījumu mikrolīmeņa testēšana,

— piegādātāja audits.

6. Lielas glabāšanas tvertnes un to kolektorus, uzpildes un izlaides līnijas attiecīgi apzīmē.

7. Katrai ienākošu materiālu tvertnei vai to grupai piešķir atsevišķu kodu, sērijas vai saņemšanas numuru, ar ko to identificē. Šo numuru izmanto katras sērijas izvietošanas protokolā.

8. Ieviesta sistēma identificē katras sērijas statusu saņemšanas un karantīnas laikā.

31. pants

Ienākošo materiālu testēšana

1. Katras ienākošā materiāla sērijas identitāti verificē vismaz vienā testā. Ja ražotājs ir ieviesis piegādātāju izvērtēšanas sistēmu, testēšanas vietā drīkst izmantot piegādātāja analīzes sertifikātu.

2. Piegādātāja apstiprināšanā ietilpst izvērtēšana, kurā tiek gūti pietiekami pierādījumi (piem., atbilstības vēsture), ka ražotājs konsekventi nodrošina attiecīgajām specifikācijām atbilstošus materiālus.

3. Pirms samazina ienākoša materiāla iekšējo testēšanu, pilnu analīzi veic vismaz trim šā materiāla sērijām. Minēto pilno analīzi veic attiecīgos intervālos un salīdzina ar piegādātāja analīzes sertifikātiem.

4. Analīžu sertifikātu uzticamību regulāri kontrolē.

5. Atkāpjoties no 1. punkta, apstrādes palīglīdzekļi, bīstamas vai ļoti toksiskas izejvielas, citi īpaši materiāli vai materiāli, kas pārvietoti uz citu ražotāja kontrolē esošu vienību, nav jātestē, ja ir saņemts piegādātāja analīzes sertifikāts, kas apliecina, ka minētie materiāli atbilst izveidotajām specifikācijām. Šo materiālu identitāti noteikt palīdz tvertņu, etiķešu un sērijas numuru uzskaites vizuāla pārbaude. Ja minētie materiāli ražotnē netiek testēti, to pamato un dokumentē.

32. pants

Ienākošo materiālu paraugu ņemšana

1. Par paraugu ņemšanu atbildīgos darbiniekus apmāca par paraugu ņemšanas paņēmieniem un aprīkojumu, par šķērskontaminācijas riskiem, par piesardzības pasākumiem, kas jāveic attiecībā uz nestabilām vai sterilām vielām, par vajadzību jebkādus neparedzētus vai neparastus apstākļus protokolēt un par citiem aspektiem, kas attiecas uz paraugu ņemšanas procedūru īstenošanu.

2. Paraugi ir reprezentatīvi attiecībā uz materiāla sēriju, no kuras tie ņemti. Paraugus ņem saskaņā ar procedūru aprakstiem, kur aprakstīti vismaz šādi elementi:

a) no cik tvertnēm paraugi jāņem;

b) no kuras tvertnes daļas paraugs jāņem;

c) cik liels paraugs no katras tvertnes jāņem.

3. No cik tvertnēm paraugi jāņem un paraugu lielumu nosaka, balstoties uz paraugu ņemšanas plānu, kurā ņemti vērā šādi aspekti:

a) ienākošā materiāla kritiskums;

b) materiāla mainība;

c) piegādātāja atbilstības vēsture;

d) analīzei nepieciešamais parauga daudzums.

4. Paraugus ņem noteiktās vietās un saskaņā ar procedūrām, kas paredzētas, lai novērstu materiāla, no kā ņemts paraugs, un citu materiālu kontamināciju.

5. Tvertnes, no kurām ņem paraugus, rūpīgi atver un pēc tam no jauna aizver. Tās marķē, lai norādītu, ka ir ņemts paraugs.

6. Uz paraugu traukiem jābūt etiķetei, kurā norādīts saturs, sērijas numurs, paraugu ņemšanas datums un tvertnes, no kurām ņemti paraugi.

33. pants

Materiālu atkārtota izvērtēšana

Visus materiālus attiecīgi (piem., pēc ilgstošas glabāšanas vai atrašanās karstumā vai mitrumā) izvērtē atkārtoti, lai noteiktu to piemērotību lietošanai.

VIII NODAĻA

RAŽOŠANA UN PROCESA IEKŠĒJĀS KONTROLES

34. pants

Ražošanas darbības

1. Aktīvo vielu vai to starpproduktu ražošanas izejvielas sver vai mēra piemērotos apstākļos, kas neietekmē to derīgumu lietošanai.

2. Svariem un mērierīcēm jābūt ar atbilstošu diapazonu un precizitāti, kuras nodrošinātu svēršanas darbību precizitāti.

3. Ja materiālu vēlākai izmantošanai ražošanas darbībās sadala, tvertnei, kurā materiāls nonāk, jābūt piemērotai un apzīmētai tā, lai būtu pieejama šāda informācija:

a) materiāla nosaukums vai pozīcijas kods;

b) saņemšanas vai kontroles numurs;

c) materiāla masa vai mērvienību skaits jaunajā tvertnē;

d) attiecīgā gadījumā atkārtotas izvērtēšanas vai atkārtotas testēšanas datums.

4. Pārbauda vai līdzvērtīgā veidā kontrolē kritiskās darbības, arī kritiskās svēršanas, mērīšanas vai sadalīšanas darbības. Pirms lietošanas ražotājs ir gādājis, lai ražošanas personāls verificē, vai materiāli ir tie, kas norādīti plānotās aktīvās vielas vai tās starpprodukta sērijas protokolā.

5. Noteiktos ražošanas procesa posmos faktisko produkcijas apjomu salīdzina ar plānoto produkcijas apjomu. Plānoto produkcijas apjomu ar attiecīgiem diapazoniem nosaka, balstoties uz agrākiem laboratorijas, eksperimentālās skalas vai ražošanas datiem. Produkcijas apjoma novirzes, kas ir saistītas ar kritiskajiem procesa posmiem, tiek pētītas, lai noteiktu to ietekmi vai iespējamo ietekmi uz skarto sēriju iznākuma kvalitāti.

6. Visas produkcijas apjoma novirzes dokumentē un paskaidro. Visas kritiskās novirzes izmeklē.

7. Galvenajos aprīkojuma mezglos vai nu uz atsevišķām iekārtu vienībām, vai ar attiecīgu dokumentāciju, datorvadības sistēmām vai alternatīviem līdzekļiem norāda apstrādes statusu.

8. Materiālus, kas paredzēti atkārtotai apstrādei vai brāķa pārstrādei, pienācīgi kontrolē, lai novērstu neatļautu izmantošanu.

35. pants

Termiņi

Ja ražošanas pamatinstrukcijās ir noteikti termiņi, šos termiņus ievēro, lai nodrošinātu aktīvo vielu un to starpproduktu kvalitāti. Novirzes no termiņiem dokumentē un izvērtē.

36. pants

Procesa iekšējās kontroles un procesā notiekoša paraugu ņemšana

1. Iedibina rakstiskas procedūras, saskaņā ar kurām monitorē un kontrolē tādu apstrādes posmu izpildi, kas ir aktīvo vielu un to starpproduktu kvalitātes mainības cēlonis. Procesa iekšējās kontroles un to pieņemšanas kritērijus nosaka, balstoties uz tā izstrādes posmā iegūto informāciju vai uz vēsturiskiem datiem.

2. Pieņemamības kritēriji un testēšanas veids un apjoms var būt atkarīgi no:

a) ražotā starpprodukta vai aktīvās vielas dabas;

b) veiktās reakcijas vai procesa posma;

c) tā, cik lielā mērā aktīvās vielas vai tās starpprodukta kvalitātes mainības cēlonis ir process.

3. Lietderīgas var būt mazāk stingras procesa iekšējās kontroles agrīnos apstrādes posmos, savukārt vēlākos apstrādes posmos (piem., izolācijas un attīrīšanas posmā) – stingrākas.

4. Kritiskās procesa iekšējās kontroles un kritisko procesu monitoringu, arī kontroles punktus un metodes, fiksē rakstiski un tos apstiprina kvalitātes nodaļa.

5. Procesa iekšējās kontroles drīkst veikt kvalificēti ražošanas nodaļas darbinieki. Kvalitātes nodaļas noteiktās robežās procesu drīkst pielāgot bez iepriekšēja kvalitātes nodaļas apstiprinājuma. Visi testi un rezultāti ir pilnīgi dokumentēti sērijas protokolā.

