2025/2154

27.10.2025

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2025/2154

tas-17 ta' Ottubru 2025

li jistabbilixxi prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu fi prodotti mediċinali veterinarji f'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-11 ta' Diċembru 2018 dwar prodotti mediċinali veterinarji u li jħassar id-Direttiva 2001/82/KE ([1]), u b'mod partikolari l-Artikolu 93(2) tiegħu,

Billi:

(1) F'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6, il-prodotti mediċinali veterinarji manifatturati fl-Unjoni, inklużi l-prodotti mediċinali veterinarji maħsuba għall-esportazzjoni kif ukoll il-prodotti mediċinali veterinarji importati fl-Unjoni, għandhom jiġu manifatturati f'konformità mal-prassi tajba ta' manifattura u jkun fihom bħala materjali tal-bidu biss sustanzi attivi li jkunu ġew manifatturati f'konformità mal-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi.

(2) Il-Kummissjoni għandha tadotta prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji (is-"sustanzi attivi") applikabbli fl-Unjoni. Jenħtieġ li l-prassi tajba ta' manifattura applikabbli fl-Unjoni tkompli tiġi allinjata mal-istandards internazzjonali rilevanti.

(3) Jenħtieġ li tiġi żgurata l-konformità mar-rekwiżiti għall-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi applikabbli fl-Unjoni mill-manifatturi tas-sustanzi attivi ("manifatturi"). Sabiex jiġi evitat kwalunkwe trażżin fuq l-iżvilupp ta' kwalunkwe kunċett ġdid jew teknoloġija ġdida, jenħtieġ li l-manifatturi tas-sustanzi attivi jitħallew jimplimentaw approċċi alternattivi għal dawk stabbiliti f'dan ir-Regolament biss jekk ikunu jistgħu juru li l-approċċ alternattiv huwa kapaċi jilħaq l-istess objettivi u li l-kwalità u l-purità tas-sustanzi attivi huma żgurati.

(4) Il-manifattura ta' sustanzi attivi sterili tippreżenta riskji speċifiċi li jenħtieġ li jiġu indirizzati bil-ħsieb li tiġi żgurata l-kwalità ta' tali sustanzi attivi. Għal dan l-għan, l-isterilizzazzjoni u l-ipproċessar asettiku ta' sustanzi attivi sterili jenħtieġ li jitwettqu f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness I tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2025/2091 ([2]) dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.

(5) Il-manifattura ta' sustanzi attivi minn oriġini bijoloġika tippreżenta karatteristiċi speċifiċi li jenħtieġ li jiġu indirizzati bil-ħsieb li tiġi żgurata l-kwalità ta' tali sustanzi attivi. Għal dan l-għan, ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness II tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji jenħtieġ li jiġu applikati kif rilevanti.

(6) Il-manifattura ta' sustanzi attivi minn oriġini erbali tippreżenta karatteristiċi speċifiċi li jenħtieġ li jiġu indirizzati bil-ħsieb li tiġi żgurata l-kwalità ta' tali sustanzi attivi. Għal dan l-għan, ir-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness III tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji jenħtieġ li jiġu applikati kif rilevanti.

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

([2]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2025/2091 tas-17 ta' Ottubru 2025 li jistabbilixxi prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji f'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Is-sustanzi attivi użati fi prodotti mediċinali veterinarji parassitiċidi għall-ispeċijiet fil-mira tan-naħal u s-sustanzi attivi użati fi prodotti mediċinali veterinarji ektoparassitiċidi għal applikazzjoni esterna spiss jiġu prodotti għall-użu f'tipi oħra ta' prodotti u l-kwantità meħtieġa għall-produzzjoni ta' prodotti mediċinali veterinarji hija żgħira wisq biex tkun ekonomikament vijabbli. Sabiex tiġi żgurata d-disponibbiltà ta' prodotti mediċinali veterinarji parassitiċidi għan-naħal u prodotti mediċinali veterinarji ektoparassitiċidi, jenħtieġ li dan ir-Regolament ma japplikax għall-produzzjoni ta' dawk is-sustanzi attivi. Madankollu, jenħtieġ li l-proċess tal-manifattura tagħhom ikun adegwat sabiex jiġu żgurati l-kwalità u l-purità tas-sustanzi attivi. Barra minn hekk, jenħtieġ li jkun hemm konformità mal-ispeċifikazzjonijiet previsti mill-manifattur tal-prodott mediċinali veterinarju.

(8) Meta jkun hemm proċess kontinwu mill-akkwist jew l-iżolament ta' sustanza attiva minn sors bijoloġiku sal-manifattura tal-prodott lest, bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali veterinarji magħmulin minn ċelloli, vaċċini abbażi ta' vettur virali jew fagi, il-proċess kollu tal-manifattura huwa soġġett għar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji u għalhekk jenħtieġ li dan ir-Regolament ma japplikax għalihom.

(9) Meta jkun hemm proċess kontinwu mill-manifattura tas-sustanza attiva gassuża sal-manifattura tal-prodott lest, il-proċess kollu tal-manifattura jkun soġġett għar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji u għalhekk jenħtieġ li dan ir-Regolament ma japplikax għalihom.

(10) Jenħtieġ li l-manifatturi jiżguraw l-identità, l-integrità, it-traċċabbiltà u l-kwalità konsistenti tas-sustanzi attivi matul il-produzzjoni tagħhom. Sabiex jintlaħaq dan l-objettiv, jenħtieġ li l-manifatturi jimplimentaw sistema komprensiva tal-ġestjoni tal-kwalità.

(11) Permezz ta' rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti, il-manifatturi jenħtieġ li jivverifikaw il-konsistenza tal-proċessi eżistenti, l-adegwatezza tal-ispeċifikazzjonijiet kurrenti, jidentifikaw ix-xejriet, u jidentifikaw it-titjib tal-prodotti u tal-proċessi. Fejn xieraq, l-eżitu ta' tali rieżamijiet jenħtieġ li jwassal għall-implimentazzjoni ta' miżuri rimedjali jew preventivi.

(12) Sabiex jiġi żgurat li s-sustanzi attivi jissodisfaw l-istandards ta' kwalità meħtieġa u jikkonformaw mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni u mal-prassi tajba ta' manifattura, jenħtieġ li l-manifatturi jwettqu awtospezzjonijiet regolari.

(13) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi, jenħtieġ li l-manifatturi jkollhom għadd adegwat ta' persunal kompetenti b'responsabbiltajiet ċari. Jenħtieġ li l-persunal jingħata taħriġ inizjali u kontinwu rilevanti għall-kompiti assenjati.

(14) Jenħtieġ li standards xierqa tal-iġjene jinżammu l-ħin kollu matul il-proċess tal-manifattura.

(15) Sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi, jenħtieġ li l-manifatturi jkollhom bini u tagħmir xieraq għall-manifattura u l-kontroll tas-sustanzi attivi kif ukoll bini xieraq għall-ħżin ta' materjali u prodotti. Tali bini u tagħmir jenħtieġ li jinżammu f'kundizzjoni adegwata. Il-kwalifika u l-validazzjoni tal-bini u t-tagħmir, inklużi l-utilitajiet u s-sistemi użati matul il-manifattura ta' sustanzi attivi, jenħtieġ li jiġu stabbiliti bħala rekwiżit bażiku ta' prassi tajba ta' manifattura.

(16) Sabiex jiġi żgurat li l-użu ta' sistemi kompjuterizzati ma jżidx ir-riskji għall-kwalità tas-sustanzi attivi, jenħtieġ li jiġu stabbiliti ċerti rekwiżiti għall-użu ta' sistemi bħal dawn.

(17) Jenħtieġ li tiġi stabbilita sistema komprensiva ta' dokumentazzjoni bħala komponent ewlieni tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità. Jenħtieġ li s-sistema ta' dokumentazzjoni tiżgura li jiġu stabbiliti struzzjonijiet u speċifikazzjonijiet xierqa, inklużi kontrolli u proċeduri ta' monitoraġġ rilevanti, bil-ħsieb li tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi. Barra minn hekk, jenħtieġ li s-sistema ta' dokumentazzjoni tiżgura li l-attivitajiet kollha li, direttament jew indirettament jistgħu jaffettwaw il-kwalità tas-sustanzi attivi, jiġu rreġistrati kif xieraq u li l-integrità tad-data tinżamm matul il-perjodu ta' retenzjoni rilevanti.

(18) Jenħtieġ li jiġu stabbiliti rekwiżiti li jikkonċernaw l-immaniġġjar tal-materjali u tal-prodotti, il-kwalifika tal-fornituri, il-prevenzjoni tal-kontaminazzjoni kroċjata u l-operazzjonijiet tal-imballaġġ.

(19) Il-produzzjoni u l-kontrolli ta' waqt il-proċess jenħtieġ li jitwettqu sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanza attiva u tas-sustanzi intermedji tagħha.

(20) Jenħtieġ li jiġu implimentati proċeduri ta' kontroll tal-laboratorju sabiex jiġi żgurat li l-materjali ma jiġux rilaxxati għall-użu u li l-prodotti ma jiġux rilaxxati għall-provvista sakemm il-kwalità tagħhom tkun ġiet ivverifikata. Bħala tali, jenħtieġ li l-kontroll tal-laboratorju jinkludi l-kampjunar, l-ispeċifikazzjonijiet u l-ittestjar, kif ukoll miżuri organizzattivi, dokumentazzjoni u proċeduri ta' rilaxx.

(21) Il-kampjunar korrett huwa essenzjali sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodotti manifatturati. Il-kampjuni ta' referenza jenħtieġ li jinżammu bħala rekord tal-lott ta' sustanza attiva u għall-valutazzjoni fil-każ ta' investigazzjonijiet dwar il-kwalità.

(22) Sabiex jiġi żgurat li l-problemi ta' kwalità jiġu identifikati u indirizzati malajr, il-manifatturi jenħtieġ li jistabbilixxu sistema biex jiġu rreġistrati u investigati difetti suspettati fil-kwalità u lmenti relatati mal-kwalità. Barra minn hekk, jenħtieġ li jiġu stabbiliti proċeduri sabiex jiġu mmaniġġjati s-sejħiet lura.

(23) Sabiex jiġi żgurat li l-esternalizzazzjoni tal-attivitajiet relatati mal-manifattura u l-kontroll ta' sustanzi attivi ma żżidx ir-riskji għall-kwalità tas-sustanzi attivi, jenħtieġ li jiġu stabbiliti ċerti rekwiżiti. B'mod partikolari, jenħtieġ li l-esternalizzazzjoni ssir bil-miktub u jenħtieġ li jkun hemm delineazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet ta' kull parti.

(24) Il-manifattura ta' ċerti tipi ta' sustanzi attivi jistħoqqilha kunsiderazzjoni speċifika. Jenħtieġ li jiġu implimentati rekwiżiti addizzjonali fil-manifattura ta' sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom manifatturati minn koltura taċ-ċelloli jew fermentazzjoni u fil-manifattura ta' gassijiet tas-sustanzi attivi. Huwa għalhekk meħtieġ li jiġu stabbiliti ċerti aġġustamenti għar-rekwiżiti ta' prassi tajba ta' manifattura jew, fejn xieraq, rekwiżiti addizzjonali għal dawk il-prodotti.

(25) Filwaqt li r-rekwiżiti ta' prassi tajba ta' manifattura stabbiliti f'dan ir-Regolament jibqgħu allinjati mar-rekwiżiti applikabbli skont id-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([3]) , jenħtieġ li jingħata żmien lill-awtoritajiet kompetenti u lill-partijiet ikkonċernati sabiex isiru familjari mad-dispożizzjonijiet ta' dan ir-Regolament. Għaldaqstant, l-applikazzjoni tiegħu jenħtieġ li tiġi differita.

(26) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma f'konformità mal-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Prodotti Mediċinali Veterinarji,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

KAPITOLU I

DISPOŻIZZJONIJIET ĠENERALI

Artikolu 1

Suġġett u kamp ta' applikazzjoni

1. Dan ir-Regolament jistabbilixxi r-rekwiżiti għal prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi li jintużaw bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji ("sustanzi attivi").

2. Dan ir-Regolament japplika għall-manifattura ta' sustanzi attivi sterili biss sal-punt immedjatament qabel ma ssir sterili s-sustanza attiva. L-isterilizzazzjoni u l-ipproċessar asettiku għandhom jitwettqu f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fl-Anness I tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.

([3]) Id-Direttiva tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill 2001/82/KE tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità rigward il-prodotti mediċinali veterinarji (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 1, ELI:http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Il-manifattura tas-sustanzi attivi bijoloġiċi għandha tikkonforma mar-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti fl-Anness II tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji, bl-eċċezzjoni tas-sustanzi attivi msemmija fil-paragrafu 7.

4. Il-manifattura tas-sustanzi attivi erbali għandha tkun soġġetta għar-rekwiżiti addizzjonali stabbiliti fl-Anness III tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.

5. Dan ir-Regolament, ħlief il-Kapitolu XVII tiegħu, japplika għall-manifatturi ta' sustanzi attivi għajr is-sustanzi msemmija fil-paragrafu 7 ta' dan l-Artikolu.

6. Il-Kapitolu XVII japplika għall-entitajiet involuti fl-ippakkjar mill-ġdid jew fit-tikkettar mill-ġdid ta' sustanzi attivi għajr is-sustanzi msemmija fil-paragrafu 7 ta' dan l-Artikolu.

7. Dan ir-Regolament ma japplikax għas-sustanzi attivi li ġejjin:

(a) sustanzi attivi li għandhom jintużaw fi prodotti mediċinali veterinarji parassitiċidi għall-ispeċi fil-mira tan-naħal,

(b) sustanzi attivi li għandhom jintużaw fi prodotti mediċinali veterinarji ektoparassitiċidi għall-applikazzjoni esterna għall-annimali,

(c) sustanzi attivi bijoloġiċi fejn ikun hemm proċess kontinwu mit-tiftix ta' sorsi ta' provvista jew l-iżolament tas-sustanza attiva minn sors bijoloġiku sal-manifattura tal-prodott lest,

(d) gassijiet fejn ikun hemm manifattura kontinwa u l-ebda ħżin intermedju tal-gass bejn il-manifattura tas-sustanza attiva u l-manifattura tal-prodott mediċinali veterinarju hija possibbli.

8. Il-Kapitolu VII ma japplikax għall-produzzjoni ta' gassijiet tas-sustanza attiva mwettqa bis-separazzjoni tal-arja.

9. L-Artikoli 48 u 49 ma japplikawx għall-produzzjoni ta' gassijiet tas-sustanza attiva li għalihom l-istudji dwar l-istabbiltà inizjali ġew sostitwiti b'data biblijografika.

10. L-Artikolu 50 ma japplikax għall-produzzjoni ta' gassijiet tas-sustanza attiva, sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor.

11. Filwaqt li l-issodisfar tar-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament juri konformità ma' prassi tajba ta' manifattura, il-manifattur tas-sustanzi attivi (il-"manifattur") jista' jimplimenta approċċi alternattivi għar-rekwiżiti previsti f'dan ir-Regolament fejn ikun debitament ġustifikat li l-approċċ alternattiv ikun kapaċi jilħaq l-istess objettivi u li l-kwalità u l-purità tas-sustanza attiva jkunu żgurati.