6. Procedūru aprakstos apraksta procesa iekšējo materiālu, starpproduktu un aktīvo vielu paraugu ņemšanas metodes. Šīs procedūras ir izstrādātas tā, lai novērstu parauga materiāla un citu starpproduktu vai aktīvo vielu kontamināciju. Iedibina procedūras, kas nodrošina ievākto paraugu integritāti.

7. Ārpusspecifikācijas rezultātus izmeklē.

8. Atkāpjoties no 7. punkta, ārpusspecifikācijas rezultātu izmeklēšanā neizmeklē procesa iekšējos testus, ko veic procesa monitorēšanas vai koriģēšanas vajadzībām.

37. pants

Starpproduktu vai aktīvo vielu sēriju apvienošana

1. Ar citām sērijām nedrīkst apvienot ārpusspecifikācijas sērijas, lai panāktu atbilstību specifikācijām.

2. Katra apvienojumam pievienotā sērija:

a) ir saražota vispāratzītā procesā un

b) pirms apvienošanas ir individuāli testēta un atzīta par atbilstošu attiecīgajām specifikācijām.

3. Pieņemamas apvienošanas darbības ir šādas:

a) mazu sēriju apvienošana, kurā palielina sērijas lielumu;

b) tādu mazu tā paša starpprodukta vai aktīvās vielas sēriju pārpalikumu (piem., relatīvi mazu atsevišķa materiāla daudzumu) apvienošana, kurā veido vienu sēriju.

4. Apvienošanas procesus pienācīgi kontrolē un dokumentē, un attiecīgā gadījumā testē apvienotās sērijas atbilstību izveidotajām specifikācijām.

5. Apvienotas sērijas apvienošanas procesa protokols nodrošina izsekojamību līdz atsevišķajām sērijām apvienojuma sastāvā.

6. Ja aktīvās vielas fizikālās īpašības ir kritiskas (kā tas ir, piem., ar lietošanai cietās orālās devās vai suspensijās paredzētām aktīvajām vielām) apvienošanas darbības validē, lai pierādītu apvienotās sērijas viendabīgumu. Validēšanā testē tādas kritiskas īpašības (piem., daļiņu lieluma sadalījums, tilpummasa un pulvera tilpummasa), ko apvienošana var ietekmēt.

7. Ja apvienošana spēj nelabvēlīgi ietekmēt stabilitāti, apvienoto galasēriju stabilitāti testē.

8. Apvienotās sērijas derīguma termiņu vai atkārtotās testēšanas datumu nosaka, pamatojoties uz vecāko maisījumā ietilpstošo pārpalikumu vai uz sērijas ražošanas datumu.

38. pants

Kontaminācijas kontrole

1. Atlikumu pārnese uz nākamajām sērijām neizraisa tādu noārdīšanās produktu vai mikrobioloģiskas kontaminācijas pārnesi, kas var nelabvēlīgi mainīt noteikto aktīvās vielas piemaisījumu profilu.

2. Ražošanas darbības veic tā, lai nepieļautu aktīvo vielu vai to starpproduktu kontaminēšanu ar citiem materiāliem.

3. Rīkojoties ar aktīvajām vielām pēc attīrīšanas, veic piesardzības pasākumus, kas novērstu kontaminēšanos.

IX NODAĻA

PAKOŠANA UN MARĶĒŠANA

39. pants

Vispārīgas prasības attiecībā uz iepakojumu un marķējumu

1. Ievieš rakstiskas procedūras, kurās aprakstīta iepakojuma un marķējuma materiālu saņemšana, apzīmēšana, karantinēšana, paraugu ņemšana, pārbaude vai testēšana, to izlaide un rīkošanās ar tiem.

2. Iepakojuma un marķējuma materiāli atbilst izveidotajām specifikācijām. Specifikācijām neatbilstīgus iepakojuma un marķējuma materiālus noraida, lai nepieļautu to izmantošanu darbībās, kam tie nav piemēroti.

40. pants

Tvertnes

1. Tvertnes pietiekami aizsargā pret aktīvo vielu vai to starpproduktu bojāšanos vai kontaminēšanos, kas var notikt pārvadāšanā un glabāšanā.

2. Tvertnes ir tīras un, ja aktīvo vielu vai to starpproduktu daba uz to vedina, dezinficētas, lai nodrošinātu to piemērotību paredzētajai izmantošanai. Šīs tvertnes nedrīkst būt tik lielā mērā reaģētspējīgas, piejaukumspējīgas vai absorbējošas, lai mainītu aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti, pārsniedzot specificētās robežas.

3. Kad taru izmanto atkārtoti, to saskaņā ar dokumentētām procedūrām iztīra un noņem vai noklāj visas iepriekšējās etiķetes.

41. pants

Etiķešu izdošana un kontrole

1. Etiķešu glabāšanas zonām piekļūst tikai pilnvaroti darbinieki.

2. Izdoto, izmantoto un atpakaļ nosūtīto etiķešu daudzumu salīdzināšanai un marķēto tvertņu skaita un izdoto etiķešu skaita nesakritību atrašanai ir (attiecīgas) procedūras. Tādas nesakritības izmeklē, un izmeklēšanu apstiprina kvalitātes nodaļa.

3. Visas liekās etiķetes ar sērijas numuriem vai citu ar sēriju saistītu apdruku iznīcina. Atgrieztas etiķetes patur un glabā tādā veidā, ka ir nodrošināta pienācīga identifikācija un novērsta etiķešu sajaukšana.

4. Neaktuālas un novecojušas etiķetes iznīcina un šādu iznīcināšanu protokolē.

5. Iepakošanas darbībām paredzētu etiķešu drukāšanai izmantotas drukāšanas ierīces kontrolē, lai būtu droši, ka visi drukājumi atbilst sērijas ražošanas protokolā norādītajai drukai.

6. Sērijai izlaistas drukātās etiķetes rūpīgi pārbauda, lai pārliecinātos par to identitātes pareizību un atbilstību ražošanas pamatprotokola specifikācijām. Šīs pārbaudes rezultātus dokumentē.

7. Vienu no attiecīgajai sērijai izmantotajām drukātajām etiķetēm iekļauj sērijas ražošanas protokolā.

42. pants

Pakošanas un marķēšanas darbības

1. Ievieš dokumentētas procedūras, kas nodrošina pareizu iepakojuma materiālu un etiķešu izmantošanu.

2. Īsteno attiecīgus pasākumus, kas novērš, ka iepakojuma materiālu vai etiķetes sajauc. Darbības, kurās izmanto citus starpproduktus vai aktīvās vielas, ir fiziski vai telpiski nodalītas.

3. Uz starpproduktu vai aktīvo vielu taras izmantotās etiķetēs norāda nosaukumu vai identifikācijas kodu, produkta sērijas numuru un glabāšanas nosacījumus, ja šī informācija ir būtiski nepieciešama, lai nodrošinātu aktīvās vielas vai tās starpproduktu kvalitāti.

4. Ja starpproduktu vai aktīvo vielu paredzēts pārvietot ārpus ražotāja kontroles, uz etiķetes norāda arī ražotāja nosaukumu un adresi, satura daudzumu, īpašus pārvadāšanas nosacījumus un jebkādas īpašas juridiskas prasības. Starpproduktiem vai aktīvajām vielām ar derīguma termiņu to norāda uz etiķetes un analīzes sertifikātā. Starpproduktiem vai aktīvajām vielām ar atkārtotas testēšanas datumu to norāda uz etiķetes un analīzes sertifikātā.

5. Pakošanas un marķēšanas telpas tieši pirms lietošanas inspicē, lai būtu droši, ka visi nākamajai iepakošanas darbībai nevajadzīgie materiāli ir aizvākti. Šo pārbaudi dokumentē sērijas ražošanas protokolā, objekta žurnālā vai citā dokumentācijas sistēmā.

6. Iepakotus un marķētus starpproduktus vai aktīvās vielas pārbauda, lai būtu droši, ka sērijas tvertnēm un iepakojumiem ir pareizā etiķete. Šī pārbaude ietilpst iepakošanas darbībā. Pārbaužu rezultātus ieraksta sērijas ražošanas vai kontroles protokolā.

7. Starpprodukta vai aktīvās vielas taru, ko izved ārpus ražotāja kontroles, aizzīmogo tā, lai plombas bojājuma vai neesības gadījumā saņēmējs tiktu brīdināts par varbūtību, ka saturs varētu būt mainīts.

X NODAĻA

GLABĀŠANA UN IZPLATĪŠANA

43. pants

Glabāšanas apstākļi un noliktavu procedūras

1. Visus aktīvo vielu ražošanā izmantotos materiālus glabā un ar tiem rīkojas piemērotos apstākļos (piem., ja tas vajadzīgs, apstākļos ar kontrolētu temperatūru un mitrumu), lai tiem nodrošinātu kvalitāti un novērstu noārdīšanos, kontamināciju un šķērskontamināciju.