Artikolu 2

Definizzjonijiet

Għall-finijiet ta' dan ir-Regolament, għandhom japplikaw id-definizzjonijiet li ġejjin:

(1) "iffirmat" tfisser ir-rekord tal-individwu li wettaq azzjoni jew rieżami partikolari. Dan ir-rekord jista' jkun inizjali, firma sħiħa bl-idejn, siġill personali, jew firma elettronika avvanzata kif iddefinita fl-Artikolu 3(11) tar-Regolament (UE) Nru 910/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill ([4]);

(2) "ġestjoni tar-riskji għall-kwalità" tfisser proċess sistematiku, applikat kemm b'mod proattiv kif ukoll b'mod retrospettiv, għall-valutazzjoni, il-kontroll, il-komunikazzjoni u r-rieżami tar-riskji għall-kwalità tas-sustanza attiva;

(3) "sustanza intermedja" tfisser materjal prodott matul l-istadji tal-ipproċessar ta' sustanza attiva li jgħaddi minn bidla molekulari jew purifikazzjoni ulterjuri qabel ma jsir sustanza attiva;

([4]) Ir-Regolament (UE) Nru 910/2014 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-23 ta' Lulju 2014 dwar l-identifikazzjoni elettronika u s-servizzi fiduċjarji għal tranżazzjonijiet elettroniċi fis-suq intern u li jħassar id-Direttiva 1999/93/KE (ĠU L 257, 28.8.2014, p. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

(4) “kwalifika” tfisser il-proċess biex jintwera li l-entitajiet, il-bini, it-tagħmir, l-utilitajiet, is-sistemi jew il-materjali huma adattati għall-kompitu maħsub u jistgħu jwasslu l-eżiti mistennija;

(5) “kontrolli ta’ waqt il-proċess” tfisser il-verifiki mwettqa matul il-produzzjoni sabiex jiġi mmonitorjat u, jekk ikun meħtieġ, aġġustat il-proċess biex jiġi żgurat li s-sustanza intermedja jew attiva tikkonforma mal-ispeċifikazzjonijiet meħtieġa;

(6) “validazzjoni” tfisser il-proċess biex jintwera li metodu jew proċess huwa adattat għall-użu maħsub tiegħu;

(7) “lott” tfisser kwantità definita ta’ materjali jew prodott li tgħaddi mill-istess proċess(i) sabiex jista’ jkun mistenni li tkun omoġenja. Fil-każ ta’ manifattura kontinwa, lott jikkorrispondi għal frazzjoni definita tal-produzzjoni, ikkaratterizzata mill-omoġeneità maħsuba tiegħu;

(8) “materja prima” tfisser materjali tal-bidu, reaġenti u solventi maħsuba għall-użu fil-produzzjoni ta’ sustanzi intermedji jew attivi;

(9) “żona” tfisser spazju. Sett speċifiku ta’ kmamar f’bini assoċjat mal-manifattura ta’ prodott wieħed jew aktar li jkollu unità komuni għall-immaniġġjar tal-arja jitqies bħala żona waħda;

(10) “kontaminazzjoni kroċjata” tfisser il-kontaminazzjoni ta’ materjal jew prodott ma’ materjal jew prodott ieħor;

(11) “kwarantina” tfisser l-iżolament — fiżikament jew b’mezzi effettivi oħra — ta’ materjali, sustanzi intermedji jew attivi sakemm tittieħed deċiżjoni dwar ir-rilaxx jew ir-rifjut tagħhom;

(12) “riproċessar” tfisser l-introduzzjoni ta’ sustanza intermedja jew attiva, inkluż waħda li ma tikkonformax mal-istandards jew mal-ispeċifikazzjonijiet, lura fil-proċess tal-manifattura u li tirrepeti pass ta’ kristallizzazzjoni jew passi oħra xierqa ta’ manipulazzjoni kimika jew fiżika li huma parti mill-proċess tal-manifattura stabbilit; mhijiex inkluża l-kontinwazzjoni ta’ stadju ta’ proċess wara li test ta’ kontroll ta’ waqt il-proċess ikun wera li l-pass mhuwiex komplut;

(13) “manifattura ta’ kampanja” tfisser il-manifattura ta’ serje ta’ lottijiet tal-istess prodott f’sekwenza f’perjodu ta’ żmien partikolari segwita minn aderenza stretta ma’ miżuri ta’ kontroll stabbiliti minn qabel it-trasferiment għal prodott ieħor. L-użu tal-istess tagħmir għal prodotti distinti huwa possibbli fil-manifattura ta’ kampanja dment li jiġu applikati miżuri xierqa ta’ kontroll;

(14) “kwantità” tfisser kwalunkwe prodott li jkun lesta l-istadji kollha tal-ipproċessar sa, iżda mhux inkluż, l-imballaġġ finali;

(15) “taħlit” tfisser il-proċess ta’ kombinazzjoni ta’ materjali li jikkonformaw mal-istess speċifikazzjoni biex tiġi prodotta sustanza intermedja jew attiva omoġenja;

(16) “standard referenzjali primarju” tfisser sustanza murija permezz ta’ sett estensiv ta’ testijiet analitiċi li hija materjal awtentiku ta’ purità għolja u li tinkiseb minn sors rikonoxxut uffiċjalment, jew ippreparata b’sinteżi indipendenti, jew miksuba minn materjal ta’ produzzjoni eżistenti ta’ purità għolja, jew ippreparata permezz ta’ purifikazzjoni ulterjuri tal-materjal ta’ produzzjoni eżistenti;

(17) “standard referenzjali sekondarju” tfisser sustanza ta’ kwalità u purità stabbilita, kif muri bi tqabbil ma’ standard referenzjali primarju, użata bħala standard referenzjali għall-analiżi tal-laboratorju ta’ rutina;

(18) “kampjun ta’ referenza” tfisser kampjun ta’ lott ta’ materjali użati fil-manifattura tas-sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu fi prodotti mediċinali veterinarji li jinħażen bl-għan li jiġi analizzat jekk ikun hemm bżonn matul il-ħajja fuq l-ixkaffa tal-lott ikkonċernat;

(19) “ħdim mill-ġdid” tfisser li sustanza intermedja jew attiva li ma tikkonformax mal-istandards jew mal-ispeċifikazzjonijiet tiġi soġġetta għal stadju wieħed jew aktar tal-ipproċessar li huma differenti mill-proċess tal-manifattura stabbilit sabiex tinkiseb sustanza intermedja jew attiva ta’ kwalità aċċettabbli;

(20) “likur omm” tfisser il-likwidu residwu li jibqa’ wara l-proċessi ta’ kristallizzazzjoni jew ta’ iżolament;

(21) "fermentazzjoni klassika" tirreferi għal proċessi li jużaw mikroorganiżmi li jeżistu fin-natura jew modifikati b'metodi konvenzjonali bħal irradjazzjoni jew mutaġenesi kimika, biex jipproduċu sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu.

Artikolu 3

Punt tat-tluq għall-manifattura ta' sustanzi attivi

1. Il-punt tat-tluq li fih tibda l-manifattura ta' sustanza attiva għandu jiġi ddeterminat f'konformità mal-Anness ta' dan ir-Regolament. Ir-raġunijiet għall-approċċ implimentat għandhom jiġu ddokumentati.

2. Mill-punt iddeterminat f'konformità mal-paragrafu 1, għandhom japplikaw ir-rekwiżiti stabbiliti f'dan ir-Regolament.

KAPITOLU II

SISTEMA TAL-ĠESTJONI TAL-KWALITÀ

Artikolu 4

Implimentazzjoni ta' sistema tal-ġestjoni tal-kwalità

1. Il-manifatturi għandu jkollhom fis-seħħ sistema komprensiva tal-ġestjoni tal-kwalità mfassla sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi.

2. Il-konformità ma' prassi tajba ta' manifattura u t-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, meta applikabbli, għandhom ikunu parti essenzjali mis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità.

Artikolu 5

Rekwiżiti tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità

1. It-tfassil tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità għandu jkun ibbażat fuq il-prinċipji tal-ġestjoni tar-riskju li ġejjin:

(a) l-evalwazzjoni tar-riskju għall-kwalità tkun ibbażata fuq għarfien xjentifiku, esperjenza bil-proċess u fl-aħħar mill-aħħar rabtiet mal-protezzjoni tal-utent u s-sikurezza tal-annimali ttrattati;

(b) il-livell tal-isforz, il-formalità u d-dokumentazzjoni tal-proċess tal-ġestjoni tar-riskji għall-kwalità huwa proporzjonat mal-livell tar-riskju.

2. Il-manifattur għandu jiddokumenta s-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u għandu jimmonitorja l-effettività tagħha.

3. Is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità għandha tispeċifika:

(a) l-istruttura organizzazzjonali tal-manifattur;

(b) il-proċeduri, il-proċessi, ir-riżorsi u l-attivitajiet meħtieġa sabiex jiġu żgurati l-kwalità u l-purità tas-sustanza attiva;

(c) il-persuni awtorizzati li jirrilaxxaw is-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom.

4. Is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità għandha tiżgura li:

(a) ikun hemm għadd adegwat ta' persunal bil-kwalifiki meħtieġa u b'taħriġ adegwat u jkun hemm allokazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet, inklużi r-responsabbiltajiet maniġerjali;

(b) ikun hemm unità tal-kwalità fis-seħħ, li tkun indipendenti mill-produzzjoni, u li tissodisfa kemm ir-responsabbiltajiet tal-assigurazzjoni tal-kwalità kif ukoll tal-kontroll tal-kwalità;

(c) il-bini u t-tagħmir ikunu adattati għall-użu maħsub u jinżammu kif xieraq;

(d) l-attivitajiet kollha relatati mal-kwalità jiġu rreġistrati fil-ħin li jitwettqu u li r-rekords jidentifikaw il-persuna li tagħmel l-entrata;

(e) ikun hemm sistema ta' dokumentazzjoni adegwata li tiżgura li jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet xierqa għall-materjali użati fil-manifattura tas-sustanza attiva u tas-sustanzi intermedji tagħha, li l-proċeduri ta' produzzjoni u ta' kontroll tal-kwalità jkunu definiti b'mod ċar, u li jinżammu rekords xierqa;

(f) il-proċess tal-manifattura jiġi rieżaminat b'mod sistematiku sabiex jiġi żgurat li jkun kapaċi jwassal b'mod konsistenti prodott tal-kwalità meħtieġa f'konformità mal-ispeċifikazzjonijiet rilevanti;

(g) jitwettqu kontrolli xierqa, inklużi kontrolli ta' waqt il-proċess u validazzjonijiet;

(h) ir-riżultati tal-monitoraġġ tal-prodott u tal-proċess jitqiesu fil-kuntest tar-rilaxx ta' lottijiet u fl-investigazzjoni tad-devjazzjonijiet;

(i) jiġu identifikati difetti fil-kwalità, devjazzjonijiet u problemi oħra jew avvenimenti mhux tas-soltu li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità tas-sustanza attiva, il-kawżi investigati, u jittieħdu miżuri rimedjali u/jew preventivi xierqa;

(j) jiġu stabbiliti arranġamenti għall-evalwazzjoni prospettiva tal-bidliet ippjanati u l-approvazzjoni tagħhom qabel l-implimentazzjoni tagħhom filwaqt li jitqiesu r-rekwiżiti regolatorji applikabbli, kif ukoll għall-evalwazzjoni tal-bidliet implimentati (kontroll tat-tibdil);

(k) l-ebda materjal ma jiġi rilaxxat jew użat qabel it-tlestija sodisfaċenti tal-evalwazzjoni mill-unità tal-kwalità sakemm ma jkunx hemm sistemi xierqa fis-seħħ li jippermettu tali użu;

(l) ikun hemm fis-seħħ proċeduri għan-notifika f'waqtha tal-ġestjoni ta' spezzjonijiet regolatorji, nuqqasijiet serji ta' PTM, difetti fil-prodott u azzjonijiet relatati;

(m) ikun hemm proċess ta' awtospezzjoni u/jew awditjar tal-kwalità li jivvaluta regolarment l-effettività tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità.

Artikolu 6

Responsabbiltajiet tal-unità tal-kwalità

1. L-unità tal-kwalità għandha tkun responsabbli kemm għall-assigurazzjoni tal-kwalità kif ukoll għall-kontroll tal-kwalità.

2. Ir-responsabbiltajiet tal-unità tal-kwalità għandhom jinkludu, fost l-oħrajn, l-elementi li ġejjin:

(a) ir-rilaxx jew ir-rifjut ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom;

(b) l-istabbiliment ta' sistema għar-rilaxx jew ir-rifjut tal-materja prima, is-sustanzi intermedji, il-materjali għall-imballaġġ u t-tikkettar;

(c) ir-rieżami tar-rekords tal-lottijiet tal-produzzjoni u tal-kontrolli tal-laboratorju għall-parametri kritiċi tal-proċess qabel ir-rilaxx tas-sustanza attiva;

(d) l-approvazzjoni ta':

  (i) l-ispeċifikazzjonijiet u l-istruzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni;

  (ii) il-proċeduri li għandhom impatt fuq il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom;

  (iii) il-manifatturi b'kuntratt ta' sustanzi intermedji u attivi;

  (iv) bidliet li potenzjalment ikollhom impatt fuq il-kwalità tas-sustanza attiva jew is-sustanzi intermedji tagħha;

(e) ir-rieżami u l-approvazzjoni tad-dokumenti kollha xierqa relatati mal-kwalità;

(f) l-iżgurar li:

  (i) id-devjazzjonijiet kritiċi jiġu investigati u solvuti;

  (ii) jitwettqu awtospezzjonijiet u/jew awditi interni;

  (iii) l-ilmenti relatati mal-kwalità jiġu investigati u solvuti;

  (iv) jintużaw sistemi effettivi għall-manutenzjoni u l-kalibrazzjoni tat-tagħmir kritiku;

(v) il-materjali jiġu ttestjati kif xieraq u r-riżultati jiġu rrappurtati;

(vi) tkun disponibbli data ta' stabbiltà li tappoġġa l-ittestjar mill-ġdid ta' sustanzi attivi jew intermedji, fejn xieraq;

(g) il-prestazzjoni tar-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti msemmija fl-Artikolu 8.

3. Ir-responsabbiltajiet tal-unità tal-kwalità għandhom jiġu ddokumentati bil-miktub u ma għandhomx jiġu ddelegati.

Artikolu 7

Responsabbiltajiet tal-unità tal-produzzjoni

Ir-responsabbiltajiet għall-attivitajiet ta' produzzjoni għandhom jiġu ddokumentati bil-miktub, u għandhom jinkludu mill-inqas l-elementi li ġejjin:

— il-preparazzjoni, ir-rieżami, l-approvazzjoni u d-distribuzzjoni tal-istruzzjonijiet għall-produzzjoni ta' sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom f'konformità mal-proċeduri bil-miktub;

— il-produzzjoni ta' sustanzi attivi u, fejn xieraq, sustanzi intermedji f'konformità mal-istruzzjonijiet approvati minn qabel;

— ir-rieżami tar-rekords kollha tal-lottijiet tal-produzzjoni u l-iżgurar li dawn jimtlew u jiġu ffirmati;

— ir-rapportar u l-evalwazzjoni tad-devjazzjonijiet kollha tal-produzzjoni, l-investigazzjoni tad-devjazzjonijiet kritiċi u r-reġistrazzjoni tal-konklużjonijiet;

— it-tindif u, meta xieraq, id-diżinfezzjoni tal-bini tal-produzzjoni;

— it-twettiq tal-kalibrazzjonijiet u ż-żamma tar-rekords ta' dawk il-kalibrazzjonijiet;

— il-manutenzjoni tal-bini u tat-tagħmir u ż-żamma tar-rekords tal-attivitajiet ta' manutenzjoni;

— ir-rieżami u l-approvazzjoni tal-protokolli u tar-rapporti ta' validazzjoni;

— l-evalwazzjoni tal-bidliet proposti fil-prodott, fil-proċess jew fit-tagħmir;

— l-iżgurar tal-kwalifika ta' faċilitajiet u tagħmir ġodda u modifikati.

Artikolu 8

Rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti

1. Ir-rieżamijiet tal-kwalità tal-prodotti għandhom jitwettqu u jiġu ddokumentati kull sena għal kull sustanza attiva, filwaqt li jitqiesu r-rieżamijiet preċedenti u għandhom jinkludu mill-inqas rieżami tal-elementi li ġejjin:

(a) il-kontrolli kritiċi ta' waqt il-proċess u riżultati tat-testijiet tas-sustanza attiva kritika,

(b) il-lottijiet kollha li naqsu milli jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti,

(c) id-devjazzjonijiet jew in-nuqqasijiet ta' konformità kritiċi kollha u l-investigazzjoni tagħhom,

(d) il-bidliet kollha mwettqa fil-proċess tal-manifattura jew fil-metodi analitiċi,

(e) ir-riżultati tal-programm ta' monitoraġġ tal-istabbiltà,

(f) ir-ritorni, l-ilmenti u s-sejħiet lura kollha relatati mal-kwalità,

(g) l-adegwatezza tal-azzjonijiet korrettivi.

2. Ir-riżultati tar-rieżami tal-kwalità tal-prodott għandhom jiġu evalwati u għandu jiġi vvalutat jekk humiex meħtieġa azzjonijiet korrettivi u/jew preventivi. Ir-raġunijiet għall-azzjonijiet korrettivi għandhom jiġu ddokumentati u l-azzjonijiet korrettivi miftiehma għandhom jitlestew fil-ħin u b'mod effettiv.

Artikolu 9

Awtospezzjoni

1. Għandhom jitwettqu awtospezzjonijiet regolari sabiex tiġi mmonitorjata l-implimentazzjoni tal-arranġamenti rigward il-persunal, il-bini, it-tagħmir, id-dokumentazzjoni, il-produzzjoni, il-kontroll tal-kwalità, is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità, ir-rilaxx ta' lottijiet u l-arranġamenti sabiex jiġu ttrattati l-ilmenti u s-sejħiet lura relatati mal-kwalità.

2. L-awtospezzjonijiet għandhom jivverifikaw l-idoneità tal-arranġamenti msemmija fil-paragrafu 1, filwaqt li jiżguraw li s-sustanzi attivi jissodisfaw l-istandards ta' kwalità meħtieġa u jikkonformaw ma' prassi tajba ta' manifattura.

3. L-awtospezzjonijiet għandhom jiġu rreġistrati. Ir-rapporti għandhom jinkludu l-osservazzjonijiet li saru u, fejn applikabbli, il-proposti għal miżuri rimedjali. L-azzjonijiet meħuda sussegwentement għandhom jiġu rreġistrati wkoll.

KAPITOLU III

PERSUNAL

Artikolu 10

Rekwiżiti ġenerali għall-persunal

1. F'kull post tal-manifattura għandu jkun hemm numru suffiċjenti ta' persunal bil-kwalifiki u l-esperjenza prattika meħtieġa wara li jitqiesu l-operazzjonijiet maħsuba. Ir-responsabbiltajiet individwali tal-persunal għandhom jiġu stabbiliti b'mod ċar.