2. Ja materiālu īpašību uzturēšanai kritiski svarīgi glabāšanas apstākļi, par šiem apstākļiem glabā protokolus.

3. Šķiedru mucās, maisos vai kastēs glabātus materiālus neglabā uz grīdas un attiecīgā gadījumā glabā tīrīšanai un inspicēšanai piemērotā atstatumā.

4. Materiālus glabā tik ilgi, kamēr netiek nelabvēlīgi ietekmēta kvalitāte. Materiālus kontrolē tā, lai vispirms tiktu izmantoti vecākie krājumi.

5. Noteiktus materiālus piemērotās tvertnēs drīkst uzglabāt ārpus telpām, ja vien identifikācijas etiķetes joprojām ir salasāmas un tvertnes pirms atvēršanas un izmantošanas tiek pienācīgi notīrītas.

6. Noraidītus materiālus apzīmē un kontrolē karantīnas sistēmā, kas ir izstrādāta tā, lai nepieļautu to neatļautu izmantošanu ražošanā.

7. Karantinētu, noraidītu, atgrieztu vai atsauktu materiālu glabāšanai ir paredzētas atsevišķas zonas.

44. pants

Izplatīšanas procedūras

1. Aktīvās vielas un to starpproduktus trešām personām izplatīšanai nodod tikai pēc tam, kad kvalitātes nodaļa tos ir izlaidusi.

2. Ar kvalitātes nodaļas atļauju un tad, ja ir attiecīgas kontroles un dokumentācija, aktīvās vielas un to starpproduktus drīkst karantīnā pārvietot uz citu ražotāja kontrolētu nodaļu.

3. Aktīvās vielas un to starpproduktus pārvadā tā, lai netiktu nelabvēlīgi ietekmēta to kvalitāte.

4. Īpašus aktīvās vielas vai starpprodukta pārvadāšanas vai glabāšanas nosacījumus norāda uz etiķetes.

5. Attiecībā uz XVI nodaļā minētajām ārpakalpojumā nodotajām darbībām ražotājs (“līgumdarba pasūtītājs”) nodrošina, ka darbuzņēmējam (“līgumdarba izpildītājs”) tiek nodota pienācīga informācija par ārpakalpojumā nodoto darbību veikšanu un ka līgumdarba izpildītājs ievēro attiecīgus pārvadāšanas un glabāšanas nosacījumus.

6. Ir ieviesta sistēma, ar kuras palīdzību katras starpprodukta vai aktīvās vielas sērijas izplatīšanu var izsekot, lai to būtu iespējams atsaukt.

XI NODAĻA

LABORATORISKĀS KONTROLES

45. pants

Vispārīgas kontroles

1. Visas specifikācijas, paraugu ņemšanas plāni un testēšanas procedūras ir zinātniski pamatotas un piemērotas tam, lai nodrošinātu, ka izejvielas, starpprodukti, aktīvās vielas un etiķetes un iepakojuma materiāli atbilst iedibinātajiem kvalitātes un tīrības standartiem.

2. Specifikācijas un testēšanas procedūras atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem. Papildus tirdzniecības atļaujas noteikumos paredzētajām specifikācijām var būt vēl citas.

3. Specifikācijas, paraugu ņemšanas plānus un testēšanas procedūras, arī to izmaiņas, izstrādā attiecīgā organizatoriskā struktūra un pārskata un apstiprina kvalitātes nodaļa.

4. Aktīvajām vielām saskaņā ar pieņemtiem standartiem un atbilstoši ražošanas procesam izveido attiecīgas specifikācijas.

5. Aktīvās vielas specifikācijās jāiekļauj piemaisījumu (piem., organisku piemaisījumu, neorganisku piemaisījumu un šķīdinātāju atlikumu) kontrole. Ja aktīvajai vielai ir mikrobioloģiskās tīrības specifikācija, attiecībā uz kopējo mikroorganismu skaitu un nevēlamiem organismiem iedibina un ievēro attiecīgas rīcības robežvērtības. Ja aktīvajai vielai ir endotoksīnu specifikācija, attiecībā uz tiem iedibina un ievēro attiecīgas rīcības robežvērtības.

6. Laboratoriskās kontroles pārrauga un izpildes laikā dokumentē.

7. Iedibina ārpusspecifikācijas rezultātu izmeklēšanas un dokumentēšanas procedūras. Minētās procedūras prasa analizēt datus, novērtēt ārpusspecifikācijas rezultāta kritiskumu, sadalīt koriģējošo pasākumu uzdevumus un izdarīt secinājumus. Kad bijis ārpusspecifikācijas rezultāts, paraugu atkārtotu ņemšanu vai atkārtotu testēšanu veic saskaņā ar dokumentētu procedūru.

8. Iedibina reaģentu un standartšķīdumu sagatavošanas un marķēšanas procedūras. Analītiskiem reaģentiem vai standartšķīdumiem attiecīgi piemēro derīguma termiņu.

9. Primārajām standartvielām jābūt paredzētajai izmantošanai piemērotām. Katras primārās standartvielas avotu dokumentē. Par katras primārās standartvielas glabāšanu un izmantošanu tādā veidā, kas atbilst piegādātāja ieteikumiem, glabā attiecīgus protokolus.

10. No oficiāli atzīta avota iegūtas primārās standartvielas drīkst izmantot netestējot, ja tās glabātas piegādātāja ieteikumiem atbilstošos apstākļos.

11. Ja primārā standartviela no oficiāli atzīta avota nav pieejama, iedibina "iekšējo primāro standartvielu". Veic attiecīgu testēšanu, kurā pilnībā apstiprina iekšējās primārās standartvielas identitāti un tīrību. Par minēto testēšanu glabā attiecīgu dokumentāciju.

12. Attiecīgi sagatavo, identificē, testē, apstiprina un glabā sekundārās standartvielas. Pirms pirmās izmantošanas, izmantojot salīdzināšanu ar primāro standartvielu, pārliecinās par katras sekundārās standartvielas sērijas piemērotību. Katru sekundāro standartvielu sēriju periodiski pārkvalificē saskaņā ar rakstisku protokolu.

46. pants

Testēšana

1. Katrai aktīvās vielas sērijai un tās starpproduktiem veic attiecīgus laboratorijas testus, lai noteiktu atbilstību specifikācijām.

2. Katrai aktīvajai vielai izveido piemaisījumu profilu, kurā ir aprakstīti identificētie un neidentificētie piemaisījumi, kādi ir tipiskā sērijā, kas saražota specifiskā kontrolētā ražošanas procesā. Piemaisījumu profilā ietver:

a) piemaisījuma identitāti vai kādu kvalitatīvās analīzes parametru (piem., izdalīšanas laiks);

b) katra noteiktā piemaisījuma diapazonu;

c) katra noteiktā piemaisījuma klasifikāciju (piem., neorganiska viela, organiska viela, šķīdinātājs).

3. Atkāpjoties no 2. punkta, attiecībā uz drogu veida vai dzīvnieku audu izcelsmes aktīvajām vielām piemaisījumu profils nav nepieciešams.

4. Piemaisījumu profilu attiecīgos intervālos salīdzina ar piemaisījumu profilu tirdzniecības atļaujas noteikumos vai ar vēsturiskiem datiem, lai konstatētu tādas izmaiņas aktīvajā vielā, kas izriet no izejvielu, iekārtu darbības parametru vai ražošanas procesa izmaiņām.

5. Ja mikrobioloģiskā kvalitāte ir norādīta specifikācijā, katrai starpprodukta un aktīvās vielas sērijai veic attiecīgus mikrobioloģiskos testus.

47. pants

Analīzes sertifikāti

1. Par katru starpprodukta vai aktīvās vielas sēriju pēc pieprasījuma izsniedz analīzes sertifikātus.

2. Analīzes sertifikātā ir vismaz:

a) starpprodukta vai aktīvās vielas nosaukums, attiecīgā gadījumā arī tās kategorija;

b) sērijas numurs;

c) izlaides datums;

d) attiecībā uz starpproduktiem vai aktīvajām vielām ar derīguma termiņu – derīguma termiņš;

e) attiecībā uz starpproduktiem vai aktīvajām vielām ar atkārtotas testēšanas datumu – atkārtotas testēšanas datums;

f) visi saskaņā ar atzītajām prasībām par atbilstību standartam vai klienta prasībām veiktie testi, arī pieņemamības robežvērtības, un (attiecīgā gadījumā) iegūtie skaitliskie rezultāti.

3. Sertifikātus datē un paraksta pilnvaroti kvalitātes nodaļas darbinieki, un tajos ir sākotnējā ražotāja nosaukums, adrese un tālruņa numurs.

4. Ja analīzi ir veikušas pārpakošanā vai atkārtotā pārstrādē iesaistītas struktūras, analīzes sertifikātā iekļauj pārpakošanā vai atkārtotajā pārstrādē iesaistītās struktūras nosaukumu, adresi un tālruņa numuru, un atsauci uz sākotnējā ražotāja nosaukumu.

5. Ja pārpakošanā vai atkārtotā pārstrādē iesaistītas struktūras izdod jaunus sertifikātus, vai tādi ir izdoti to vārdā, šajos sertifikātos norāda analīzes veikušās laboratorijas nosaukumu, adresi un tālruņa numuru. Sertifikātos ir arī atsauce uz sākotnējā ražotāja nosaukumu un adresi un uz sērijas sertifikāta oriģinālu, kā kopija ir pievienota.

48. pants

Pastāvīgā stabilitātes monitoringa programma

1. Ražotāji ievieš dokumentētu pastāvīgu stabilitātes programmu, kurā monitorē datus par aktīvo vielu stabilitāti. Rezultātus izmanto tam, lai apstiprinātu piemērotus glabāšanas apstākļus un atkārtotas testēšanas datumu vai derīguma termiņu.

2. Stabilitātes testos izmantotajām testēšanas procedūrām jābūt piemērotām aktīvajai vielai un validētām.

3. Stabilitātes (pierādīšanas) paraugus glabā tirgū lietotajām tvertnēm analoģiskā tvertnē.

4. Pastāvīgajā stabilitātes programmā iekļauj pirmās trīs rūpnieciskās sērijas, lai apstiprinātu atkārtotas testēšanas datumu vai derīguma termiņu.

5. Atkāpjoties no 4. punkta, ja iepriekšēju testu dati liecina, ka aktīvās vielas stabilitāte saglabāsies vismaz divus gadus, drīkst izmantot mazāk nekā trīs sērijas.

6. Pēc pirmo trīs rūpniecisko sēriju iekļaušanas pastāvīgajā stabilitātes programmā tajā iekļauj vismaz vienu saražotās aktīvās vielas sēriju gadā, ja vien nav tā, ka attiecīgajā gadā to neražo vai nav cita pamatojuma citam biežumam.

7. Ja aktīvajām vielām ir īss glabāšanas laiks, stabilitātes testēšanu veic biežāk. Ja ir dati, kas apstiprina, ka aktīvās vielas stabilitāte nav pazemināta, var apsvērt, vai neatcelt specifiskos testu intervālus.

8. Vajadzības gadījumā aktīvo vielu stabilitāti testē saskaņā nosacījumiem, kas aprakstīti "Vadlīnijās par noturību: jaunu veterināro zāļu vielu un zāļu noturības testēšana ([5]).

49. pants

Derīguma termiņš un atkārtotas testēšanas datumi

1. Ja starpproduktu paredzēts pārvietot ārpus ražotāja kontroles un ir noteikts derīguma termiņš vai atkārtotas testēšanas datums, jābūt pieejamai pamatojošai informācijai par stabilitāti (piem., publicētiem datiem, testu rezultātiem).

2. Aktīvās vielas derīguma termiņa vai atkārtotās testēšanas datuma pamatā ir stabilitātes testos iegūto datu izvērtējums.

3. Aktīvās vielas sākotnējo derīguma termiņu vai atkārtotas testēšanas datumu drīkst noteikt uz eksperimentālu sēriju pamata, ja ir izpildīti šādi nosacījumi:

a) eksperimentālajās sērijās izmantotās ražošanas metode un procedūra simulē galīgo procesu, ko izmantos rūpnieciskā ražošanā;

b) aktīvās vielas kvalitāte reprezentē materiālu, ko ir paredzēts ražot rūpnieciski.

50. pants

Paraugu paturēšana

1. Standartparaugus glabā nevis stabilitātes testēšanas vajadzībām, bet tālab, lai turpmāk varētu izvērtēt aktīvās vielas sēriju kvalitāti.

2. Katras aktīvās vielas sērijas standartparaugus glabā vēl vienu gadu pēc sērijas derīguma termiņa vai trīs gadus pēc sērijas izplatīšanas, atkarībā no tā, kurš termiņš ir vēlāk.

3. Tādu aktīvo vielu standartparaugus, kam ir atkārtotas testēšanas datums, vēl patur trīs gadus pēc tam, kad ražotājs sēriju ir pilnībā izplatījis.

4. Standartparaugus glabā tajā pašā iepakošanas sistēmā, kurā glabājas aktīvā viela, vai tādā, kas aizsargā līdzvērtīgi vai labāk nekā tirgotā iepakošanas sistēma.

5. Ar paturētajiem daudzumiem pietiek vismaz divām pilnām atzītās standartatbilstības analīzēm vai, ja nav farmakopejas monogrāfijas, divām pilnām specifikācijatbilstības analīzēm.

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

XII NODAĻA

VALIDĒŠANA

51. pants

Validācijas politika un metodes

1. Iedibina un dokumentē ražotāju vispārējo validācijas politiku un metodes, arī tās, kas attiecas uz ražošanas procesu, tīrīšanas procedūru, analīzes metožu, procesa iekšējo kontroļu, testa procedūru un datorizētu sistēmu validēšanu un to personu iecelšanu, kas ir atbildīgas par katra validēšanas posma projektēšanu, pārskatīšanu, apstiprināšanu un dokumentēšanu.

2. Aktīvo vielu kritiskos procesa parametrus vai atribūtus apzina izstrādes posmā vai no vēsturiskiem datiem, un definē reproducējamai darbībai nepieciešamos diapazonus, arī:

a) aktīvās vielas ražojumam kritiskās īpašības;

b) procesa parametrus, kas spēj ietekmēt aktīvās vielas īpašības, kuras ir kritiskas kvalitātei;

c) katra tāda procesam kritiska parametra diapazonu, ko paredzēts izmantot parastā ražošanā un procesa kontrolē.

3. Validāciju attiecina arī uz darbībām, kas ir atzītas par aktīvās vielas kvalitātei un tīrībai kritiskām.

52. pants

Validācijas dokumentācija

1. Iedibina rakstisku validācijas protokolu, kurā ir precizēta konkrēta procesa validācija. Protokolu pārskata un apstiprina kvalitātes nodaļa un citas izraudzītas nodaļas.

2. Validācijas protokolā precizē:

a) procesa kritiskos posmus un pieņemšanas kritērijus;

b) kāda veida validāciju veic (piem., perspektīva, vienlaicīga);

c) procesa ciklu skaitu.

3. Sagatavo validācijas ziņojumu, kas atsaucas uz validācijas protokolu. Validācijas ziņojumā ietilpst:

a) gūto rezultātu kopsavilkums;

b) novērotās novirzes no validācijas protokola;

c) novērojumi un secinājumi par b) apakšpunktā minētajām novirzēm;

d) tādu izmaiņu ieteikumi, kas novērstu nepilnības.

4. Visas novirzes no validācijas protokola dokumentē, pienācīgi pamatojot.

53. pants

Kvalificēšana

1. Pirms ražošanas procesu sākt validēt, pabeidz attiecīgu kritiskā aprīkojuma un palīgsistēmu kvalificēšanu.

2. Kvalificēšanu var veikt, atsevišķi vai kopā veicot šādas darbības:

a) projekta kvalificēšana: dokumentēta verifikācija, kas apliecina, ka paredzētais telpu, aprīkojuma vai sistēmu projekts ir paredzētajam nolūkam piemērots;

b) uzstādījuma kvalificēšana: dokumentēta verifikācija, kas apliecina, ka uzstādītais vai modificētais aprīkojums vai sistēmas atbilst apstiprinātajam projektam, ražotāja ieteikumiem un/vai lietotāju prasībām;

c) ekspluatācijas kvalificēšana: dokumentēta verifikācija, kas apliecina, ka uzstādītais vai modificētais aprīkojums vai sistēmas visos paredzamajos ekspluatācijas diapazonos darbojas, kā paredzēts;

d) veiktspējas kvalificēšana: dokumentēta pārbaude, kas apliecina, ka kopā savienotais aprīkojums un atbalsta sistēmas uz apstiprinātās procesa metodes un specifikāciju pamata spēj rezultatīvi un reproducējami darboties.

54. pants

Procesa validācija

1. Attiecībā uz visiem aktīvās vielas (ražošanas) procesiem izmanto perspektīvo validāciju.

2. Pirms no kādas aktīvās vielas ražotas veterinārās zāles sāk izplatīt, pabeidz šīs aktīvās vielas ražošanas procesa perspektīvo validāciju.