2. Il-konsulenti għandu jkollhom edukazzjoni, taħriġ u esperjenza adegwati sabiex jagħtu pariri dwar is-suġġett li għalih ikunu mfittxa. Għandhom jinżammu rekords tal-kwalifiki u t-tip ta' servizz ipprovdut mill-konsulenti.

Artikolu 11

Taħriġ

1. Il-persunal kollu għandu jirċievi taħriġ inizjali u kontinwu rilevanti għall-kompiti assenjati. Għandu jiġi pprovdut taħriġ dwar is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-prassi tajba ta' manifattura għall-persunal li d-dmirijiet tiegħu jeħduhom f'żoni tal-produzzjoni u tal-ħżin jew f'laboratorji ta' kontroll. Il-persunal li jaħdem f'żoni fejn il-kontaminazzjoni hija ta' periklu, bħal żoni nodfa jew żoni fejn jiġu mmaniġġjati materjali attivi ħafna, tossiċi, infettivi jew ta' sensitizzazzjoni, għandu jingħata taħriġ speċifiku. It-taħriġ għandu jinkludi wkoll il-programmi ta' iġjene msemmija fl-Artikolu 12.

2. L-effettività prattika tat-taħriġ għandha tiġi vvalutata perjodikament. Għandhom jinżammu rekords tat-taħriġ.

Artikolu 12

Iġjene

1. Għandhom jiġu stabbiliti programmi dettaljati tal-iġjene adattati għall-ħtiġijiet differenti fil-post tal-manifattura. Tali programmi għandhom jinkludu proċeduri relatati mas-saħħa, il-prattiki tal-iġjene u l-ilbies tal-persunal. Għandha tingħata attenzjoni partikolari għall-miżuri ta' iġjene meħtieġa għall-manifattura ta' preparazzjonijiet sterili u bijoloġiċi. Il-proċeduri tal-iġjene għandhom jiġu segwiti strettament minn kull persuna li tidħol fiż-żoni tal-produzzjoni u tal-kontroll.

2. Il-persuni affettwati minn marda infettiva jew li jkollhom leżjoni miftuħa fuq is-superfiċe esposta tal-ġisem ma għandhomx ikunu involuti f'attivitajiet li jistgħu jwasslu biex jikkompromettu s-sikurezza jew il-kwalità tas-sustanzi attivi.

3. Kull persuna li tidħol fiż-żoni tal-manifattura għandha tilbes ilbies protettiv xieraq għall-operazzjonijiet li għandhom jitwettqu, li għandu jinbidel meta jkun xieraq. L-ilbies u l-kwalità tiegħu għandhom ikunu xierqa għall-proċess u l-grad taż-żona tax-xogħol. Għandu jintlibes b'tali mod li jipproteġi l-prodott mir-riskju ta' kontaminazzjoni.

4. Għandu jiġi evitat kuntatt dirett bejn l-operatur u l-prodott espost kif ukoll ma' kwalunkwe parti tat-tagħmir li tiġi f'kuntatt mal-prodotti.

5. L-ikel, ix-xorb, il-magħad jew it-tipjip, jew il-ħżin ta' ikel, xorb, materjali għat-tipjip fiż-żoni tal-produzzjoni u tal-ħżin għandhom ikunu pprojbiti.

KAPITOLU IV

BINI

Artikolu 13

Rekwiżiti ġenerali għall-bini

1. Il-bini użat għall-manifattura ta' sustanzi attivi għandu jkun adattat għall-operazzjonijiet maħsuba. B'mod partikolari, il-bini għandu jkun imfassal jew adattat, mgħammar, imħaddem, imnaddaf u miżmum sabiex tiġi mminimizzata l-opportunità għal kontaminazzjoni estranja, kontaminazzjoni kroċjata, ir-riskju ta' żbalji u kwalunkwe effett negattiv fuq il-kwalità tas-sustanzi attivi.

2. Il-fluss tal-materjali u tal-persunal fil-bini kollu għandu jkun imfassal b'tali mod li jiġi evitat it-taħwid jew il-kontaminazzjoni.

3. Għandhom ikunu fis-seħħ żoni jew sistemi ta' kontroll definiti għall-azzjonijiet li ġejjin:

(a) il-wasla, l-identifikazzjoni, il-kampjunar, u l-kwarantina tal-materjali li jkunu deħlin, sar-rilaxx jew ir-rifjut tagħhom,

(b) l-operazzjonijiet tal-produzzjoni,

(c) l-operazzjonijiet tal-laboratorju,

(d) l-operazzjonijiet tal-imballaġġ u tat-tikkettar,

(e) il-kwarantina qabel ir-rilaxx jew ir-rifjut ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom,

(f) il-kampjunar ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom,

(g) il-ħżin ta' materjali rilaxxati,

(h) iż-żamma ta' materjali rrifjutati qabel dispożizzjoni ulterjuri (eż. ir-ritorn, ir-riproċessar jew il-qerda).

4. Għandhom jiġu pprovduti faċilitajiet adegwati tal-ħasil u tat-tojlit għall-persunal. Il-faċilitajiet tal-ħasil għandhom jinżammu fi stat nadif u mgħammra b'ilma sħun u kiesaħ kif xieraq, sapun jew deterġent, u magni tat-tnixxif bl-arja jew xugamani li jintużaw darba biss. Il-faċilitajiet tal-ħasil u tat-tojlit għandhom ikunu separati miż-żoni tal-manifattura.

5. Għandhom jiġu pprovduti faċilitajiet adegwati tax-xawer jew għat-tibdil tal-ilbies, fejn xieraq.

6. Iż-żoni u l-operazzjonijiet tal-laboratorju għandhom ġeneralment ikunu separati miż-żoni tal-produzzjoni.

7. B'deroga mill-paragrafu 6, iż-żoni tal-laboratorju, jistgħu jkunu f'żoni tal-produzzjoni, dment li jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet li ġejjin:

(a) l-operazzjonijiet tal-proċess tal-produzzjoni ma jaffettwawx b'mod negattiv l-akkuratezza tal-kejl tal-laboratorju;

(b) il-laboratorju u l-operazzjonijiet tiegħu ma jaffettwawx ħażin il-proċess tal-produzzjoni, jew is-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom.

8. L-utilitajiet kollha li jaffettwaw il-kwalità tal-prodott għandhom ikunu kkwalifikati u mmonitorjati (eż. fwar, gassijiet, arja kkompressata, tisħin, ventilazzjoni u arja kundizzjonata). Għandha tittieħed azzjoni meta jinqabżu l-limiti għal dawk l-utilitajiet. Għandhom ikunu disponibbli tpinġijiet għal dawk is-sistemi ta' utilità.

9. Għandhom jiġu pprovduti sistemi tal-ventilazzjoni, tal-filtrazzjoni tal-arja u tal-egżost adegwati, fejn xieraq. Dawk is-sistemi għandhom ikunu mfassla u mibnija b'mod li jimminimizzaw ir-riskji ta' kontaminazzjoni u kontaminazzjoni kroċjata u għandhom jinkludu tagħmir għall-kontroll tal-pressjoni tal-arja, tal-mikroorganiżmi, jekk xieraq, tat-trab, tal-umdità u tat-temperatura, kif xieraq għall-istadju tal-manifattura. Għandha tingħata attenzjoni partikolari sabiex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji ta' kontaminazzjoni u kontaminazzjoni kroċjata lil żoni fejn is-sustanzi attivi jkunu esposti għall-ambjent.

10. Jekk l-arja tiġi ċċirkolata mill-ġdid lejn żoni tal-produzzjoni, għandhom jittieħdu miżuri xierqa sabiex jiġu kkontrollati r-riskji ta' kontaminazzjoni u kontaminazzjoni kroċjata.

11. Il-pajpijiet fissi għandhom jiġu identifikati b'mod xieraq billi jiġu identifikati linji individwali, dokumentazzjoni, sistemi ta' kontroll tal-kompjuter, jew b'mezzi alternattivi.

12. Id-drejns għandhom ikunu ta' daqs adegwat u għandhom jiġu pprovduti b'air break jew apparat xieraq li jipprevjeni l-fluss lura, fejn xieraq.

13. Għandu jiġi pprovdut dawl adegwat fiż-żoni kollha biex jiġu ffaċilitati t-tindif, il-manutenzjoni u l-operazzjonijiet xierqa.

14. Dranaġġ, żibel u skart ieħor ġol-bini u mill-bini u miż-żona ta' madwar għandhom jintremew b'mod sikur, fil-ħin u b'mod sanitarju. Il-kontenituri u l-pajpijiet għall-materjal tal-iskart għandhom ikunu ttikkettati b'mod ċar.

15. Għandu jitħejja master file tal-post għal kull post tal-manifattura, li għandu jipprovdi deskrizzjoni ta' livell għoli tal-bini, tal-attivitajiet imwettqa fil-post tal-manifattura u tas-sistema tal-kwalità implimentata. Il-master file tal-post għandu jsegwi l-mudell previst fl-Anness VI tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.

Artikolu 14

Ilma

1. L-ilma użat fil-proċess tal-manifattura tas-sustanzi attivi għandu jkun adattat għall-użu maħsub tiegħu.

2. L-ilma użat fil-manifattura ta' sustanzi attivi għandu jkun mill-inqas tal-kwalità tal-ilma tax-xorb, sakemm ma jkunx iġġustifikat mod ieħor.

3. Meta l-kwalità tal-ilma tax-xorb ma tkunx biżżejjed sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanza attiva u jkunu meħtieġa speċifikazzjonijiet tal-kwalità tal-ilma aktar stretti, għandhom jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet xierqa għall-attributi fiżiċi, kimiċi, mikrobijoloġiċi, l-organiżmi oġġezzjonabbli u l-endotossini.

4. Meta l-ilma użat fil-manifattura ta' sustanzi attivi jiġi pproċessat mill-manifattur sabiex tinkiseb kwalità definita, il-proċess applikat għall-ilma għandu jiġi vvalidat u mmonitorjat u għandhom jiġu stabbiliti limiti ta' azzjoni sabiex tiġi żgurata l-kwalità tal-ilma.

5. L-ilma użat fl-istadji finali tal-iżolament u tal-purifikazzjoni fil-produzzjoni ta' sustanza attiva mhux sterili maħsuba għall-produzzjoni ta' prodott mediċinali veterinarju sterili, għandu jiġi mmonitorjat u kkontrollat għall-għadd tal-kolonji mikrobiċi totali, l-organiżmi oġġezzjonabbli, u l-endotossini.

Artikolu 15

Konteniment

1. Sakemm ma jiġux stabbiliti u miżmuma proċeduri vvalidati ta' inattivazzjoni u tindif, għandhom jintużaw żoni tal-produzzjoni ddedikati meta jkunu involuti materjali ta' natura infettiva jew attività farmakoloġika jew tossiċità għolja.

2. Għandhom jiġu stabbiliti u implimentati miżuri xierqa sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata minn, fost l-oħrajn, il-persunal jew il-materjali li jgħaddu minn żona għal oħra.

3. L-attivitajiet ta' produzzjoni (inkluż l-użin, il-maċinazzjoni, jew l-imballaġġ) ta' materjali mhux farmaċewtiċi tossiċi ħafna bħall-bijoċidi u l-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti ma għandhomx isiru f'bini li jkun qed jintuża għall-produzzjoni ta' sustanzi attivi.

4. L-immaniġġjar u l-ħżin ta' materjali mhux farmaċewtiċi tossiċi ħafna għandhom jiġu separati minn sustanzi attivi.

5. Għandha tintuża sistema tal-kwalità komprensiva u effettiva li tinkorpora kontrolli adegwati tal-kwalità u ġestjoni tar-riskji għall-kwalità sabiex tiġi ddeterminata l-ħtieġa għaż-żoni tal-produzzjoni u sa fejn dawn jistgħu jintużaw għall-produzzjoni ta' bosta sustanzi attivi u sabiex jittaffa r-riskju ta' kontaminazzjoni.

Artikolu 16

Sanitazzjoni u manutenzjoni

1. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri bil-miktub li jassenjaw ir-responsabbiltà għas-sanitazzjoni u li jiddeskrivu l-iskedi, il-metodi, it-tagħmir u l-materjali tat-tindif li għandhom jintużaw fit-tindif tal-bini.

2. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri bil-miktub għall-użu ta' rodentiċidi, insettiċidi, fungiċidi, aġenti fumiganti, aġenti tat-tindif u tas-sanitizzazzjoni xierqa biex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tat-tagħmir, tal-materja prima, tal-materjali għall-imballaġġ jew it-tikkettar, tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom.

KAPITOLU V

TAGĦMIR

Artikolu 17

Tfassil u kostruzzjoni

1. It-tagħmir għall-operazzjonijiet ta' manifattura ta' sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom għandu jissodisfa l-kundizzjonijiet li ġejjin:

(a) ikun ta' tfassil xieraq u ta' daqs adegwat, u jinstab f'post adegwat u kkwalifikat b'mod xieraq għall-użu maħsub tiegħu;

(b) jitnaddaf, jiġi diżinfettat, fejn xieraq u jinżamm f'kundizzjoni tajba;

(c) ikun mibni b'tali mod li s-superfiċi ta' kuntatt ma jbiddlux il-kwalità tal-prodotti lil hinn mill-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti għas-sustanza attiva;

(d) jintuża fi ħdan il-firxa operattiva kwalifikata tiegħu.

2. It-tagħmir prinċipali u linji tal-ipproċessar installati b'mod permanenti użati matul il-produzzjoni ta' sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom għandhom jiġu identifikati b'mod xieraq.

3. Is-sustanzi meħtieġa għat-tħaddim ta' tagħmir użat f'operazzjonijiet ta' manifattura, bħal lubrikanti, fluwidi għat-tisħin jew berriedi, ma għandhomx jiġu f'kuntatt mas-sustanzi attivi jew mas-sustanzi intermedji tagħhom. Devjazzjonijiet minn dan ir-rekwiżit għandhom jiġu evalwati sabiex jiġi vverifikat jekk hemmx effetti detrimentali għall-idoneità għall-użu tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom. Kull fejn ikun possibbli, għandhom jintużaw lubrikanti u żjut għall-użu alimentari waqt it-tħaddim tat-tagħmir użat fl-operazzjonijiet ta' manifattura.

4. Tagħmir magħluq jew miżmum għandu jintuża meta jkun xieraq. Meta jintuża tagħmir miftuħ, jew jinfetaħ it-tagħmir, għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni.

5. Il-manifattur għandu jiżgura li jinżammu tpinġijiet aġġornati għat-tagħmir użat f'operazzjonijiet ta' manifattura u f'installazzjonijiet kritiċi bħal sistemi ta' strumentazzjoni u utilitajiet.

Artikolu 18

Manutenzjoni u tindif

1. Il-manifatturi għandhom jistabbilixxu:

(a) skedi u proċeduri, inkluż l-assenjazzjoni tar-responsabbiltajiet, għall-manutenzjoni tat-tagħmir użat fl-operazzjonijiet ta' manifattura;

(b) proċeduri bil-miktub għat-tindif ta' tagħmir u r-rilaxx sussegwenti tiegħu għall-użu fil-manifattura ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom.

2. Il-proċeduri tat-tindif għandhom ikunu dettaljati biżżejjed li jippermettu t-tindif ta' kull tip ta' tagħmir b'mod effettiv u li jista' jiġi riprodott, u għandhom jinkludu d-deskrizzjoni ta' dan li ġej:

(a) l-assenjazzjoni tar-responsabbiltajiet għat-tindif tat-tagħmir;

(b) skedi tat-tindif, inklużi, fejn xieraq, skedi tas-sanitizzazzjoni;

(c) il-metodi u l-materjali, inkluża d-dilwizzjoni tal-aġenti tat-tindif użati biex jitnaddaf it-tagħmir;

(d) struzzjonijiet għaż-żarmar u l-assemblaġġ mill-ġdid ta' kull parti tat-tagħmir sabiex jiġi żgurat tindif kif suppost, fejn xieraq;

(e) struzzjonijiet għat-tneħħija jew it-tħassir tal-identifikazzjoni tal-lott preċedenti;

(f) struzzjonijiet għall-protezzjoni ta' tagħmir nadif mill-kontaminazzjoni qabel l-użu;

(g) spezzjoni tat-tagħmir għall-indafa immedjatament qabel l-użu, jekk ikun prattiku;

(h) il-ħin massimu li jista' jgħaddi bejn it-tlestija tal-ipproċessar u t-tindif tat-tagħmir, fejn xieraq.

3. It-tagħmir u l-għodod għandhom jitnaddfu, jinħażnu, u, fejn xieraq, jiġu diżinfettati jew sterilizzati sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni jew it-trasferiment ta' materjal li jbiddel il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom lil hinn mill-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom.

4. Meta t-tagħmir jiġi assenjat għall-produzzjoni kontinwa jew għall-manifattura ta' kampanji ta' lottijiet suċċessivi tal-istess sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha, it-tagħmir għandu jitnaddaf f'intervalli xierqa sabiex jiġu evitati l-akkumulazzjoni u t-trasferiment tal-kontaminanti.

5. Tagħmir li mhuwiex assenjat għal produzzjoni kontinwa jew manifattura ta' kampanji ta' lottijiet suċċessivi tal-istess sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha għandu jitnaddaf bejn il-produzzjoni ta' materjali differenti sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata.

6. Il-kriterji ta' aċċettazzjoni għar-residwi u l-għażla tal-proċeduri tat-tindif u tal-aġenti tat-tindif għandhom jiġu definiti u r-raġunijiet għall-għażla tagħhom għandhom jiġu ddokumentati.

7. It-tagħmir għandu jiġi identifikat fir-rigward tal-kontenut tiegħu u l-istatus tal-indafa tiegħu.

Artikolu 19

Kalibrazzjoni

1. Il-manifatturi għandhom jiżguraw li jiġu ssodisfati r-rekwiżiti li ġejjin:

(a) it-tagħmir għall-kontroll, l-użin, il-kejl, il-monitoraġġ u l-ittestjar li huwa kritiku sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom jiġi kkalibrat f'konformità mal-proċeduri bil-miktub u skeda stabbilita;

(b) il-kalibrazzjonijiet tat-tagħmir jitwettqu bl-użu ta' standards li jiżguraw it-traċċabbiltà għal standards iċċertifikati, fejn disponibbli;

(c) jinżammu rekords tal-kalibrazzjonijiet imsemmija fil-punt (b);

(d) l-istatus tal-kalibrazzjoni tat-tagħmir li huwa kritiku għall-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom ikun magħruf u verifikabbli;

(e) ma jintużawx strumenti li ma jissodisfawx il-kriterji ta' kalibrazzjoni.

2. Devjazzjonijiet mill-istandards iċċertifikati tal-kalibrazzjoni fuq tagħmir kritiku għandhom jiġu investigati sabiex jiġi ddeterminat l-impatt potenzjali fuq il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom manifatturati bl-użu tat-tagħmir ikkonċernat mill-aħħar kalibrazzjoni b'suċċess.

Artikolu 20

Sistemi kompjuterizzati

1. Għandhom jiġu vvalidati s-sistemi kompjuterizzati relatati mal-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi, filwaqt li jitqiesu d-diversità, il-kumplessità u l-kritikalità tas-sistema kompjuterizzata.

2. Kwalifika tal-installazzjoni u kwalifika operazzjonali xierqa għandhom juru l-idoneità tal-hardware u tas-software tal-kompjuter biex iwettqu l-kompiti assenjati.

3. Is-software disponibbli kummerċjalment li jkun ġie kkwalifikat ma għandux jirrikjedi l-istess livell ta' ttestjar bħal software mhux disponibbli kummerċjalment. Meta sistema kompjuterizzata eżistenti ma tiġix ivvalidata fil-ħin tal-installazzjoni, għandha titwettaq validazzjoni retrospettiva jekk tkun disponibbli dokumentazzjoni xierqa.

4. Is-sistemi kompjuterizzati għandu jkollhom kontrolli li jipprevjenu l-aċċess mhux awtorizzat, il-bidliet fid-data u l-ommissjonijiet fid-data. Il-bidliet kollha fid-data għandhom jiġu rreġistrati u rieżaminati fir-rekord tal-awditjar.

5. Proċeduri bil-miktub għandhom ikunu disponibbli għat-tħaddim u l-manutenzjoni ta' sistemi kompjuterizzati.

6. Meta d-data kritika tiddaħħal manwalment, għandha ssir verifika addizzjonali dwar l-akkuratezza tal-entrata minn operatur ieħor jew mis-sistema nnifisha.

7. Inċidenti relatati ma' sistemi kompjuterizzati li potenzjalment jaffettwaw il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom, jew l-affidabbiltà tar-rekords jew tar-riżultati tat-testijiet, għandhom jiġu rreġistrati u investigati.

8. Il-bidliet fis-sistema kompjuterizzata għandhom isiru f'konformità ma' proċedura ta' kontroll tat-tibdil u għandhom jiġu approvati, iddokumentati u ttestjati formalment, fejn xieraq. Għandhom jinżammu rekords tal-bidliet kollha fis-sistema kompjuterizzata, inklużi l-modifiki u t-titjib li jsiru fil-hardware, fis-software u fi kwalunkwe komponent kritiku ieħor tas-sistema. Dawk ir-rekords għandhom juru li s-sistema kompjuterizzata tinżamm fi stat ivvalidat.

9. Sistema ta' backup għandha tkun fis-seħħ ħalli tipprevjeni waqfien jew ħsarat fis-sistema kompjuterizzata li jwasslu għal telf permanenti ta' rekords.

10. Il-protezzjoni tad-data għandha tiġi żgurata għas-sistemi kompjuterizzati kollha.

11. Minbarra s-sistema kompjuterizzata, id-data tista' tiġi rreġistrata b'mezzi differenti.

KAPITOLU VI

DOKUMENTAZZJONI

Artikolu 21

Sistema ta' dokumentazzjoni

1. Għandha tiġi stabbilita u miżmuma sistema ta' dokumentazzjoni li tkun adegwata sabiex jintlaħqu l-objettivi tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità.

2. Is-sistema ta' dokumentazzjoni għandha tkopri b'mod komprensiv l-istruzzjonijiet u l-ispeċifikazzjonijiet relatati mal-manifattura ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom, kif ukoll dokumentazzjoni oħra rilevanti għas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u għandha tiżgura li jsiru rekords tal-attivitajiet li jistgħu jaffettwaw direttament jew indirettament il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom. Is-sistema ta' dokumentazzjoni għandha tispeċifika l-perjodu ta' retenzjoni għal kull dokument jew rekord.

3. Ir-rekords kollha tal-produzzjoni, tal-kontroll u tad-distribuzzjoni ta' lott għandhom jinżammu għal mill-inqas sena wara d-data ta' skadenza tal-lott.

4. B'deroga mill-paragrafu 3, ir-rekords għas-sustanzi attivi b'dati tal-ittestjar mill-ġdid għandhom jinżammu għal mill-inqas 3 snin wara li l-lott jiġi distribwit kompletament.

5. Il-kontenut tad-dokumenti ma għandux ikun ambigwu u għandu jinżamm aġġornat.

6. Id-dokumentazzjoni tista' tinżamm f'varjetà ta' forom u r-rekwiżiti stabbiliti f'dan il-Kapitolu huma applikabbli irrispettivament mill-forma. Meta jintużaw sistemi elettroniċi, mezzi fotografiċi, rekording bil-vidjo jew ipproċessar ieħor tad-data, is-sistemi rilevanti għandhom jiġu vvalidati l-ewwel ħalli jiġi żgurat li tali sistemi jkunu adegwati biex jaħżnu d-data b'mod xieraq matul il-perjodu meħtieġ ta' ħżin.

7. Tagħmir għall-irkupru adattat u mezz sabiex jiġu prodotti kopji stampati għandhom ikunu disponibbli faċilment f'każ li jintużaw tekniki ta' tnaqqis bħal mikrofilming jew rekords elettroniċi biex jinżammu l-ispeċifikazzjonijiet, l-istruzzjonijiet, il-proċeduri jew ir-rekords.

8. Matul il-perjodu ta' retenzjoni, id-dokumenti u r-rekords għandhom ikunu disponibbli faċilment fl-istabbiliment fejn seħħew l-attivitajiet deskritti f'dawk id-dokumenti u r-rekords.

9. Il-firem elettroniċi fuq id-dokumenti u r-rekords għandhom jiġu awtentikati u siguri.

Artikolu 22

Speċifikazzjonijiet

1. L-ispeċifikazzjonijiet għandhom jiġu stabbiliti u stipulati għal:

(a) il-materja prima,

(b) is-sustanzi intermedji,

(c) is-sustanzi attivi,

(d) il-materjali għat-tikkettar u għall-imballaġġ.

2. Għandhom jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet għal kwalunkwe materjal ieħor użat matul il-produzzjoni ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom li jista' jkollhom impatt kritiku fuq il-kwalità tas-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom.

3. Il-kriterji ta' aċċettazzjoni għandhom jiġu stabbiliti u ddokumentati għall-kontrolli ta' waqt il-proċess.

Artikolu 23

Rekords tat-tindif, tal-manutenzjoni u tal-użu tat-tagħmir

1. Għandhom jinżammu rekords tal-użu tat-tagħmir prinċipali, tat-tindif, tas-sanitizzazzjoni u tal-isterilizzazzjoni u tal-manutenzjoni. Dawk ir-rekords għandhom jinkludu:

(a) id-data u, jekk xieraq, il-ħin,

(b) il-prodott, u n-numru tal-lott ta' kull lott ipproċessat fit-tagħmir,

(c) il-persuna li wettqet it-tindif u l-manutenzjoni.

2. Ir-rekords tat-tagħmir individwali mhumiex meħtieġa għal tagħmir iddedikat għall-manifattura ta' sustanza attiva waħda biss jew is-sustanza intermedja tagħha, dment li l-lottijiet isegwu f'sekwenza traċċabbli.

3. Ir-rekords tal-użu tat-tagħmir prinċipali, it-tindif, is-sanitizzazzjoni jew l-isterilizzazzjoni, u l-manutenzjoni jistgħu jkunu jew parti mir-rekord tal-lott jew jinżammu separatament.

Artikolu 24

Rekords għall-materja prima, is-sustanzi intermedji, il-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ għal sustanzi attivi

1. Għandhom jinżammu rekords adegwati li jippermettu t-traċċar tal-istorja kollha ta' lott.

2. Ir-rekords tal-wasla u tal-ipproċessar tal-lottijiet għandhom jinżammu għal kull kunsinna tal-materjali użati fil-manifattura, inklużi l-materja prima, is-sustanzi intermedji kif ukoll il-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ. Dawk ir-rekords għandhom jinkludu:

(a) l-isem tal-manifattur tal-materjal ikkunsinnat,

(b) l-identità u l-kwantità ta' kull kunsinna ta' kull lott ta' materja prima, sustanzi intermedji jew materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ għal sustanzi attivi,

(c) l-isem tal-fornitur,

(d) in-numru ta' identifikazzjoni tal-fornitur,

(e) in-numru ta' identifikazzjoni allokat mal-wasla u d-data tal-wasla,

(f) ir-riżultati ta' kwalunkwe test jew eżami mwettaq u l-konklużjonijiet dwarhom,

(g) ir-rekords ta' traċċar tal-użu tal-materjali,

(h) id-dokumentazzjoni tal-eżami u r-rieżami tal-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ għal sustanza attiva għall-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti,

(i) id-deċiżjoni finali dwar il-materja prima, is-sustanzi intermedji jew il-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ għal sustanzi attivi rrifjutati.

3. It-tikketti ewlenin għandhom jinżammu ħalli jitqabblu mat-tikketti maħruġa.

Artikolu 25

Struzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni

1. L-istruzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni għal kull sustanza attiva u s-sustanza intermedja tagħha għandhom jiġu ppreparati, datati, u ffirmati minn persuna waħda u vverifikati, datati, u ffirmati b'mod indipendenti minn persuna fl-unità tal-kwalità.

2. L-istruzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni msemmija fil-paragrafu (1) għandhom jinkludu:

(a) l-isem tas-sustanza attiva jew is-sustanza intermedja tagħha li tkun qed tiġi manifatturata u kodiċi ta' referenza tad-dokument ta' identifikazzjoni, jekk applikabbli;

(b) lista sħiħa ta' materja prima u sustanzi intermedji dożinjati b'ismijiet jew kodiċijiet speċifiċi biżżejjed li jidentifikaw kwalunkwe karatteristika ta' kwalità speċjali;

(c) dikjarazzjoni preċiża tal-kwantità jew il-proporzjon ta' kull materja prima jew intermedja li għandha tintuża, inkluża l-unità ta' kejl. Meta l-kwantità ma tkunx fissa, il-kalkolu għal kull daqs tal-lott jew rata ta' produzzjoni għandu jiġi inkluż. Il-varjazzjonijiet fil-kwantitajiet ta' materja prima jew sustanzi intermedji użati għandhom jiġu inklużi fejn ikunu ġġustifikati;

(d) il-post tal-produzzjoni u t-tagħmir prinċipali tal-produzzjoni li għandu jintuża;

(e) l-istruzzjonijiet dettaljati dwar il-produzzjoni, inklużi:

— is-sekwenzi li għandhom jiġu segwiti,

— il-meded ta' parametri tal-proċess li għandhom jintużaw,

— l-istruzzjonijiet għall-kampjunar u l-kontrolli ta' waqt il-proċess bil-kriterji ta' aċċettazzjoni tagħhom, fejn xieraq,

— il-limiti ta' żmien għat-tlestija tal-istadji individwali tal-ipproċessar u l-proċess totali, fejn xieraq,

— il-firxiet ta' rendiment mistennija f'fażijiet xierqa ta' pproċessar jew ta' żmien,

— fejn xieraq, notazzjonijiet u prekawzjonijiet speċjali li għandhom jiġu segwiti, jew kontroreferenzi għal dawn,

— l-istruzzjonijiet għall-ħżin tas-sustanza attiva jew is-sustanza intermedja tagħha biex tiġi żgurata l-idoneità tagħha għall-użu, inklużi l-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ u l-kundizzjonijiet speċjali tal-ħżin b'limiti ta' żmien, fejn xieraq.

Artikolu 26

Rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet u tal-kontroll

1. Ir-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet għandhom jitħejjew għal kull sustanza attiva u s-sustanza intermedja tagħha. Dawk ir-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet għandhom:

(a) jinkludu l-informazzjoni sħiħa msemmija fil-paragrafu 2 għal kull lott;

(b) jiġu ċċekkjati qabel il-ħruġ tar-rekord sabiex jiġi żgurat li tkun il-verżjoni korretta u riproduzzjoni preċiża li tinqara tal-istruzzjoni ewlenija xierqa dwar il-produzzjoni;

(c) jinkludu referenza għall-istruzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni li tkun qed tintuża, f'każ li r-rekord tal-produzzjoni tal-lottijiet jiġi prodott minn parti separata tal-istruzzjoni ewlenija dwar il-produzzjoni;

(d) ikunu nnumerati b'numru uniku tal-lott jew tal-identifikazzjoni u datati u ffirmati meta jinħarġu. Fi produzzjoni kontinwa, il-kodiċi tal-prodott flimkien mad-data u l-ħin jistgħu jservu bħala l-identifikatur uniku sakemm jiġi allokat in-numru finali.

2. Ir-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet u tal-kontroll għandhom jinkludu:

(a) id-dati u, fejn xieraq, il-ħinijiet tal-produzzjoni u tal-kontroll;

(b) l-identifikazzjoni ta' tagħmir prinċipali (eż. reatturi, magni tat-tnixxif, imtieħen, eċċ.) użat;

(c) l-identifikazzjoni speċifika ta' kull lott, inklużi l-piż, il-kejl, u n-numri tal-lott ta' materja prima, sustanzi intermedji, jew kwalunkwe materjal riproċessat użat matul il-manifattura;

(d) ir-riżultati rreġistrati għall-parametri kritiċi tal-proċess;

(e) il-kampjunar imwettaq;

(f) il-firem tal-persuni li jwettqu u jissorveljaw jew jivverifikaw direttament kull pass kritiku fl-operazzjoni;

(g) ir-riżultati tat-testijiet ta' waqt il-proċess u fil-laboratorju;

(h) rendiment f'fażijiet jew ħinijiet xierqa;

(i) deskrizzjoni tal-imballaġġ u t-tikkettar tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha;

(j) it-tikketta rappreżentattiva tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha, jekk tkun disponibbli kummerċjalment;

(k) kwalunkwe devjazzjoni mill-proċeduri u mill-istruzzjonijiet jew kwalunkwe okkorrenza mhux tas-soltu li jista' jkollha impatt fuq il-manifattura jew l-ittestjar tas-sustanza attiva, l-evalwazzjoni tagħha, l-investigazzjoni mwettqa (jekk xieraq) jew referenza għal dik l-investigazzjoni jekk maħżuna separatament;

(l) ir-riżultati tal-ittestjar tar-rilaxx.

3. Għandhom jiġu stabbiliti u segwiti proċeduri bil-miktub għall-investigazzjoni ta' devjazzjonijiet kritiċi mill-proċeduri u mill-istruzzjonijiet jew kwalunkwe okkorrenza mhux tas-soltu li jista' jkollha impatt fuq il-manifattura jew l-ittestjar tas-sustanza attiva jew in-nuqqas ta' lott ta' sustanza attiva jew is-sustanza intermedja tagħha li tissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet. L-investigazzjoni għandha tiġi estiża għal lottijiet oħra li setgħu ġew assoċjati ma' dik id-devjazzjoni jew nuqqas.