3. Atkāpjoties no 1. punkta, vienlaicīgo validāciju drīkst veikt šādos gadījumos:

a) dati par vienādiem ražošanas cikliem nav pieejami, jo ir saražotas tikai nedaudzas aktīvās vielas sērijas;

b) aktīvās vielas sērijas tiek ražotas reti; vai

c) aktīvās vielas sērijas tiek ražotas validētā procesā, kas ir modificēts.

4. Pirms nav pabeigta vienlaicīgā validācija, sērijas izlaist un veterināro zāļu ražošanā izmantot drīkst, balstoties uz aktīvās vielas sērijām veiktu pamatīgu monitoringu un testēšanu.

5. Vēl atkāpjoties no 1. punkta, vispāratzītiem procesiem, kas izmantoti bez būtiskām aktīvās vielas kvalitātes izmaiņām, kuru iemesls bijušas izejvielu, aprīkojuma, sistēmu, telpu vai ražošanas procesa izmaiņas, ir atļauta retrospektīva validācija. Šo validācijas pieeju var izmantot, ja ir izpildīti visi šie nosacījumi:

a) ir apzināti kritiskie kvalitātes atribūti un kritiskie procesa parametri;

b) ir noteikti attiecīgi procesa iekšējie pieņemšanas kritēriji un kontroles;

c) nav bijis citu nozīmīgu procesa atteiču vai produkta defektu cēloņu kā vien operatora kļūdas vai ar aprīkojuma piemērotību nesaistīta aprīkojuma atteice;

d) ir izveidoti esošās aktīvās vielas piemaisījumu profili.

6. Retrospektīvai validācijai izraudzītās sērijas ir:

a) reprezentatīvas attiecībā uz visām pārskata periodā saražotajām sērijām, arī attiecībā uz visām sērijām, kas neatbilst specifikācijām;

b) procesa konsekvences pierādīšanai skaitā pietiekamas.

7. Retrospektīvās validācijas testēšanai drīkst izmantot glabātos paraugus.

55. pants

Ražošanas procesa validācijas programma

1. Validēšanai paredzēto procesa ciklu skaits ir atkarīgs no procesa sarežģītības vai no apsvērto procesa izmaiņu kritiskuma.

2. Perspektīvajai un vienlaicīgajai validācijai izmanto vismaz trīs secīgas veiksmīgas ražošanas sērijas. Ja ir pamatoti izpildīt papildu procesu, kurā pierāda procesa konsekvenci (piem., komplicēti procesi ar aktīvo vielu vai tādi procesi ar aktīvo vielu, kuru izpilde prasa ilgāku laiku), šo skaitu palielina.

3. Retrospektīvas validācijas gadījumā procesa konsekvences novērtēšanai pārbauda datus par desmit līdz trīsdesmit secīgām sērijām.

4. Atkāpjoties no 3. punkta, retrospektīvā validācijā var pārbaudīt mazāk sēriju, ja tas ir pamatoti.

5. Procesa validācijas testos kontrolē un monitorē kritiskos procesa parametrus. Procesa validācijā drīkst neiekļaut tādus ar kvalitāti nesaistītus procesa parametrus kā mainīgi lielumi, ko kontrolē, lai līdz minimumam samazinātu energopatēriņu vai iekārtu izmantošanu.

6. Procesa validācijā apstiprina, ka katras aktīvās vielas piemaisījumu profils atbilst noteiktajām robežvērtībām. Piemaisījumu profilam jābūt līdzvērtīgam vēsturiskajiem datiem vai par tiem kvalitatīvākam un attiecīgā gadījumā līdzvērtīgam tam profilam, kas bijis noteikts procesa izstrādes laikā vai piemitis klīniskajos un toksikoloģiskajos pamatpētījumos izmantotajām sērijām, vai par šo profilu kvalitatīvākam.

56. pants

Validēto sistēmu periodiskā pārskatīšana

1. Validētās sistēmas un procesus periodiski pārskata.

2. Ja sistēma vai process nav būtiski mainīti un ja kvalitātes pārbaude apstiprina, ka sistēma vai process konsekventi ražo tās specifikācijām atbilstošus materiālus, pārvalidācija nav nepieciešama.

57. pants

Tīrīšanas validācija

1. Tīrīšanas procedūras validē. Tīrīšanas validāciju orientē uz tādām situācijām vai procesa posmiem, kuros kontaminācija vai materiālu pārnešana aktīvās vielas kvalitāti apdraud visvairāk.

2. Tīrīšanas procedūru validācijā atspoguļo faktiskos aprīkojuma izmantošanas modeļus. Ja vienā un tajā pašā aprīkojumā ražo dažādas aktīvās vielas vai starpproduktus un aprīkojumu tīra vienā un tajā pašā procesā, tīrīšanas validācijai var izraudzīties kādu reprezentatīvu starpvielu vai aktīvo vielu. To izraugās, balstoties uz:

a) starpprodukta vai aktīvās vielas šķīdību;

b) tīrīšanas sarežģītību;

c) atlieku robežvērtību aprēķinu, kurā vadās pēc potences, toksicitātes un stabilitātes.

3. Tīrīšanas validācijas protokolā apraksta:

a) aprīkojumu, kas jātīra;

b) procedūras;

c) materiālus;

d) pieņemamos tīrīšanas līmeņus;

e) parametrus, kas jāmonitorē un jākontrolē;

f) analītiskās metodes, ko izmanto;

g) iegūstamo paraugu veidu un kā tie tiek vākti un marķēti.

4. Paraugu ņemšana attiecīgi ietver noslaucīšanu, nomazgāšanu vai alternatīvas metodes (piem., tiešu ekstrakciju), un tajā var atklāt gan nešķīstošas, gan šķīstošas atliekas. Izmantotās paraugu ņemšanas metodes ļauj kvantitatīvi izmērīt atlieku daudzumus, kas paliek uz aprīkojuma virsmām pēc tīrīšanas.

5. Izmanto validētas analītiskās metodes, kas jutīgi atklāj atliekas vai kontaminantus. Katras analītiskās metodes noteikšanas robeža ir pietiekami jutīga, lai atliekas vai kontaminantu ar to varētu atklāt noteiktajā pieņemamajā daudzumā. Ir jānoteic rekuperējamais daudzums, ko ar metodi var panākt. Atlieku robežvērtībām jābūt praktiskām, sasniedzamām, verificējamām un tām jābalstās uz visbīstamākajām atliekām. Robežvērtības drīkst noteikt, balstoties uz aktīvās vielas vai tās viskaitīgākās sastāvdaļas minimālo zināmo farmakoloģisko, toksikoloģisko vai fizioloģisko aktivitāti.

6. Iekārtu tīrīšanas vai dezinfekcijas testos aplūko mikrobioloģisko kontamināciju un kontamināciju ar endotoksīniem procesos, kuros aktīvajā vielā jāsamazina kopējais mikrobioloģiskais skaits vai endotoksīni, vai citos procesos, kuros šāda kontaminācija varētu radīt bažas (piem., nesterilas aktīvās vielas, ko izmanto sterilu produktu ražošanā).

7. Pēc validācijas tīrīšanas procedūras attiecīgos intervālos monitorē, lai būtu droši, ka ar tām gūst rezultātus, procesus piemērojot parastajā ražošanā. Iekārtu tīrību drīkst monitorēt analītiskā testēšanā un, kur tas iespējams, vizuālā pārbaudē. Vizuāla pārbaude var pavērt iespēju atklāt mazās zonās koncentrētu lielu kontamināciju, ko citādi ar paraugu ņemšanu vai analīzi var neatklāt.

58. pants

Analītisko metožu validācija

1. Ja vien izmantotā metode nav iekļauta attiecīgajā farmakopejā vai citā atzītā standarta atsauču avotā, analīzes metodes validē. Visu izmantoto testēšanas metožu piemērotību pārbauda faktiskajos lietošanas apstākļos, un šo piemērotības pārbaudi dokumentē.

2. Analītisko metožu validēšanu veic saskaņā ar prasībām, kas izklāstītas "Guideline on validation of analytical procedures: methodology" ([6]). Analītiskās metodes ir validētas tādā mērā, kas atbilst analīzes mērķim un aktīvās vielas ražošanas procesa posmam.

3. Par visām validētās analītiskās metodes izmaiņām glabā pilnīgus protokolus. Šādos protokolos iekļauj izmaiņas iemeslu un attiecīgus datus, ar kuriem pārbauda, vai izmaiņa dod rezultātus, kas ir tikpat precīzi un uzticami kā iedibinātā metode.