Artikolu 27

Rekords tal-kontroll tal-laboratorju

1. Ir-rekords tal-kontroll tal-laboratorju għandhom jitħejjew għal kull sustanza attiva. Dawk ir-rekords tal-kontroll tal-laboratorju għandhom jinkludu data kompluta derivata mit-testijiet kollha mwettqa sabiex tiġi żgurata l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet u l-istandards stabbiliti, inklużi eżamijiet u assaġġi u b'mod partikolari, l-aspetti li ġejjin:

(a) deskrizzjoni tal-kampjuni riċevuti għall-ittestjar, inkluż l-isem jew is-sors tal-materjal, in-numru tal-lott jew kodiċi distintiv ieħor, id-data tal-kampjunar, u, fejn xieraq, il-kwantità u d-data li fiha l-kampjun ġie riċevut għall-ittestjar;

(b) deskrizzjoni ta' kull metodu ta' ttestjar użat jew referenza għalih;

(c) dikjarazzjoni tal-piż jew tal-kejl tal-kampjun użat għal kull test kif deskritt bil-metodu; data dwar jew kontroreferenza għall-preparazzjoni u l-ittestjar ta' standards referenzjali, reaġenti u soluzzjonijiet standard;

(d) rekord sħiħ tad-data kollha mhux ipproċessata ġġenerata matul kull test, flimkien ma' graffs, ċarts, u spettri mill-istrumentazzjoni tal-laboratorju, identifikati kif xieraq li juru l-materjal speċifiku u l-lott ittestjat;

(e) rekord tal-kalkoli kollha mwettqa b'rabta mat-test, inklużi, pereżempju, unitajiet ta' kejl, fatturi ta' konverżjoni, u fatturi ta' ekwivalenza;

(f) dikjarazzjoni tar-riżultati tat-testijiet u kif dawn jitqabblu mal-kriterji ta' aċċettazzjoni stabbiliti;

(g) il-firma tal-persuna li wettqet kull test u d-dati meta twettqu t-testijiet;

(h) id-data u l-firma ta' persuna oħra li turi li r-rekords oriġinali ġew rieżaminati għall-akkuratezza, il-kompletezza, u l-konformità mal-istandards stabbiliti.

2. Ir-rekords tal-kontroll tal-laboratorju għandhom jinkludu wkoll rekords sħaħ dwar:

(a) il-modifiki kollha għal metodu analitiku stabbilit;

(b) il-kalibrazzjoni perjodika ta' strumenti tal-laboratorju, *apparatus*, gauges u apparati tar-reġistrazzjoni;

(c) l-ittestjar kollu tal-istabbiltà mwettaq fuq sustanzi attivi;

(d) investigazzjonijiet li ma kinux konformi mal-ispeċifikazzjonijiet.

Artikolu 28

Rieżami tar-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet u tal-kontroll tal-laboratorju

1. Għandhom jiġu stabbiliti u segwiti proċeduri bil-miktub għar-rieżami u l-approvazzjoni tar-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet imsemmija fl-Artikolu 26 u r-rekords tal-kontroll tal-laboratorju msemmija fl-Artikolu 27, ħalli tiġi żgurata l-konformità tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha mal-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti qabel ir-rilaxx ta' lott.

2. Ir-rekords tal-produzzjoni u tal-kontroll tal-laboratorju tal-passi mhux kritiċi tal-proċess jistgħu jiġu rieżaminati minn persunal kwalifikat tal-produzzjoni jew unitajiet oħra wara proċeduri approvati mill-unità tal-kwalità.

3. Ir-rapporti kollha ta' devjazzjoni, ta' investigazzjoni, u ta' nuqqas ta' konformità mal-ispeċifikazzjonijiet għandhom jiġu rieżaminati, bħala parti mir-rieżami tar-rekord tal-lott, qabel ir-rilaxx tal-lott.

4. L-unità tal-kwalità tista' tiddelega r-responsabbiltà u l-awtorità għar-rilaxx tas-sustanzi intermedji lill-unità tal-produzzjoni, ħlief għal dawk is-sustanzi intermedji mibgħuta barra mill-kontroll tal-manifattur.

KAPITOLU VII

ĠESTJONI TAL-MATERJALI

Artikolu 29

Immaniġġjar tal-materjali

1. L-immaniġġjar tal-materjali, inklużi aspetti relatati mal-wasla, l-identifikazzjoni, il-kwarantina, il-ħżin, l-immaniġġjar, il-kampjunar, l-ittestjar u l-approvazzjoni jew ir-rifjut, għandu jsir f'konformità mal-proċeduri jew l-istruzzjonijiet bil-miktub u jiġi rreġistrat kif xieraq.

2. Il-forniturі tal-materjali użati fil-manifattura tas-sustanza attiva għandhom jiġu approvati mill-unità tal-kwalità wara li tiġi vverifikata l-idoneità tagħha. Fil-każ ta' materjali kritiċi, hija meħtieġa l-kwalifika tal-forniturі. Il-livell ta' superviżjoni għandu jkun proporzjonat għar-riskji li jġibu magħhom il-materjali individwali.

3. Il-materjali kollha għandhom jinxtraw f'konformità mal-ispeċifikazzjoni rilevanti.

4. Meta l-fornitur ta' materjal kritiku ma jkunx il-manifattur ta' dak il-materjal, l-isem u l-indirizz ta' dak il-manifattur għandhom ikunu magħrufa mill-manifattur tas-sustanza intermedja jew attiva.

5. Il-bidliet fis-sors tal-forniment tal-materja prima kritika għandhom jiġu ttrattati skont il-Kapitolu XIII.

Artikolu 30

Wasla u kwarantina għall-materjali li jkunu deħlin

1. Mal-wasla, kull kontenitur jew grupp ta' kontenituri tal-materjali għandu jiġi eżaminat viżwalment għat-tikkettar korrett, inkluż għall-korrelazzjoni bejn l-isem użat mill-fornitur u l-isem użat mill-manifattur, jekk dawn ikunu differenti.

2. Għandha tiġi investigata ħsara lill-kontenituri u kwalunkwe problema oħra (eż. evidenza ta' tbagħbis tas-siġill jew evidenza ta' ksur tal-integrità tal-pakkett) li tista' taffettwa b'mod negattiv il-kwalità ta' materjal.

3. Il-materjali li jkunu deħlin għandhom jitqiegħdu fi kwarantina fiżika jew amministrattiva immedjatament wara li jaslu, sakemm ir-rilaxx tagħhom jiġi awtorizzat minn persuna responsabbli, wara verifika tal-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet rilevanti.

4. Qabel ma l-materjali li jkunu deħlin jitħalltu ma' stokkijiet eżistenti (eż. solventi jew stokkijiet f'sajlos), dawn għandhom jiġu identifikati bħala korretti, ittestjati, jekk xieraq, u rilaxxati. Għandhom ikunu disponibbli proċeduri ħalli jiġi evitat li l-materjali jiġu skarikati bi żball fl-istokk eżistenti.

5. Kull meta jsiru kunsinni bl-ingrossa f'tankers mhux dedikati, għandu jiġi żgurat in-nuqqas ta' kontaminazzjoni kroċjata mit-tanker. Tali assigurazzjoni tista' tiġi pprovduta permezz ta' wieħed jew aktar mill-elementi li ġejjin:

— ċertifikat tat-tindif,

— ittestjar għal traċċi ta' impuritajiet,

— awditu tal-fornitur.

6. Kontenituri kbar tal-ħżin, u l-manifolds ta' magħhom, il-linji tal-mili u tar-rilaxx tagħhom għandhom jiġu identifikati b'mod xieraq.

7. Kull kontenitur jew grupp ta' kontenituri b'materjali li jkunu deħlin għandu jiġi assenjat u identifikat b'kodiċi distintiv, lott, jew numru tal-wasla. Dak in-numru għandu jintuża fir-reġistrazzjoni tad-dispożizzjoni ta' kull lott.

8. Għandu jkun hemm sistema fis-seħħ għall-identifikazzjoni tal-istatus ta' kull lott matul l-wasla u l-kwarantina.

Artikolu 31

Ittestjar ta' materjali li jkunu deħlin

1. Għandu jsir mill-inqas test wieħed sabiex tiġi vverifikata l-identità ta' kull lott ta' materjal li jkun dieħel. Ċertifikat tal-analiżi tal-fornitur jista' jintuża minflok it-twettiq ta' testijiet, dment li l-manifattur ikollu sistema fis-seħħ sabiex jevalwa l-forniturі.

2. L-approvazzjoni tal-fornitur għandha tinkludi evalwazzjoni li tipprovdi evidenza adegwata (eż. l-istorja tal-konformità), li l-manifattur b'mod konsistenti jipprovdi materjal li jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet rilevanti.

3. Għandha ssir analiżi sħiħa fuq mill-inqas tliet lottijiet ta' materjal li jkun dieħel qabel ma jitnaqqas l-ittestjar intern ta' dak il-materjal. Dik l-analiżi sħiħa għandha ssir f'intervalli xierqa u mqabbla maċ-ċertifikati tal-analiżi tal-fornitur.

4. L-affidabbiltà taċ-ċertifikati tal-analiżi għandha tiġi vverifikata f'intervalli regolari.

5. B'deroga mill-paragrafu 1, għajnuniet għall-ipproċessar, materja prima perikoluża jew tossika ħafna, materjali speċjali oħra, jew materjali trasferiti lejn unità oħra fil-kontroll tal-manifattur ma għandhomx għalfejn jiġu ttestjati jekk jinkiseb iċ-ċertifikat tal-analiżi tal-fornitur, li juri li dawk il-materjali jikkonformaw mal-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti. L-eżaminazzjoni viżwali tal-kontenituri, it-tikketti, u r-reġistrazzjoni tan-numri tal-lott għandhom jikkontribwixxu sabiex tiġi stabbilita l-identità ta' dawk il-materjali. In-nuqqas ta' ttestjar fuq il-post għal dawk il-materjali għandu jiġi ġġustifikat u ddokumentat.

Artikolu 32

Kampjunar ta' materjali li jkunu deħlin

1. Il-persunal inkarigat mill-kampjunar għandu jirċievi taħriġ dwar it-tekniki u t-tagħmir għall-kampjunar, ir-riskji tal-kontaminazzjoni kroċjata, il-prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu fir-rigward ta' sustanzi instabbli jew sterili, il-ħtieġa li tiġi rreġistrata kwalunkwe ċirkostanza mhux mistennija jew mhux tas-soltu kif ukoll aspetti oħra rilevanti għall-implimentazzjoni tal-proċeduri tal-kampjunar.

2. Il-kampjuni għandhom ikunu rappreżentattivi tal-lott tal-materjal li minnu jittieħdu. Il-kampjunar għandu jsir f'konformità mal-proċeduri bil-miktub li jiddeskrivu mill-inqas dan li ġej:

(a) l-għadd ta' kontenituri li minnhom se jittieħdu l-kampjuni

(b) liema parti tal-kontenitur se jittieħdu l-kampjuni minnha

(c) l-ammont ta' kampjun li għandu jittieħed minn kull kontenitur.

3. L-għadd ta' kontenituri għall-kampjunar u d-daqs tal-kampjun għandhom ikunu bbażati fuq pjan ta' kampjunar li jqis dan li ġej:

(a) il-kritikalità tal-materjal li jkun dieħel,

(b) il-varjabbiltà tal-materjal,

(c) l-istorja tal-konformità tal-fornitur,

(d) l-ammont ta' kampjun meħtieġ għall-analiżi.

4. Il-kampjunar għandu jitwettaq f'postijiet definiti u permezz ta' proċeduri mfassla sabiex jipprevjenu l-kontaminazzjoni tal-materjal li minnu ttieħdu l-kampjuni u l-kontaminazzjoni ta' materjali oħra.

5. Il-kontenituri li minnhom jittieħdu l-kampjuni għandhom jinfetħu b'attenzjoni u sussegwentement jerġgħu jingħalqu. Dawn għandhom jiġu mmarkati biex jindikaw li ttieħed kampjun.

6. Il-kontenituri tal-kampjuni għandu jkollhom tikketta li tindika l-kontenut, in-numru tal-lott, id-data tal-kampjunar u l-kontenituri li minnhom ikunu ttieħdu l-kampjuni.

Artikolu 33

Evalwazzjoni mill-ġdid tal-materjali

Il-materjali kollha għandhom jiġu evalwati mill-ġdid kif xieraq ħalli tiġi ddeterminata l-idoneità tagħhom għall-użu (eż. wara ħżin fit-tul jew esponiment għas-sħana jew għall-umdità).

KAPITOLU VIII

PRODUZZJONI U KONTROLLI TA' WAQT IL-PROĊESS

Artikolu 34

Operazzjonijiet tal-produzzjoni

1. Il-materja prima għall-manifattura ta' sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom għandha tintiżen jew titkejjel f'kundizzjonijiet xierqa li ma jaffettwawx l-idoneità tagħhom għall-użu.

2. L-imwieżen u t-tagħmir tal-kejl għandhom ikunu ta' firxa u preċiżjoni xierqa ħalli tiġi żgurata l-akkuratezza tal-operazzjonijiet tal-użin.

3. Kull meta materjal jiġi suddiviż għal użu aktar tard f'operazzjonijiet tal-produzzjoni, il-kontenitur li jirċievi l-materjal għandu jkun xieraq u għandu jiġi identifikat sabiex tkun disponibbli l-informazzjoni li ġejja:

(a) l-isem tal-materjal jew il-kodiċi tal-oġġett,

(b) in-numru tar-riċeviment jew tal-kontroll,

(c) il-piż jew il-kejl tal-materjal fil-kontenitur il-ġdid,

(d) id-data tal-evalwazzjoni mill-ġdid jew tal-ittestjar mill-ġdid, jekk xieraq.

4. L-attivitajiet kritiċi, inklużi l-operazzjonijiet kritiċi ta' użin, kejl jew suddiviżjoni għandhom jiġu vverifikati jew soġġetti għal kontroll ekwivalenti. Qabel l-użu, il-manifattur għandu jiżgura li l-persunal tal-produzzjoni tiegħu jivverifika li l-materjali huma dawk speċifikati fir-rekord tal-lott għas-sustanza attiva maħsuba jew is-sustanza intermedja tagħha.

5. Ir-rendimenti reali għandhom jitqabblu mar-rendimenti mistennija fil-passi dežinjati fil-proċess tal-produzzjoni. Ir-rendimenti mistennija b'firxiet xierqa għandhom jiġu stabbiliti abbażi ta' data preċedenti tal-laboratorju, fuq skala pilota jew tal-manifattura. Id-devjazzjonijiet fir-rendiment assoċjati mal-passi kritiċi tal-proċess għandhom jiġu investigati sabiex jiġi ddeterminat l-impatt jew l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-kwalità li tirriżulta tal-lottijiet affettwati.

6. Kwalunkwe devjazzjoni fir-rendiment għandha tiġi ddokumentata u spjegata. Kwalunkwe devjazzjoni kritika għandha tiġi investigata.

7. L-istatus tal-ipproċessar ta' unitajiet prinċipali ta' tagħmir għandu jkun indikat jew fuq l-unitajiet individwali ta' tagħmir jew permezz ta' dokumentazzjoni xierqa, sistemi ta' kontroll tal-kompjuter, jew mezzi alternattivi.

8. Il-materjali li għandhom jiġu riproċessati jew maħduma mill-ġdid għandhom jiġu kkontrollati b'mod xieraq ħalli jiġi evitat l-użu mhux awtorizzat.

Artikolu 35

Limiti ta' żmien

Kull meta l-limiti ta' żmien ikunu speċifikati fl-istruzzjonijiet ewlenin dwar il-produzzjoni, dawk il-limiti ta' żmien għandhom jiġu ssodisfati sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom. Id-devjazzjonijiet tal-limitu ta' żmien għandhom jiġu ddokumentati u evalwati.

Artikolu 36

Kontrolli ta' waqt il-proċess u kampjunar ta' waqt il-proċess

1. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri bil-miktub għall-monitoraġġ tal-progress u għall-kontroll tal-prestazzjoni tal-istadji tal-ipproċessar li jikkawżaw varjabbiltà fil-kwalità tas-sustanzi attivi u tas-sustanzi intermedji tagħhom. Il-kontrolli ta' waqt il-proċess u l-kriterji ta' aċċettazzjoni tagħhom għandhom jiġu definiti abbażi tal-informazzjoni miksuba matul l-istadju tal-iżvilupp jew id-data storika.

2. Il-kriterji ta' aċċettazzjoni u t-tip u l-firxa tal-ittestjar jistgħu jiddependu fuq:

(a) in-natura tas-sustanza intermedja jew attiva li tkun qed tiġi manifatturata,

(b) ir-reazzjoni jew il-pass tal-proċess li jkun qed isir,

(c) il-grad sa fejn il-proċess jintroduċi varjabbiltà fil-kwalità tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha.

3. Kontrolli inqas stretti ta' waqt il-proċess jistgħu jkunu xierqa fi stadji bikrin tal-ipproċessar, filwaqt li kontrolli aktar stretti jistgħu jkunu xierqa għal stadji tal-ipproċessar aktar tard (eż. stadji ta' iżolament u purifikazzjoni).

4. Il-kontrolli kritiċi ta' waqt il-proċess u l-monitoraġġ kritiku tal-proċess, inklużi l-punti u l-metodi ta' kontroll, għandhom jiġu ddikjarati bil-miktub u approvati mill-unità tal-kwalità.

5. Il-kontrolli ta' waqt il-proċess jistgħu jitwettqu minn persunal ikkwalifikat tad-dipartiment tal-produzzjoni. Il-proċess jista' jiġi aġġustat mingħajr approvazzjoni minn qabel tal-unità tal-kwalità f'każ li dawk l-aġġustamenti jsiru fil-limiti stabbiliti approvati mill-unità tal-kwalità. It-testijiet u r-riżultati kollha għandhom jiġu ddokumentati bis-sħiħ bħala parti mir-rekord tal-lott.

6. Il-proċeduri bil-miktub għandhom jiddeskrivu l-metodi tal-kampjunar għall-materjali, is-sustanzi intermedji u attivi ta' waqt il-proċess. Dawn il-proċeduri għandhom jitfasslu sabiex jipprevjenu l-kontaminazzjoni tal-materjal li minnu ttieħdu l-kampjuni u ta' sustanzi intermedji jew attivi oħra. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri ħalli tiġi żgurata l-integrità tal-kampjuni wara l-ġbir.

7. Għandhom jitwettqu investigazzjonijiet meta r-riżultati tat-testijiet ma jkunux konformi mal-ispeċifikazzjonijiet.

8. B'deroga mill-paragrafu 7, l-investigazzjonijiet tar-riżultati li mhumiex konformi mal-ispeċifikazzjonijiet mhumiex meħtieġa għal testijiet ta' waqt il-proċess li jitwettqu għall-fini ta' monitoraġġ jew aġġustament tal-proċess.

Artikolu 37

Taħlit ta' lottijiet ta' sustanzi intermedji jew attivi

1. Il-lottijiet li mhumiex konformi mal-ispeċifikazzjonijiet ma għandhomx jitħalltu ma' lottijiet oħra għall-fini li jiġu ssodisfati l-ispeċifikazzjonijiet.

2. Kull lott inkorporat fit-taħlita għandu:

(a) ikun ġie manifatturat bl-użu ta' proċess stabbilit u

(b) ikun ġie ttestjat individwalment u ssodisfa l-ispeċifikazzjonijiet xierqa qabel it-taħlit.

3. Operazzjonijiet ta' taħlit aċċettabbli jinkludu:

(a) taħlit ta' lottijiet żgħar sabiex jiżdied id-daqs tal-lott,

(b) taħlit ta' fdalijiet (eż. kwantitajiet relattivament żgħar ta' materjal iżolat) minn lottijiet tal-istess sustanza intermedja jew attiva biex jiġi ffurmat lott wieħed.

4. Il-proċessi ta' taħlit għandhom jiġu kkontrollati u ddokumentati b'mod adegwat u l-lott imħallat għandu jiġi ttestjat għall-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti, fejn xieraq.

5. Ir-rekord tal-lott tal-proċess ta' taħlit għandu jippermetti li jiġu traċċati l-lottijiet individwali li jiffurmaw it-taħlita.

6. Meta l-attributi fiżiċi tas-sustanza attiva jkunu kritiċi (eż. sustanzi attivi maħsuba għall-użu f'forom ta' dożaġġ orali solidi jew sospensjonijiet), l-operazzjonijiet ta' taħlit għandhom jiġu vvalidati sabiex juru l-omoġeneità tal-lott ikkombinat. Il-validazzjoni għandha tinkludi l-ittestjar tal-attributi kritiċi (eż. id-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli, id-densità volumetrika tal-massa apparenti, u d-densità volumetrika tal-massa wara t-taptip) li jistgħu jiġu affettwati mill-proċess ta' taħlit.

7. Meta t-taħlit jista' jaffettwa ħażin l-istabbiltà, għandu jitwettaq l-ittestjar tal-istabbiltà tal-lottijiet imħallta finali.

8. Id-data ta' skadenza jew tal-ittestjar mill-ġdid tal-lott imħallat għandha tkun ibbażata fuq id-data tal-manifattura tal-eqdem żwiel jew lott fit-taħlita.

Artikolu 38

Kontroll tal-kontaminazzjoni

1. It-trasferiment ta' materjali residwi f'lottijiet suċċessivi ma għandux jirriżulta fi trasferiment ta' degradanti jew kontaminazzjoni mikrobika li jistgħu jbiddlu b'mod avvers il-profil tal-impurità tas-sustanza attiva stabbilit.

2. L-operazzjonijiet tal-produzzjoni għandhom jitwettqu b'mod li jipprevjeni l-kontaminazzjoni tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom minn materjali oħra.

3. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni għall-immaniġġjar ta' sustanzi attivi wara l-purifikazzjoni.

KAPITOLU IX

IMBALLAĠĠ U TIKKETTAR

Artikolu 39

Rekwiżiti ġenerali rigward l-imballaġġ u t-tikkettar

1. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri bil-miktub li jiddeskrivu l-wasla, l-identifikazzjoni, il-kwarantina, il-kampjunar, l-eżami jew l-ittestjar, ir-rilaxx, u l-immaniġġjar tal-materjali għall-imballaġġ u t-tikkettar.

2. Il-materjali għall-imballaġġ u t-tikkettar għandhom jikkonformaw mal-speċifikazzjonijiet stabbiliti. Il-materjali għall-imballaġġ u t-tikkettar li ma jikkonformawx mal-speċifikazzjonijiet għandhom jiġu rrifjutati sabiex jiġi evitat l-użu tagħhom f'operazzjonijiet li għalihom mhumiex adattati.

Artikolu 40

Kontenituri

1. Il-kontenituri għandhom jipprovdu protezzjoni adegwata kontra d-deterjorament jew il-kontaminazzjoni tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom li jistgħu jseħħu matul it-trasport u l-ħżin.

2. Il-kontenituri għandhom ikunu nodfa u, fejn indikat min-natura tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom, diżinfettati sabiex jiġi żgurat li huma adattati għall-użu maħsub tagħhom. Dawk il-kontenituri ma għandhomx ikunu reattivi, addittivi, jew assorbenti b'mod li jbiddlu l-kwalità tas-sustanzi attivi jew tas-sustanzi intermedji tagħhom lil hinn mil-limiti speċifikati.

3. Kull meta jerġgħu jintużaw il-kontenituri, dawn għandhom jitnaddfu f'konformità mal-proċeduri ddokumentati u t-tikketti preċedenti kollha għandhom jitneħħew jew jitħassru mill-wiċċ.

Artikolu 41

Ħruġ u kontroll tat-tikketta

1. L-aċċess għaż-żoni fejn jinħażnu t-tikketti għandu jkun limitat għall-persunal awtorizzat.

2. Għandhom jintużaw proċeduri biex jiġu rikonċiljati l-kwantitajiet tat-tikketti maħruġa, użati u rritornati, u biex jiġu identifikati diskrepanzi bejn l-għadd ta' kontenituri ttikkettati u l-għadd ta' tikketti maħruġa. Diskrepanzi bħal dawn għandhom jiġu investigati, u l-investigazzjoni għandha tiġi approvata mill-unità tal-kwalità.

3. It-tikketti żejda kollha li jkollhom in-numri tal-lott jew stampar ieħor relatat mal-lottijiet għandhom jinqerdu. It-tikketti rritornati għandhom jinżammu u jinħażnu b'mod li jipprovdi identifikazzjoni xierqa u jipprevjeni li jitħawdu t-tikketti.

4. Tikketti skaduti u mhux aġġornati għandhom jinqerdu, u tali rimi għandu jiġi rreġistrat.

5. L-apparati tal-istampar użati biex jistampaw it-tikketti għall-operazzjonijiet tal-imballaġġ għandhom jiġu kkontrollati biex jiġi żgurat li l-istampar kollu jikkonforma mal-istampar speċifikat fir-rekord tal-produzzjoni tal-lottijiet.

6. It-tikketti stampati maħruġa għal lott għandhom jiġu eżaminati bir-reqqa għall-identità u l-konformità xierqa mal-ispeċifikazzjonijiet fir-rekord ewlieni tal-produzzjoni. Ir-riżultati ta' dan l-eżami għandhom jiġu ddokumentati.

7. Tikketta stampata kif użata għal-lott ikkonċernat għandha tiġi inkluża fir-rekord tal-produzzjoni tal-lottijiet.

Artikolu 42

Operazzjonijiet tal-imballaġġ u tat-tikkettar

1. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri ddokumentati biex jiġi żgurat li jintużaw materjali u tikketti korretti għall-imballaġġ.

2. Għandhom jiġu implimentati miżuri xierqa sabiex jiġi evitat li jitħawdu l-materjali jew it-tikketti għall-imballaġġ. Għandu jkun hemm separazzjoni fiżika jew spazjali minn operazzjonijiet li jinvolvu sustanzi intermedji jew attivi oħra.

3. It-tikketti użati fuq il-kontenituri tas-sustanzi intermedji jew attivi għandhom jindikaw l-isem jew il-kodiċi ta' identifikazzjoni, in-numru tal-lott tal-prodott, u l-kundizzjonijiet tal-ħżin, meta dik l-informazzjoni tkun kritika sabiex tiġi żgurata l-kwalità tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha.

4. Kull meta s-sustanza intermedja jew attiva tkun maħsuba li tiġi trasferita lil hinn mill-kontroll tal-manifattur, it-tikketta għandha tinkludi wkoll l-isem u l-indirizz tal-manifattur, il-kwantità tal-kontenut, il-kundizzjonijiet speċjali tat-trasport u kwalunkwe rekwiżit legali speċjali. Għal sustanzi intermedji jew attivi b'data ta' skadenza, id-data ta' skadenza għandha tiġi indikata fuq it-tikketta u fuq iċ-ċertifikat tal-analiżi. Għal sustanzi intermedji jew attivi b'data tal-ittestjar mill-ġdid, id-data tal-ittestjar mill-ġdid għandha tiġi indikata fuq it-tikketta u fuq iċ-ċertifikat tal-analiżi.

5. Il-bini għall-imballaġġ u t-tikkettar għandu jiġi spezzjonat immedjatament qabel l-użu sabiex jiġi żgurat li l-materjali kollha mhux meħtieġa għall-operazzjoni tal-imballaġġ li jmiss ikunu tneħħew. Din l-ispezzjoni għandha tiġi ddokumentata fir-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet, fir-reġistru tal-faċilità, jew f'sistema ta' dokumentazzjoni oħra.

6. Is-sustanzi intermedji jew attivi ppakkjati u ttikkettati għandhom jiġu eżaminati biex jiġi żgurat li l-kontenituri u l-pakketti fil-lott ikollhom it-tikketta korretta. Dak l-eżami għandu jkun parti mill-operazzjoni tal-imballaġġ. Ir-riżultati ta' dawk l-eżamijiet għandhom jiġu rreġistrati fir-rekords tal-produzzjoni tal-lottijiet jew tal-kontroll.

7. Il-kontenituri tas-sustanza intermedja jew attiva li jiġu ttrasportati lil hinn mill-kontroll tal-manifattur għandhom jiġu ssiġillati b'tali mod li, jekk is-siġill jinkiser jew ikun nieqes, ir-riċevitur jiġi avżat bil-possibbiltà li l-kontenut seta' ġie mibdul.

KAPITOLU X

ĦŻIN U DISTRIBUZZJONI

Artikolu 43

Kundizzjonijiet tal-ħżin u proċeduri fl-imħażen

1. Il-materjali kollha użati għall-manifattura tas-sustanzi attivi għandhom jinħażnu u jiġu mmaniġġjati f'kundizzjonijiet xierqa (eż. temperatura u umdità kkontrollati, fejn meħtieġ) sabiex tiġi żgurata l-kwalità tagħhom u jiġu evitati d-degradazzjoni, il-kontaminazzjoni u l-kontaminazzjoni kroċjata.

2. Kull meta l-kundizzjonijiet tal-ħżin ikunu kritiċi għall-manutenzjoni tal-karatteristiċi tal-materjal, għandhom jinżammu rekords ta' dawk il-kundizzjonijiet.

3. Il-materjali maħżuna f'ċilindri tal-fibra, boroż jew kaxxi għandhom jinħażnu 'l fuq mill-art u, fejn xieraq, b'distanza adegwata bejniethom li tippermetti t-tindif u l-ispezzjoni.

4. Il-materjali għandhom jinħażnu għal perjodu ta' żmien li ma jkollu l-ebda effett negattiv fuq il-kwalità tagħhom. Il-materjali għandhom jiġu kkontrollati sabiex l-ewwel jintuża l-eqdem stokk.

5. Ċerti materjali f'kontenituri xierqa jistgħu jinħażnu barra, sakemm it-tikketti ta' identifikazzjoni jibqgħu leġibbli u l-kontenituri jitnaddfu kif xieraq qabel ma jinfetħu u jintużaw.

6. Il-materjali rrifjutati għandhom jiġu identifikati u kkontrollati taħt sistema ta' kwarantina mfassla sabiex tipprevjeni l-użu mhux awtorizzat tagħhom fil-manifattura.

7. Għandhom jiġu pprovduti żoni separati għall-ħżin ta' materjali fi kwarantina, irrifjutati, irritornati jew li ssejħu lura.

Artikolu 44

Proċeduri ta' distribuzzjoni

1. Is-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom għandhom jiġu rilaxxati biss għad-distribuzzjoni lil partijiet terzi wara li jkunu ġew rilaxxati mill-unità tal-kwalità.

2. Is-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom jistgħu jiġu ttrasferiti taħt kundizzjonijiet ta' kwarantina għal unità oħra taħt il-kontroll tal-manifattur meta jkunu awtorizzati mill-unità tal-kwalità u jekk ikunu fis-seħħ kontrolli u dokumentazzjoni xierqa.

3. Is-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom għandhom jiġu ttrasportati b'mod li ma jaffettwax b'mod negattiv il-kwalità tagħhom.

4. Kundizzjonijiet speċjali tat-trasport jew tal-ħżin għal sustanza attiva jew intermedja għandhom jiġu ddikjarati fuq it-tikketta.

5. Fil-każ ta' attivitajiet esternalizzati kif imsemmi fil-Kapitolu XVI, il-manifattur ("min jagħti l-kuntratt") għandu jiżgura li tintbagħat informazzjoni adegwata lill-kuntrattur ("min jieħu l-kuntratt") għat-twettiq tal-attivitajiet esternalizzati u li min jieħu l-kuntratt isegwi l-kundizzjonijiet xierqa tat-trasport u tal-ħżin.

6. Għandu jkun hemm sistema fis-seħħ li permezz tagħha d-distribuzzjoni ta' kull lott ta' sustanza intermedja jew attiva tkun tista' tiġi traċċata biex tippermetti s-sejħa lura tiegħu.

KAPITOLU XI

KONTROLLI TAL-LABORATORJU

Artikolu 45

Kontrolli ġenerali

1. L-ispeċifikazzjonijiet, il-pjanijiet ta' kampjunar u l-proċeduri tat-test kollha għandhom ikunu ġġustifikati xjentifikament u xierqa biex jiġi żgurat li l-materja prima, is-sustanzi intermedji, is-sustanzi attivi, it-tikketti u l-materjali għall-imballaġġ jikkonformaw mal-istandards stabbiliti tal-kwalità u tal-purità.

2. L-ispeċifikazzjonijiet u l-proċeduri tat-test għandhom ikunu f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni. Jista' jkun hemm speċifikazzjonijiet minbarra dawk fit-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni.

3. L-ispeċifikazzjonijiet, il-pjanijiet ta' kampjunar u l-proċeduri tat-test, inklużi l-modifiki li jsirulhom, għandhom jiġu abbozzati mill-unità organizzazzjonali xierqa u rieżaminati u approvati mill-unità tal-kwalità.

4. Għandhom jiġu stabbiliti speċifikazzjonijiet xierqa għas-sustanzi attivi f'konformità mal-istandards aċċettati u konsistenti mal-proċess tal-manifattura.

5. L-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanza attiva għandhom jinkludu kontroll tal-impuritajiet (eż. impuritajiet organiċi, impuritajiet inorganiċi u solventi residwi). Jekk is-sustanza attiva jkollha speċifikazzjoni għall-purità mikrobijoloġika, għandhom jiġu stabbiliti u ssodisfati limiti ta' azzjoni xierqa għall-għadd tal-kolonji aerobiċi totali u l-organiżmi oġġezzjonabbli. Jekk is-sustanza attiva jkollha speċifikazzjoni għall-endotossini, għandhom jiġu stabbiliti u ssodisfati limiti ta' azzjoni xierqa.

6. Il-kontrolli tal-laboratorju għandhom jiġu mmonitorjati u ddokumentati fil-ħin tal-prestazzjoni.

7. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għall-investigazzjoni u d-dokumentazzjoni tar-riżultati li ma jikkonformawx mal-ispeċifikazzjonijiet. Dawk il-proċeduri għandhom jirrikjedu analiżi tad-data, valutazzjoni tal-kritikalità tar-riżultat li ma jikkonformax mal-ispeċifikazzjonijiet, allokazzjoni tal-kompiti għal azzjonijiet korrettivi u konklużjonijiet. Kwalunkwe kampjunar mill-ġdid jew ittestjar mill-ġdid wara r-riżultati li ma jikkonformawx mal-ispeċifikazzjonijiet għandhom jitwettqu skont proċedura ddokumentata.

8. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għall-preparazzjoni ta' reaġenti u soluzzjonijiet standard u t-tikkettar tagħhom. Id-dati ta' skadenza għandhom jiġu applikati kif xieraq għal reaġenti analitiċi jew soluzzjonijiet standard.

9. L-istandards referenzjali primarji għandhom ikunu adattati għall-użu maħsub tagħhom. Is-sors ta' kull standard referenzjali primarju għandu jiġi ddokumentat. Għandhom jinżammu rekords tal-ħżin u tal-użu ta' kull standard referenzjali primarju f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet tal-fornitur.