XIII NODAĻA

IZMAIŅU KONTROLE

59. pants

Vispārīgas prasības attiecībā uz izmaiņu kontroli

1. Izveido oficiālu izmaiņu kontroles sistēmu, lai izvērtētu visas izmaiņas, kas spēj ietekmēt starpprodukta vai aktīvās vielas ražošanu un kontroli.

([6]) Eiropas Zāļu aģentūra "*Guideline on validation of analytical procedures: methodology" (EMEA/CVMP/VICH/591/98)*.

2. To, kā identificē, dokumentē, pienācīgi pārskata un apstiprina izmaiņas, kas skar izejvielas, specifikācijas, analītiskās metodes, telpas, atbalsta sistēmas, aprīkojumu (arī datoraparatūru un programmatūru), apstrādes posmus, marķējuma un iepakojuma materiālus, apraksta rakstiskās procedūrās.

3. Priekšlikumus par izmaiņām, kas attiecas uz labu ražošanas praksi, sagatavo, pārskata un apstiprina attiecīgā organizatoriskā struktūra, un tos pārskata un apstiprina kvalitātes nodaļa.

4. Izvērtē ierosināto izmaiņu iespējamo ietekmi uz aktīvo vielu vai to starpproduktu kvalitāti. Validēta procesa izmaiņu pamatošanai vajadzīgo testēšanas, validācijas un dokumentācijas līmeni noteikt var palīdzēt klasifikācijas procedūra. Izmaiņas (piem., par nelielām vai būtiskām) klasificē atkarībā no izmaiņu veida un apjoma un atkarībā no tā, kā tās var ietekmēt procesu.

5. Veic zinātnisku novērtējumu, kurā var noteikt, kāda papildu testēšana un validācijas testi ir lietderīgi validētā procesa izmaiņu pamatošanai.

6. Visus izmaiņu skartos dokumentus pārskata un apstiprināto izmaiņu ieviešanas gadījumā atjaunina.

7. Pēc tam, kad ir ieviestas kādas izmaiņas, pirmās uz izmaiņu pamata saražotās vai testētās sērijas izvērtē.

8. Izvērtē to, cik lielā mērā kritiskās izmaiņas spēj ietekmēt noteiktos atkārtoto testu datumus vai derīguma termiņus. Ja vajadzīgs, modificētajā procesā iegūtu aktīvo vielu vai to starpproduktu paraugus iekļauj paātrinātā stabilitātes kontroles programmā un pievieno pašreizējā stabilitātes kontroles programmā.

9. Par tādām iedibināto ražošanas procedūru un procesa kontroles procedūru izmaiņām, kas spēj ietekmēt veterinārajās zālēs lietotās aktīvās vielas kvalitāti, paziņo veterināro zāļu ražotājiem.

XIV NODAĻA

MATERIĀLU NORAIDĪŠANA UN ATKALIZMANTOŠANA

60. pants

Noraidīšana

Noteiktajām specifikācijām neatbilstošas aktīvās vielas un to starpproduktus identificē kā tādus un karantinē. Noraidīto materiālu galīgo likvidāciju protokolē.

61. pants

Atkārtota pārstrāde

1. Starpproduktus vai aktīvās vielas – arī standartiem vai specifikācijām neatbilstošus – ražošanas procesā un atkārtotā pārstrādē drīkst ieviest atpakaļ, atkārtojot kristalizāciju vai citu attiecīgu izveidotajā ražošanas procesā ietilpstošu ķīmiskas vai fizikālas manipulācijas posmu (piem., destilēšanu, filtrēšanu, hromatografēšanu, malšanu). Ja šādu atkārtotu pārstrādi izmanto attiecībā uz lielāko daļu sēriju, tādu pārstrādi iekļauj ražošanas standartprocesā.

2. Par atkārtotu pārstrādi uzskata neizreaģējuša materiāla ievadīšanu atpakaļ procesā un ķīmiskas reakcijas atkārtošanu, ja vien tā nav izveidotā procesa daļa. Pirms šādas atkārtotas pārstrādes veic rūpīgu izvērtēšanu, kas nodrošina, ka aktīvās vielas vai tās starpproduktu kvalitāti nelabvēlīgi neietekmē tas, ka var veidoties blakusprodukti un pārmērīgi reaģētspējīgi materiāli.

62. pants

Brāķa pārstrāde

1. Noteiktajiem standartiem vai specifikācijām neatbilstīgas sērijas kā brāķi pārstrādā tikai tad, ja ir izpētīts neatbilstības iemesls.

2. Kā brāķi pārstrādātas sērijas attiecīgi izvērtē, testē, pārbauda stabilitāti, ja tas ir pamatoti, un dokumentē, lai būtu apliecinājums, ka brāķa pārstrādē pārstrādātā produkta kvalitāte ir līdzvērtīga sākotnējā procesā ražotā produkta kvalitātei.

3. Brāķa pārstrādes validācijas procedūru pieejā drīkst izmantot vienlaicīgo validāciju. Ja kā brāķis jāpārstrādā tikai viena sērija, drīkst uzrakstīt ziņojumu, un, tiklīdz pierādīts, ka sērija ir pieņemama, sēriju drīkst izlaist.

4. Procedūrās paredz, ka katru pārstrādāto brāķa sēriju pēc piemaisījumu profila salīdzina ar izveidotajā procesā saražotām sērijām. Ja pārstrādātās brāķa sērijas raksturošanai ar parastajām analītiskajām metodēm nepietiek, izmanto vēl citas metodes.

63. pants

Materiālu un šķīdinātāju rekuperācija

1. Reaģentus, starpproduktus vai aktīvo vielu var rekuperēt (piemēram, no mātes šķidruma vai no filtrātiem), ja vien ir apstiprinātas rekuperācijas procedūras un rekuperētie materiāli atbilst vajadzīgajām specifikācijām.

2. Šķīdinātājus var rekuperēt un tajos pašos procesos vai citos procesos izmantot atkārtoti, ja vien rekuperācijas procedūras tiek kontrolētas un monitorētas, lai pirms atkārtotas izmantošanas vai apvienošanas ar citiem apstiprinātiem materiāliem būtu droši, ka šķīdinātāji atbilst iedibinātajiem standartiem.

3. Svaigus un rekuperētus šķīdinātājus un reaģentus var kombinēt ar nosacījumu, ka attiecīga testēšana ir apliecinājusi to piemērotību paredzētajai izmantošanai.

4. Rekuperētu šķīdinātāju, mātes šķidrumu un citu rekuperētu materiālu izmantošanu pienācīgi dokumentē.

64. pants

Atgriešanas gadījumi

1. Atgrieztus starpproduktus vai aktīvās vielas skaidri marķē kā tādus un karantinē.

2. Ja atgrieztu starpproduktu vai aktīvo vielu glabāšanas apstākļi pirms atpakaļnodošanas, tās laikā vai nosūtīšanas laikā, vai to tvertņu stāvoklis rada šaubas par to kvalitāti, atgrieztos starpproduktus vai aktīvās vielas attiecīgi pārstrādā atkārtoti, pārstrādā kā brāķi vai iznīcina.

3. Par atgrieztajiem starpproduktiem vai aktīvajām vielām saskaņā ar Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2021/1280 ([7]) 21. panta 4. punkta normām glabā protokolus.

([7]) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2021/1280 (2021. gada 2. augusts) par pasākumiem attiecībā uz tādu aktīvo vielu labu izplatīšanas praksi, kuras izmanto par veterināro zāļu izejvielām, saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 (OV L 279, 3.8.2021., 1. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

XV NODAĻA

SŪDZĪBAS UN ATSAUKŠANA

65. pants

Ražotājiem paredzētās sūdzību un atsaukšanas procedūras

1. Ievieš sistēmu, kas nodrošina, ka visas mutiski vai rakstiski saņemtās ar kvalitāti saistītās sūdzības tiek protokolētas un rūpīgi izmeklētas un ka tiek īstenoti attiecīgi pasākumi, attiecīgā gadījumā arī aktīvās vielas atsaukšana. Izstrādā darbības procedūras, kurās aprakstīts, kā jārīkojas pēc tam, kad saņemta ar kvalitāti saistīta sūdzība.