10. L-istandards referenzjali primarji miksuba minn sors rikonoxxut uffiċjalment jistgħu jintużaw mingħajr ittestjar jekk jinħażnu f'kundizzjonijiet konsistenti mar-rakkomandazzjonijiet tal-fornitur.

11. Meta standard referenzjali primarju ma jkunx disponibbli minn sors rikonoxxut uffiċjalment, għandu jiġi stabbilit "standard referenzjali primarju intern". Għandu jsir ittestjar xieraq biex jiġu stabbiliti bis-sħiħ l-identità u l-purità tal-istandard referenzjali primarju intern. Għandha tinżamm dokumentazzjoni xierqa ta' dak l-ittestjar.

12. L-istandards referenzjali sekondarji għandhom jitħejjew, jiġu identifikati, ittestjati, approvati u maħżuna kif xieraq. L-idoneità ta' kull lott ta' standard referenzjali sekondarju għandha tiġi ddeterminata qabel l-ewwel użu billi jitqabblu ma' standard referenzjali primarju. Kull lott ta' standard referenzjali sekondarju għandu jiġi kkwalifikat mill-ġdid perjodikament f'konformità ma' protokoll bil-miktub.

Artikolu 46

Ittestjar

1. Għandhom isiru testijiet xierqa tal-laboratorju biex tiġi ddeterminata l-konformità mal-ispeċifikazzjonijiet għal kull lott ta' sustanza attiva u s-sustanzi intermedji tagħha.

2. Profil tal-impurità li jiddeskrivi l-impuritajiet identifikati u mhux identifikati preżenti f'lott tipiku prodott minn proċess tal-produzzjoni kkontrollat speċifiku għandu jiġi stabbilit għal kull sustanza attiva. Il-profil tal-impurità għandu jinkludi:

(a) l-identità tal-impurità jew xi dożinjazzjoni analitika kwalitattiva (eż. ħin ta' retenzjoni),

(b) il-firxa ta' kull impurità identifikata,

(c) klassifikazzjoni ta' kull impurità identifikata (eż. inorganika, organika, solvent).

3. B'deroga mill-paragrafu 2, il-profili tal-impuritajiet mhumiex meħtieġa għas-sustanzi attivi li joriġinaw mit-tessuti erbali jew tal-annimali.

4. Il-profil tal-impurità għandu jitqabbel f'intervalli xierqa mal-profil tal-impurità fit-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni jew jitqabbel mad-data storika sabiex jiġu identifikati bidliet fis-sustanza attiva li jirriżultaw minn modifiki fil-materja prima, il-parametri operatorji tat-tagħmir, jew il-proċess tal-produzzjoni.

5. Għandhom isiru testijiet mikrobijoloġiċi xierqa fuq kull lott ta' sustanza intermedja u attiva fejn tiġi speċifikata l-kwalità mikrobika.

Artikolu 47

Ċertifikati tal-analiżi

1. Fuq talba, iċ-ċertifikati tal-analiżi għandhom jinħarġu għal kull lott ta' sustanza intermedja jew attiva.

2. Iċ-ċertifikat tal-analiżi għandu jkun fih mill-inqas:

(a) l-isem tas-sustanza intermedja jew attiva, inkluż fejn xieraq, il-grad tagħha,

(b) in-numru tal-lott,

(c) id-data tar-rilaxx,

(d) id-data ta' skadenza għas-sustanzi intermedji jew attivi b'data ta' skadenza,

(e) id-data tal-ittestjar mill-ġdid għas-sustanzi intermedji jew attivi b'data tal-ittestjar mill-ġdid,

(f) kull test imwettaq f'konformità mar-rekwiżiti f'kompendju jew tal-klijenti, inklużi l-limiti ta' aċċettazzjoni, u r-riżultati numeriċi miksuba, jekk xieraq.

3. Iċ-ċertifikati għandhom ikunu datati u ffirmati minn persunal awtorizzat tal-unità tal-kwalità u għandhom jinkludu l-isem, l-indirizz u n-numru tat-telefon tal-manifattur oriġinali.

4. Meta l-analiżi tkun twettqet minn entitajiet involuti fl-ippakkjar mill-ġdid jew fir-riproċessar, iċ-ċertifikat tal-analiżi għandu jinkludi l-isem, l-indirizz u n-numru tat-telefon tal-entità involuta fl-ippakkjar mill-ġdid jew fir-riproċessar u referenza għall-isem tal-manifattur oriġinali.

5. Kull meta jinħarġu ċertifikati ġodda minn entitajiet involuti fl-ippakkjar mill-ġdid jew fir-riproċessar jew f'isimhom, dawk iċ-ċertifikati għandhom jinkludu l-isem, l-indirizz u n-numru tat-telefon tal-laboratorju li jkun wettaq l-analiżi. Għandu jkun fihom ukoll referenza għall-isem u l-indirizz tal-manifattur oriġinali u għaċ-ċertifikat tal-lott oriġinali, li kopja tiegħu għandha tiġi mehmuża.

Artikolu 48

Programm kontinwu ta' monitoraġġ tal-istabbiltà

1. Il-manifatturi għandhom jistabbilixxu programm ta' stabbiltà ddokumentat u kontinwu biex jimmonitorjaw id-data dwar l-istabbiltà tas-sustanzi attivi. Ir-riżultati għandhom jintużaw sabiex jiġu kkonfermati l-kundizzjonijiet xierqa tal-ħżin u d-dati tal-ittestjar mill-ġdid jew ta' skadenza.

2. Il-proċeduri tat-test użati fl-istudji dwar l-istabbiltà għandhom ikunu xierqa għas-sustanza attiva u vvalidati.

3. Il-kampjuni tal-istabbiltà għandhom jinħażnu f'kontenituri li jissimulaw il-kontenitur tas-suq.

4. L-ewwel tliet lottijiet fuq skala ta' produzzjoni għandhom jitqiegħdu fil-programm kontinwu tal-istabbiltà sabiex tiġi kkonfermata d-data tal-ittestjar mill-ġdid jew ta' skadenza.

5. B'deroga mill-paragrafu 4, fejn data minn studji preċedenti turi li s-sustanza attiva hija mistennija li tibqa' stabbli għal mill-inqas sentejn, jistgħu jintużaw inqas minn tliet lottijiet.

6. Wara li l-ewwel tliet lottijiet fuq skala ta' produzzjoni jitqiegħdu fil-programm kontinwu tal-istabbiltà, mill-inqas lott wieħed tas-sustanza attiva manifatturata fis-sena għandu jiġi inkluż fil-programm kontinwu tal-istabbiltà, sakemm l-ebda wieħed ma jiġi prodott f'sena partikolari jew sakemm frekwenza differenti ma tkunx iġġustifikata mod ieħor.

7. Fil-każ ta' sustanzi attivi b'ħajja qasira fuq l-ixkaffa, l-ittestjar tal-istabbiltà għandu jsir aktar ta' spiss. Meta teżisti data li tikkonferma li l-istabbiltà tas-sustanza attiva ma tkunx kompromessa, tista' tiġi kkunsidrata l-eliminazzjoni ta' intervalli speċifiċi tat-test.

8. Fejn xieraq, l-ittestjar tal-istabbiltà tas-sustanzi attivi għandu jitwettaq f'konformità mal-kundizzjonijiet stabbiliti fil-Linja gwida dwar l-istabbiltà: l-ittestjar tal-istabbiltà ta' sustanzi mediċinali veterinarji u prodotti mediċinali ġodda ([5]).

Artikolu 49

Datar tal-iskadenza u tal-ittestjar mill-ġdid

1. Meta sustanza intermedja tkun maħsuba li tiġi ttrasferita barra mill-kontroll tal-manifattur u tiġi assenjata data ta' skadenza jew tal-ittestjar mill-ġdid, għandha tkun disponibbli informazzjoni ta' sostenn dwar l-istabbiltà (eż. data ppubblikata, riżultati tat-testijiet).

2. Id-data ta' skadenza jew tal-ittestjar mill-ġdid ta' sustanza attiva għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tad-data derivata mill-istudji dwar l-istabbiltà.

3. Id-dati preliminari ta' skadenza jew tal-ittestjar mill-ġdid tas-sustanza attiva jistgħu jkunu bbażati fuq lottijiet fuq skala pilota fejn jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet li ġejjin:

(a) il-lottijiet pilota jużaw metodu tal-manifattura u proċedura li jissimula l-proċess finali li għandu jintuża fuq skala ta' produzzjoni;

(b) il-kwalità tas-sustanza attiva tirrappreżenta l-materjal li għandu jsir fuq skala ta' produzzjoni.

Artikolu 50

Retenzjoni tal-kampjuni

1. Il-kampjuni ta' referenza għandhom jinżammu għall-fini ta' evalwazzjoni futura potenzjali tal-kwalità tal-lottijiet ta' sustanzi attivi u mhux għall-finijiet tal-ittestjar tal-istabbiltà fil-futur.

2. Il-kampjuni ta' referenza ta' kull lott ta' sustanza attiva għandhom jinżammu għal sena wara d-data ta' skadenza tal-lott, jew għal 3 snin wara d-distribuzzjoni tal-lott, skont liema minnhom tkun l-itwal.

3. Għal sustanzi attivi b'dati tal-ittestjar mill-ġdid, il-kampjuni ta' referenza għandhom jinżammu għal 3 snin wara li l-lott jitqassam kompletament mill-manifattur.

4. Il-kampjuni ta' referenza għandhom jinħażnu fl-istess sistema ta' imballaġġ li fiha tinħażen is-sustanza attiva jew f'waħda li tkun ekwivalenti għal jew aktar protettiva mis-sistema ta' imballaġġ kummerċjalizzata.

5. Għandhom jinżammu kwantitajiet suffiċjenti sabiex jitwettqu mill-inqas żewġ analiżijiet sħaħ f'kompendju jew, meta ma jkunx hemm monografija farmakopeika, żewġ analiżijiet sħaħ tal-ispeċifikazzjoni.

([5]) L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

KAPITOLU XII

VALIDAZZJONI

Artikolu 51

Politika u metodoloġija ta' validazzjoni

1. Il-politika u l-metodoloġija ġenerali tal-manifatturi għall-validazzjoni, inklużi l-validazzjoni tal-proċessi tal-produzzjoni, il-proċeduri tat-tindif, il-metodi analitiċi, il-proċeduri tat-test tal-kontroll ta' waqt il-proċess, is-sistemi kompjuterizzati u l-ħatra ta' persuni responsabbli għat-tfassil, ir-rieżami, l-approvazzjoni u d-dokumentazzjoni ta' kull fażi ta' validazzjoni, għandhom jiġu stabbiliti u ddokumentati.

2. Il-parametri jew l-attributi kritiċi tal-proċess tas-sustanzi attivi għandhom jiġu identifikati matul l-istadju tal-iżvilupp tagħhom jew minn data storika, u l-firxiet meħtieġa għall-operazzjoni riproduċibbli għandhom jiġu definiti, inklużi:

(a) attributi kritiċi tal-prodott tas-sustanza attiva,

(b) parametri tal-proċess li jistgħu jaffettwaw l-attributi tal-kwalità kritika tas-sustanza attiva,

(c) il-firxa għal kull parametru kritiku tal-proċess mistenni li jintuża matul il-manifattura ta' rutina u l-kontroll ta' waqt il-proċess.

3. Il-validazzjoni għandha testendi għal dawk l-operazzjonijiet determinati bħala kritiċi għall-kwalità u l-purità tas-sustanza attiva.

Artikolu 52

Dokumentazzjoni ta' validazzjoni

1. Għandu jiġi stabbilit protokoll ta' validazzjoni bil-miktub, li jispeċifika kif se titwettaq il-validazzjoni ta' proċess partikolari. Il-protokoll għandu jiġi rieżaminat u approvat mill-unità tal-kwalità u unitajiet oħra magħżula.

2. Il-protokoll ta' validazzjoni għandu jispeċifika:

(a) il-passi kritiċi tal-proċess u l-kriterji ta' aċċettazzjoni,

(b) it-tip ta' validazzjoni li għandha titwettaq (eż. prospettiva, konkorrenti),

(c) l-għadd ta' ċikli tal-proċess.

3. Għandu jitħejja rapport ta' validazzjoni li jirreferi għall-protokoll ta' validazzjoni. Dak ir-rapport ta' validazzjoni għandu jkun fih:

(a) sommarju tar-riżultati miksubin,

(b) kwalunkwe devjazzjoni mill-protokoll ta' validazzjoni osservat,

(c) kummenti u konklużjonijiet dwar id-devjazzjonijiet taħt il-punt (b),

(d) rakkomandazzjonijiet għal bidla sabiex jiġu kkoreġuti n-nuqqasijiet.

4. Kwalunkwe devjazzjoni mill-protokoll ta' validazzjoni għandha tiġi ddokumentata b'ġustifikazzjoni xierqa.

Artikolu 53

Kwalifika

1. Qabel ma tinbeda l-validazzjoni tal-proċess, għandha titlesta l-kwalifika xierqa tat-tagħmir kritiku u tas-sistemi anċillari.

2. Il-kwalifika tista' titwettaq billi jitwettqu l-attivitajiet li ġejjin, individwalment jew flimkien:

(a) kwalifika tat-tfassil: verifika ddokumentata li t-tfassil propost tal-faċilitajiet, tat-tagħmir jew tas-sistemi huwa adattat għall-għan maħsub,

(b) kwalifika tal-installazzjoni: verifika ddokumentata li t-tagħmir jew is-sistemi, kif installati jew modifikati, jikkonformaw mat-tfassil approvat, ir-rakkomandazzjonijiet tal-manifattur u/jew ir-rekwiżiti tal-utent,

(c) kwalifika operazzjonali: verifika ddokumentata li t-tagħmir jew is-sistemi, kif installati jew modifikati, jaħdmu kif maħsub tul il-meded operatorji antiċipati,

(d) kwalifika tal-prestazzjoni: verifika ddokumentata li t-tagħmir u s-sistemi anċillari, kif magħqudin flimkien, jistgħu jaħdmu b'mod effettiv u riproduċibbli abbażi tal-metodu u l-ispeċifikazzjonijiet tal-proċess approvati.

Artikolu 54

Validazzjoni tal-proċess

1. Għandha tintuża validazzjoni prospettiva għall-proċessi kollha tas-sustanzi attivi.

2. Il-validazzjoni prospettiva mwettqa fuq proċess ta' sustanza attiva għandha titlesta qabel id-distribuzzjoni kummerċjali tal-prodott mediċinali veterinarju manifatturat minn dik is-sustanza attiva.

3. B'deroga mill-paragrafu 1, il-validazzjoni konkorrenti tista' titwettaq fil-każijiet li ġejjin:

(a) id-data minn ċikli tal-produzzjoni replikati ma tkunx disponibbli minħabba li jkunu ġew prodotti biss għadd limitat ta' lottijiet ta' sustanzi attivi;

(b) il-lottijiet ta' sustanzi attivi jiġu prodotti b'mod mhux frekwenti; jew

(c) il-lottijiet ta' sustanzi attivi jiġu prodotti permezz ta' proċess ivvalidat li jkun ġie modifikat.

4. Qabel ma titlesta l-validazzjoni konkorrenti, il-lottijiet jistgħu jiġu rilaxxati u użati fil-manifattura ta' prodott mediċinali veterinarju abbażi ta' monitoraġġ u ttestjar bir-reqqa tal-lottijiet ta' sustanzi attivi.

5. Bħala deroga oħra mill-paragrafu 1, il-validazzjoni retrospettiva tista' titwettaq għal proċessi stabbiliti sew li ntużaw mingħajr bidliet sinifikanti fil-kwalità tas-sustanza attiva minħabba bidliet fil-materja prima, fit-tagħmir, fis-sistemi, fil-bini jew fil-proċess tal-produzzjoni. Dak l-approċċ ta' validazzjoni jista' jintuża jekk jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet kollha li ġejjin:

(a) ġew identifikati attributi kritiċi tal-kwalità u parametri kritiċi tal-proċess;

(b) ġew stabbiliti kriterji u kontrolli xierqa ta' aċċettazzjoni ta' waqt il-proċess;

(c) ma kienx hemm nuqqasijiet sinifikanti fil-proċess jew fil-prodott attribwibbli lil kawżi barra minn xi żball mill-operatur jew ħsarat fit-tagħmir mhux relatati mal-idoneità tat-tagħmir;

(d) ġew stabbiliti profili tal-impuritajiet għas-sustanza attiva eżistenti.

6. Il-lottijiet magħżula għall-validazzjoni retrospettiva għandhom ikunu:

(a) rappreżentattivi tal-lottijiet kollha magħmula matul il-perjodu ta' rieżami, inkluż kwalunkwe lott li naqas milli jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet;

(b) suffiċjenti bħala għadd sabiex tintwera l-konsistenza tal-proċess.

7. Il-kampjuni miżmuma jistgħu jintużaw għall-ittestjar retrospettiv tal-validazzjoni.

Artikolu 55

Programm ta' validazzjoni tal-proċess

1. L-għadd ta' ċikli tal-proċess għall-validazzjoni għandu jiddependi fuq il-kumplessità tal-proċess jew fuq il-kritikalità tal-bidla fil-proċess li tkun qed tiġi kkunsidrata.