2. Sūdzību protokolos iekļauj:

a) sūdzības iesniedzēja vārdu vai uzņēmuma nosaukumu un pastāvīgo vai juridisko adresi;

b) sūdzības iesniedzēja vārdu, attiecīgā gadījumā uzrunu un kontaktinformāciju;

c) sūdzības būtību, arī aktīvās vielas nosaukumu un sērijas numuru;

d) sūdzības saņemšanas datumu;

e) sākotnējās rīcības aprakstu, arī datumus un rīkojušās personas identitāti;

f) jebkādas vēlākas rīcības aprakstu;

g) sūdzības autoram sniegto atbildi, arī tās nosūtīšanas datumu;

h) galīgo lēmumu par attiecīgo starpprodukta vai aktīvās vielas sēriju.

3. Ja tiek atklāts sērijas kvalitātes defekts vai par tādu ir aizdomas, apsver, vai nav jāpārbauda citas sērijas vai attiecīgā gadījumā citi produkti, lai pārliecinātos, vai nav skarti arī tie. Izmeklē sērijas, kurās var būt defektīvās sērijas vai sastāvdaļu daļas.

4. Izmeklēšanā prioritāri ir nodrošināt attiecīgu riska mazināšanas pasākumu veikšanu. Visi pieņemtie lēmumi un pasākumi atspoguļo riska līmeni, un tos dokumentē. Pārrauga īstenoto koriģējošo un preventīvo pasākumu efektivitāti.

5. Iedibina aktīvo vielu atsaukšanas procedūras, kurās paredz to, kā atsaukšana ir jāuzsāk, kas atsaukšanas gadījumā ir jāinformē (arī kuras attiecīgās iestādes) un kā jārīkojas ar atsaukto materiālu.

XVI NODAĻA

ĀRPAKALPOJUMĀ NODOTĀS DARBĪBAS

66. pants

Prasības attiecībā uz ārpakalpojumā nodotām darbībām

1. Ar aktīvo vielu ražošanu vai kontroli saistītas darbības ārpakalpojumā nodod, slēdzot rakstisku līgumu, kurš skaidri apraksta visu pušu pienākumus.

2. Līgums aptver šādus papildu aspektus:

a) līgumdarba izpildītājs attiecībā uz aktīvajām vielām ievēro labu ražošanas praksi;

b) līgumdarba izpildītājs atļauj līgumdarba pasūtītājam ārpakalpojumā nodoto darbību sakarā veikt auditus;

c) visu ar ārpakalpojumā nodotajām darbībām saistītos protokolus glabā ražotnē, kurā notiek darbība, un tie ir viegli pieejami;

d) līgumdarba izpildītājs par darbu, kas viņam uzticēts saskaņā ar līgumu, bez līgumdarba pasūtītāja rakstiskas atļaujas nav tiesīgs slēgt apakšlīgumu;

e) līgumdarba izpildītājs bez līgumdarba pasūtītāja rakstiskas atļaujas nedrīkst mainīt procesu, aprīkojumu, testēšanas metodes, specifikācijas vai citas līguma prasības.

3. Visas ārpakalpojumā nodotās ražošanas vai kontroles darbības attiecībā uz aktīvajām vielām, ko izmanto par veterināro zāļu izejmateriāliem, atbilst labai ražošanas praksei. Īpašu uzmanību pievērš tam, lai novērstu šķērskontamināciju un nodrošinātu izsekojamību.

4. Līgumdarba pasūtītājs līgumdarba izpildītājus auditē, lai par konkrētajām darbībām ražotnēs, ko aptver līgums, veterināro zāļu izejvielām izmantotu aktīvo vielu sakarā nodrošinātu atbilstību labai ražošanas praksei.

XVII NODAĻA

PĀRPAKOŠANĀ VAI PĀRMARĶĒŠANĀ IESAISTĪTĀS STRUKTŪRAS

67. pants

Aktīvo vielu un to starpproduktu izsekojamība

Aktīvo vielu un to starpproduktu pārpakošanā vai pārmarķēšanā iesaistītās struktūras nodrošina aktīvo vielu un starpproduktu pilnīgu izsekojamību, saskaņā ar Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2021/1280 13. panta 3. punktu par tādu aktīvo vielu labu izplatīšanas praksi, ko izmanto par veterināro zāļu izejvielām, glabājot protokolus.

68. pants

Kvalitātes vadība

1. Lai nepieļautu sajaukšanu un aktīvās vielas vai starpprodukta identitātes vai tīrības zudumu, aktīvās vielas un to starpproduktus pārpako, pārmarķē un tur saskaņā ar attiecīgu labu ražošanas kontroli.

2. Pārpakošanu veic piemērotos vides apstākļos, lai nepieļautu kontamināciju un šķērskontamināciju.

69. pants

Stabilitātes testi

Ja aktīvo vielu vai starpproduktu pārpako citā tvertnē nekā tā, ko aktīvās vielas vai starpprodukta ražotājs izmantojis sākotnēji, –, lai pamatotu noliktos derīguma termiņus vai atkārtotas testēšanas datumus, veic stabilitātes testus.

70. pants

Informācijas tālāknodošana

Pārpakošanā vai pārmarķēšanā iesaistītās struktūras:

a) attiecīgu informāciju saviem klientiem un kompetentajām iestādēm nosūta saskaņā ar Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2021/1280 par tādu aktīvo vielu labu izplatīšanas praksi, kuras izmanto par veterināro zāļu izejvielām, 19. panta normām;

b) attiecībā uz analīzes sertifikātiem nodrošina atbilstību 47. pantam.

XVIII NODAĻA

ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ AKTĪVAJĀM VIELĀM, KAS RAŽOTAS ŠŪNU KULTŪRĀ VAI FERMENTĀCIJĀ

71. pants

Vispārīgi

1. Šī nodaļa attiecas uz aktīvajām vielām vai to starpproduktiem, kas ražoti šūnu kultūrā vai fermentācijā, izmantojot dabīgus vai rekombinantus organismus.

2. Šo nodaļu piemēro no brīža, kad tiek iegūts aktīvās vielas vai tās starpproduktu ražošanai paredzēts šūnu bankas flakons.

3. Attiecībā uz šūnu kultūrā vai fermentācijā ražotām aktīvajām vielām vai starpproduktiem – atkarībā no aktīvās vielas vai tās starpprodukta avota, sagatavošanas metodes un paredzētās izmantošanas var būt nepieciešams ražošanas laikā kontrolēt mikrobioloģisko kontaminmāciju, kontamināciju ar vīrusiem, kontrolēt endotoksīnus un attiecīgos posmos – procesu monitorēt.

4. Lai kontaminācijas risku samazinātu līdz minimumam, izmanto piemērotu aprīkojumu un vides kontroli. Vides kvalitātes pieņemamības kritēriji un monitoringa biežums ir atkarīgi no ražošanas posma un ražošanas apstākļiem (atvērtas, slēgtas vai norobežotas sistēmas).

5. Procesa kontrolē ņem vērā:

a) attiecīgā gadījumā – darba šūnu bankas uzturēšanu;

b) pareizu kultūras inokulāciju un paplašināšanos;

c) fermentācijas laikā vai šūnu kultūrai – kritisko ekspluatācijas parametru kontroli;

d) attiecīgā gadījumā – šūnu augšanas procesa, dzīvotspējas (attiecībā uz lielāko šūnu kultivēšanas procesu daļu) un ražīguma monitoringu;

e) ievākšanas un attīrīšanas procedūras, kurās aizvāc šūnas, šūnu atliekas un barotnes sastāvdaļas, vienlaikus aktīvās vielas vai to starpproduktus aizsargājot pret kontamināciju (jo īpaši mikrobioloģiskas dabas) un no kvalitātes zuduma;

f) attiecīgos ražošanas posmos – mikrobioloģiskās kontaminācijas un, ja vajag, endotoksīnu līmeņa monitorings;

g) attiecīgā gadījumā – Starptautiskās konferences par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto zāļu reģistrācijai *(ICH) Q5A* vadlīnijās ([8]) aprakstītās bažas par virusoloģisko drošību.

6. Attiecīgā gadījumā pierāda, ka barotnes sastāvdaļas, saimniekšūnu proteīni, citi ar procesu saistīti piemaisījumi, ar produktu saistīti piemaisījumi vai kontaminanti ir aizvākti.

72. pants

Šūnu bankas uzturēšana un protokoli

1. Šūnu bankām piekļūst tikai pilnvaroti darbinieki.

2. Šūnu bankas tur glabāšanas apstākļos, kas paredzēti šūnu dzīvotspējas uzturēšanai un kontaminācijas novēršanai. Ņem vērā starptautisko pamatnostādni *ICH Q5A*.

3. Par šūnu banku flakonu izmantošanu un glabāšanas apstākļiem glabā protokolus.

4. Attiecīgā gadījumā šūnu bankas periodiski monitorē, lai noteiktu piemērotību lietošanai.

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

73. pants

Šūnu kultūra vai fermentācija

1. Ja aseptiski jāpievieno šūnu substrāti, barotnes, buferšķīdumi un gāzes, pēc iespējas izmanto slēgtas vai norobežotas sistēmas. Ja sākotnējā trauka inokulāciju, vēlāku pārnesi vai pievienošanu (barotnes, buferšķīdumi) veic atklātos traukos, ievieš kontroles un procedūras, kas kontaminācijas risku samazina līdz minimumam.

2. Ja aktīvās vielas kvalitāti var ietekmēt mikrobioloģiska kontaminācija, manipulācijas ar nesegtiem traukiem veic biodrošuma skapī vai līdzīgi kontrolētā vidē.

3. Darbinieki ir attiecīgi ģērbti un ar kultūrām rīkojas, ievērojot īpašus piesardzības pasākumus.

4. Lai nodrošinātu atbilstību izveidotajam procesam, kritiskos ekspluatācijas parametrus (piem., temperatūra, pH, kratīšanas frekvence, gāzu pievienošana, spiediens) monitorē. Monitorē arī šūnu augšanu, dzīvotspēju (attiecībā uz lielāko daļu šūnu kultivēšanas procesu) un attiecīgā gadījumā produktivitāti. Dažādu procesu kritiskie parametri atšķirsies, un klasiskās fermentācijas gadījumā dažu parametru (piem., šūnu dzīvotspēja) monitoringu drīkst neveikt.

5. Šūnu kultivēšanas iekārtas pēc lietošanas iztīra un sterilizē. Attiecīgā gadījumā tīra un dezinficē vai sterilizē fermentācijas iekārtas.

6. Attiecīgā gadījumā, ja tas lietderīgi aktīvās vielas kvalitātes aizsardzībai, pirms izmantošanas sterilizē kultivēšanas barotnes.

7. Ir ieviestas attiecīgas procedūras, kā atklāt kontamināciju un kā noteikt turpmāko rīcību. Minētajās procedūrās ir instrukcijas par to, kā noteikt kontaminācijas ietekmi uz produktu un kā aprīkojumu dekontaminēt un atjaunot stāvoklī izmantošanai turpmākajās sērijās. Attiecīgā gadījumā identificē fermentācijas procesos novērotos svešķermeņus un vajadzības gadījumā novērtē to klātbūtnes ietekmi uz produkta kvalitāti. Šo novērtējumu rezultātus ņem vērā rīcībā ar saražoto materiālu.

8. Par kontaminācijas gadījumiem glabā protokolus.

9. Kopīgu (daudziem produktiem paredzētu) aprīkojumu izmanto, balstoties uz riska novērtējumu, un attiecīgā gadījumā, lai novērstu šķērskontaminācijas risku, pēc tīrīšanas starp produktu ražošanas kampaņām var būt nepieciešama papildu testēšana.

74. pants

Ievākšana, izolēšana un attīrīšana

1. Tādus ievākšanas posmus, kuru uzdevums ir šūnas vai šūnu sastāvdaļas vai nu aizvākt, vai pēc šūnu destrukturēšanas ievākt to sastāvdaļas, veic ar tādu aprīkojumu un tādās zonās, kas paredzētas kontaminācijas riska samazināšanai līdz minimumam.

2. Ievākšanas un attīrīšanas procedūras, kurās ražotāju organismu, šūnu atliekas un barotnes komponentus (turklāt līdz minimumam samazinot noārdīšanos, kontamināciju un kvalitātes zudumu) aizvāc vai inaktivē, pietiekami nodrošina, ka rekuperētajam starpproduktam vai aktīvajai vielai piemīt vienveidīga kvalitāte.

3. Pēc lietošanas visu aprīkojumu pienācīgi tīra un attiecīgā gadījumā dezinficē. Vairākas secīgas sērijas bez tīrīšanas ražot drīkst tad, ja netiek pazemināta starpprodukta vai aktīvās vielas kvalitāte.

4. Ja izmanto atklātas sistēmas, attīrīšanu veic produkta kvalitātes nodrošināšanai piemērotos vides apstākļos.

5. Ja aprīkojums jāizmanto vairākiem produktiem, var būt lietderīgi izmantot tādas papildu kontroles kā īpašu hromatogrāfijas sveķu izmantošana vai papildu testēšana. Šo metožu ieviešanā izmanto riska novērtēšanu.

75. pants

Vīrusu izņemšanas un inaktivācijas posmi

1. Vīrusu izņemšanas un vīrusu inaktivācijas posmu izpilda validēto parametru robežās.

2. Veic attiecīgus piesardzības pasākumus, lai novērstu virusoloģisku kontaminmāciju, kas vīrusu izņemšanas vai inaktivācijas posmā ir iespējama pirms vīrusu izņemšanas vai inaktivācijas un pēc to izņemšanas vai inaktivācijas. Vaļēju apstrādi veic zonās, kas ir nošķirtas no citām apstrādes darbībām un apgādātas ar atsevišķu gaisa apstrādes mezglu.

3. Dažādiem attīrīšanas posmiem parasti neizmanto vienu un to pašu aprīkojumu. Ja izmanto vienu un to pašu aprīkojumu, pirms atkārtotas izmantošanas to pienācīgi tīra un dezinficē.

4. Jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi, kas novērstu iespējamu vīrusa pārnešanu (piem., ar aprīkojumu vai vidi) no iepriekšējiem posmiem.

XIX NODAĻA

ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ GĀZVEIDA AKTĪVAJĀM VIELĀM

76. pants

Gāzveida aktīvās vielas

1. Nepārtrauktā gāzveida aktīvās vielas ražošanas procesā (piem., gaisa separācijā) pastāvīgi monitorē kvalitāti. Šā monitoringa rezultātus glabā tā, lai būtu iespējams novērtēt tendences.

2. Kriogēnās un sašķidrinātās gāzes pārvietošana un piegāde un balonu un pārvietojamo kriogēno tvertņu uzpildīšana un marķējums atbilst prasībām, kas ir noteiktas Īstenošanas regulas (ES) 2025/2091 par veterināro zāļu labo ražošanas praksi III pielikuma V.6.1. un V.6.2. iedaļā.

XX NODAĻA

NOBEIGUMA NOTEIKUMI

77. pants

Stāšanās spēkā un piemērošana

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī.*

To piemēro no 2026. gada 16. jūlija.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2025. gada 17. oktobrī

Komisijas vārdā –
priekšsēdētāja
Ursula VON DER LEYEN

PIELIKUMS

Aktīvo vielu ražošanas sākumpunkts

Punkts, kurā aktīvās vielas izejvielu parasti ievada ražošanas procesā, ir norādīts nākamajā tabulā.

Ražošanas veids	Aktīvo vielu ražošanas posmi				
Ķīmiskā ražošana	aktīvās vielas izejvielas ražošana	aktīvās vielas izejvielas ievadīšana procesā	starpprodukta(-u) ražošana	izolēšana un attīrīšana	fiziskā apstrāde; iepakošana
Aktīvā viela, kuras avots ir dzīvnieki	orgānu, šķidrumu vai audu ievākšana	griešana, sajaukšana un/vai sākotnējā apstrāde	aktīvās vielas izejvielas ievadīšana procesā	izolēšana un attīrīšana	fiziskā apstrāde; un iepakošana
Aktīvā viela, kas ekstrahēta no augiem	augu ievākšana	griešana un sākotnējā(-ās) ekstrakcija(-s)	aktīvās vielas izejvielas ievadīšana procesā	izolēšana un attīrīšana	fiziskā apstrāde; iepakošana
Par aktīvo vielu izmantoti drogu ekstrakti	augu ievākšana	griešana un sākotnējā(-ās) ekstrakcija(-s)		tālāka ekstrakcija	fiziskā apstrāde; iepakošana
Aktīvā viela, kas sastāv no sasmalcinātiem vai saberztām drogām	augu ievākšana un/vai audzēšana un ražas novākšana	griešana/smalcināšana			fiziskā apstrāde; iepakošana
Biotehnoloģija: Fermentācija/ šūnu kultūras	galvenās šūnu bankas un darba šūnu bankas izveide	darba šūnu bankas uzturēšana	šūnu kultūras un/vai fermentācija	izolēšana un attīrīšana	fiziskā apstrāde; iepakošana
Aktīvās vielas ieguve "klasiskā" fermentācijā	šūnu bankas izveide	šūnu bankas uzturēšana	šūnu ievadīšana fermentācijā	izolēšana un attīrīšana	fiziskā apstrāde; iepakošana

Aktīvo vielu ražošanas posmi, uz ko attiecas šī regula, ir iezīmēti pelēkā krāsā.