2. Minimu ta' tliet lottijiet tal-produzzjoni konsekuttivi li jirnexxu għandhom jintużaw għal validazzjoni prospettiva u konkorrenti. F'sitwazzjonijiet fejn ikun meħtieġ ċiklu tal-proċess addizzjonali sabiex tiġi ppruvata l-konsistenza tal-proċess (eż. proċessi kumplessi ta' sustanza attiva jew proċessi ta' sustanza attiva b'ħinijiet ta' tlestija fit-tul), dan in-numru għandu jiżdied.

3. Għall-validazzjoni retrospettiva, id-data minn 10 sa 30 lott konsekuttiv għandha tiġi eżaminata sabiex tiġi vvalutata l-konsistenza tal-proċess.

4. B'deroga mill-paragrafu 3, jistgħu jiġu eżaminati inqas lottijiet għal validazzjoni retrospettiva, jekk dan ikun iġġustifikat.

5. Il-parametri kritiċi tal-proċess għandhom jiġu kkontrollati u mmonitorjati matul l-istudji ta' validazzjoni tal-proċess. Parametri tal-proċess mhux relatati mal-kwalità, bħal varjabbli kkontrollati biex jiġi mminimizzat il-konsum tal-enerġija jew l-użu tat-tagħmir, jistgħu jiġu esklużi mill-validazzjoni tal-proċess.

6. Il-validazzjoni tal-proċess għandha tikkonferma li l-profil tal-impurità għal kull sustanza attiva huwa fil-limiti speċifikati. Il-profil tal-impurità għandu jkun komparabbli mad-data storika jew aħjar minnha u, fejn applikabbli, komparabbli ma' jew aħjar mill-profil iddeterminat matul l-iżvilupp tal-proċess jew għal lottijiet użati għal studji kliniċi u tossikoloġiċi ta' importanza kbira.

Artikolu 56

Rieżami perjodiku tas-sistemi vvalidati

1. Is-sistemi u l-proċessi vvalidati għandhom jiġu rieżaminati perjodikament.

2. Meta ma tkun saret l-ebda bidla sinifikanti fis-sistema jew fil-proċess, u rieżami tal-kwalità jikkonferma li s-sistema jew il-proċess qed jipproduċi b'mod konsistenti materjal li jissodisfa l-speċifikazzjonijiet tiegħu, ma tkun meħtieġa l-ebda validazzjoni mill-ġdid.

Artikolu 57

Validazzjoni tat-tindif

1. Il-proċeduri tat-tindif għandhom jiġu vvalidati. Il-validazzjoni tat-tindif għandha tkun diretta lejn sitwazzjonijiet jew passi tal-proċess fejn il-kontaminazzjoni jew it-trasferiment ta' materjali joħolqu l-akbar riskju għall-kwalità tas-sustanza attiva.

2. Il-validazzjoni tal-proċeduri tat-tindif għandha tirrifletti x-xejriet attwali tal-użu tat-tagħmir. Meta diversi sustanzi attivi jew intermedji jiġu manifatturati fl-istess tagħmir u t-tagħmir jitnaddaf bl-istess proċess, sustanza intermedja jew attiva rappreżentattiva tista' tintgħażel għall-validazzjoni tat-tindif. Din l-għażla għandha tkun ibbażata fuq:

(a) is-solubbiltà tas-sustanza intermedja jew attiva,

(b) id-diffikultà tat-tindif,

(c) il-kalkolu tal-limiti ta' residwi bbażati fuq il-potenza, it-tossiċità, u l-istabbiltà.

3. Il-protokoll ta' validazzjoni tat-tindif għandu jiddeskrivi:

(a) it-tagħmir li għandu jitnaddaf,

(b) il-proċeduri,

(c) il-materjali,

(d) il-livelli aċċettabbli ta' tindif,

(e) il-parametri li għandhom jiġu mmonitorjati u kkontrollati,

(f) il-metodi analitiċi li għandhom jiġu applikati,

(g) it-tip ta' kampjuni li għandhom jinkisbu u kif jinġabru u jiġu ttikkettati.

4. Il-kampjunar għandu jinkludi l-iswabs, it-tlaħliħ jew metodi alternattivi (eż. estrazzjoni diretta), kif xieraq, għad-detezzjoni ta' residwi insolubbli u solubbli. Il-metodi ta' kampjunar użati għandhom jippermettu l-kejl kwantitattiv tal-livelli ta' residwi li jifdal fuq is-superfiċi tat-tagħmir wara t-tindif.

5. Għandhom jiġu applikati metodi analitiċi vvalidati sensittivi għad-detezzjoni ta' residwi jew kontaminanti. Il-limitu ta' detezzjoni għal kull metodu analitiku għandu jkun sensittiv biżżejjed għad-detezzjoni tal-livell aċċettabbli stabbilit tar-residwu jew tal-kontaminant. Il-livell ta' rkupru li jista' jinkiseb tal-metodu għandu jiġi stabbilit. Il-limiti ta' residwi għandhom ikunu prattiċi, jistgħu jinkisbu, verifikabbli u bbażati fuq l-aktar residwu ta' ħsara. Jistgħu jiġu stabbiliti limiti bbażati fuq l-attività farmakoloġika, tossikoloġika jew fiżjoloġika minima magħrufa tas-sustanza attiva jew tal-aktar komponent ta' ħsara tagħha.

6. It-testijiet tat-tindif jew tas-sanitizzazzjoni tat-tagħmir għandhom jindirizzaw il-kontaminazzjoni mikrobijoloġika u tal-endotossini għal dawk il-proċessi fejn hemm il-ħtieġa li jitnaqqas l-għadd mikrobijoloġiku totali jew l-endotossini fis-sustanza attiva, jew għal proċessi oħra fejn tali kontaminazzjoni tista' tkun ta' ħassib (eż. sustanzi attivi mhux sterili użati għall-manifattura ta' prodotti sterili).

7. Il-proċeduri tat-tindif għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli xierqa wara l-validazzjoni sabiex jiġi żgurat li dawk il-proċeduri jkunu effettivi meta jiġu applikati matul il-produzzjoni ta' rutina. L-indafa tat-tagħmir tista' tiġi mmonitorjata permezz ta' ttestjar analitiku u eżami viżwali, fejn fattibbli. Spezzjoni viżwali tista' tippermetti d-detezzjoni ta' kontaminazzjoni qawwija kkonċentrata f'żoni żgħar li inkella jistgħu ma jiġux identifikati permezz ta' kampjunar jew analiżi.

Artikolu 58

Validazzjoni tal-metodi analitiċi

1. Il-metodi analitiċi għandhom jiġu vvalidati sakemm il-metodu użat ma jkunx inkluż fil-farmakopea rilevanti jew f'referenza standard rikonoxxuta oħra. L-idoneità tal-metodi kollha tal-ittestjar użati għandha tiġi vverifikata skont il-kundizzjonijiet reali tal-użu u din il-verifika tal-idoneità għandha tiġi ddokumentata.

2. Il-validazzjoni tal-metodi analitiċi għandha ssir f'konformità mar-rekwiżiti stabbiliti fil-linja gwida dwar il-validazzjoni tal-proċeduri analitiċi: il-metodoloġija ([6]). Il-grad ta' validazzjoni analitika mwettqa għandu jirrifletti l-iskop tal-analiżi u l-istadju tal-proċess tal-produzzjoni tas-sustanza attiva.

3. Għandhom jinżammu rekords sħaħ ta' kwalunkwe modifika ta' metodu analitiku vvalidat. Tali rekords għandhom jinkludu r-raġuni għall-modifika u data xierqa ħalli jiġi vverifikat li l-modifika tipproduċi riżultati li huma preċiżi u affidabbli daqs il-metodu stabbilit.

KAPITOLU XIII

KONTROLL TAT-TIBDIL

Artikolu 59

Rekwiżiti ġenerali għall-kontroll tat-tibdil

1. Għandha tiġi stabbilita sistema formali ta' kontroll tat-tibdil sabiex jiġu evalwati l-bidliet kollha li jistgħu jaffettwaw il-produzzjoni u l-kontroll tas-sustanza intermedja jew attiva.

([6]) L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini Guideline on validation of analytical procedures: methodology (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Il-proċeduri bil-miktub għandhom jiddeskrivu l-identifikazzjoni, id-dokumentazzjoni, ir-rieżami u l-approvazzjoni xierqa tal-bidliet fil-materja prima, fl-ispeċifikazzjonijiet, fil-metodi analitiċi, fil-bini, fis-sistemi ta' appoġġ, fit-tagħmir (inkluż il-hardware u s-software tal-kompjuter), fl-istadji tal-ipproċessar, fil-materjali għat-tikkettar u l-imballaġġ.

3. Kwalunkwe proposta għal bidliet rilevanti għall-prassi tajba ta' manifattura għandha tiġi abbozzata, rieżaminata u approvata mill-unità organizzazzjonali xierqa, u rieżaminata u approvata mill-unità tal-kwalità.

4. L-impatt potenzjali tal-bidliet proposti fuq il-kwalità tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom għandu jiġi evalwat. Proċedura ta' klassifikazzjoni tista' tikkontribwixxi sabiex jiġi ddeterminat il-livell ta' ttestjar, validazzjoni u dokumentazzjoni meħtieġa biex tiġġustifika bidliet fi proċess ivvalidat. Il-bidliet għandhom jiġu kklassifikati (eż. bħala żgħar jew kbar) skont in-natura u l-grad sa liema jistgħu jsiru l-bidliet u l-effetti li dawk il-bidliet jista' jkollhom fuq il-proċess.

5. Għandha titwettaq valutazzjoni xjentifika sabiex jiġi ddeterminat liema testijiet addizzjonali u studji ta' validazzjoni huma xierqa biex jiġġustifikaw bidla fi proċess ivvalidat.

6. Id-dokumenti kollha affettwati mill-bidliet għandhom jiġu riveduti u aġġornati meta jiġu implimentati bidliet approvati.

7. Wara l-implimentazzjoni tal-bidla, għandha ssir evalwazzjoni tal-ewwel lottijiet prodotti jew ittestjati wara l-bidla.

8. Għandu jiġi evalwat il-potenzjal li l-bidliet kritiċi jaffettwaw id-dati stabbiliti tal-ittestjar mill-ġdid jew ta' skadenza. Fejn meħtieġ, il-kampjuni tas-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom prodotti mill-proċess modifikat għandhom jitqiegħdu f'programm aċċellerat tal-istabbiltà u jiżdiedu mal-programm kontinwu tal-istabbiltà.

9. Il-manifatturi tal-prodott mediċinali veterinarju għandhom jiġu nnotifikati dwar bidliet minn proċeduri stabbiliti ta' produzzjoni u kontroll ta' waqt il-proċess li jista' jkollhom impatt fuq il-kwalità tas-sustanza attiva użata fil-prodott mediċinali veterinarju.

KAPITOLU XIV

RIFJUT U UŻU MILL-ĠDID TAL-MATERJALI

Artikolu 60

Rifjut

Is-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom li jonqsu milli jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti għandhom jiġu identifikati bħala tali u jitqiegħdu fi kwarantina. Ir-rimi finali ta' materjali rrifjutati għandu jiġi rreġistrat.

Artikolu 61

Riproċessar

1. Sustanza intermedja jew attiva, inkluż waħda li ma tikkonformax mal-istandards jew mal-ispeċifikazzjonijiet, tista' tiġi introdotta lura fil-proċess tal-manifattura u fir-ripproċessar billi jiġi ripetut pass ta' kristallizzazzjoni jew passi oħra xierqa ta' manipulazzjoni kimika jew fiżika (eż. distillazzjoni, filtrazzjoni, kromatografija, maċinazzjoni) li huma parti mill-proċess tal-manifattura stabbilit. Kull meta tali riproċessar jintuża għall-maġġoranza tal-lottijiet, dak ir-riproċessar għandu jiġi inkluż bħala parti mill-proċess standard tal-manifattura.

2. L-introduzzjoni mill-ġdid ta' materjal li ma jkunx irreaġixxa fi proċess u r-ripetizzjoni ta' reazzjoni kimika titqies bħala riproċessar sakemm ma tkunx parti mill-proċess stabbilit. Dan ir-ripproċessar għandu jkun preċedut minn evalwazzjoni bir-reqqa sabiex jiġi żgurat li l-kwalità tas-sustanza attiva jew tas-sustanzi intermedji tagħha ma tiġix affettwata b'mod negattiv minħabba l-formazzjoni potenzjali ta' prodotti sekondarji u materjali li jirreaġixxu żżejjed.

Artikolu 62

Ħdim mill-ġdid

1. Lottijiet li ma jikkonformawx ma' standards jew speċifikazzjonijiet stabbiliti ma għandhomx jerġgħu jinħadmu sakemm ma tkunx saret investigazzjoni dwar ir-raġuni għan-nuqqas ta' konformità.

2. Il-lottijiet li jkunu ġew maħduma mill-ġdid għandhom ikunu soġġetti għal evalwazzjoni, ittestjar, ittestjar tal-istabbiltà xierqa jekk ikun meħtieġ, u dokumentazzjoni li turi li l-prodott maħdum mill-ġdid huwa ta' kwalità ekwivalenti għal dik prodotta mill-proċess oriġinali.

3. Validazzjoni konkorrenti tista' tintuża bħala approċċ ta' validazzjoni għall-proċeduri ta' ħidma mill-ġdid. F'każ li lott wieħed biss għandu jinħadem mill-ġdid, jista' jinkiteb rapport, u l-lott jista' jiġi rilaxxat ladarba jintwera li huwa aċċettabbli.

4. Il-proċeduri għandhom jipprevedu tqabbil tal-profil tal-impurità ta' kull lott maħdum mill-ġdid ma' lottijiet manifatturati bil-proċess stabbilit. Meta l-metodi analitiċi ta' rutina ma jkunux adegwati biex jikkaratterizzaw il-lott maħdum mill-ġdid, għandhom jintużaw metodi addizzjonali.

Artikolu 63

Irkupru ta' materjali u solventi

1. Is-sustanzi reattivi, intermedji jew attivi jistgħu jiġu rkuprati (eż. mill-likur omm jew mill-filtrati), dment li jeżistu proċeduri approvati għall-irkupru u l-materjali rkuprati jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet meħtieġa.

2. Is-solventi jistgħu jiġu rkuprati u użati mill-ġdid fl-istess proċessi jew fi proċessi differenti, dment li l-proċeduri ta' rkupru jiġu kkontrollati u mmonitorjati biex jiġi żgurat li s-solventi jissodisfaw l-istandards stabbiliti qabel l-użu mill-ġdid jew it-taħlit ma' materjali approvati oħra.

3. Is-solventi u r-reaġenti friski u rkuprati jistgħu jiġu kkombinati dment li l-ittestjar adegwat ikun wera l-idoneità tagħhom għall-użu maħsub.

4. L-użu ta' solventi rkuprati, likuri omm u materjali oħra rkuprati għandu jiġi ddokumentat b'mod adegwat.

Artikolu 64

Ritorni

1. Is-sustanzi intermedji jew is-sustanzi attivi rritornati għandhom jiġu ttikkettati b'mod ċar bħala tali u jitqiegħdu fi kwarantina.

2. Jekk il-kundizzjonijiet li bihom is-sustanzi intermedji jew attivi rritornati jkunu nħażnu jew intbagħtu qabel jew matul ir-ritorn tagħhom jew jekk il-kundizzjoni tal-kontenituri tagħhom iqajmu dubju dwar il-kwalità tagħhom, is-sustanzi intermedji jew attivi rritornati għandhom jiġu riproċessati, maħduma mill-ġdid jew jinqerdu, kif xieraq.

3. Ir-rekords tas-sustanzi intermedji jew attivi rritornati għandhom jinżammu f'konformità mad-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 21(4) tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/1280 ([7]).

([7]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/1280 tat-2 ta' Awwissu 2021 rigward il-miżuri dwar prattika tajba ta' distribuzzjoni għas-sustanzi attivi li jintużaw bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji f'konformità mar-Regolament (UE) 2019/6 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill (ĠU L 279, 3.8.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITOLU XV

ILMENTI U SEJĦIET LURA

Artikolu 65

Proċeduri għall-ilmenti u għas-sejħiet lura għall-manifatturi

1. Għandha tiġi stabbilita sistema li tiżgura li l-ilmenti kollha relatati mal-kwalità, kemm jekk riċevuti bil-fomm kif ukoll bil-miktub, jiġu rreġistrati u investigati bir-reqqa u li jiġu implimentati azzjonijiet xierqa, inkluż is-sejħa lura tas-sustanza attiva, fejn xieraq. Għandhom jiġu żviluppati proċeduri operatorji li jiddeskrivu l-azzjonijiet li għandhom jittieħdu mal-wasla ta' lment relatat mal-kwalità.

2. Ir-rekords tal-ilmenti għandhom jinkludu dawn li ġejjin:

(a) l-isem jew isem il-kumpanija u l-indirizz permanenti jew il-post tan-negozju reġistrat tal-ilmentatur;

(b) l-isem, it-titlu, fejn xieraq, u d-dettalji ta' kuntatt tal-persuna li tissottometti l-ilment;

(c) in-natura tal-ilment, inkluż l-isem u n-numru tal-lott tas-sustanza attiva;

(d) id-data meta daħal l-ilment;

(e) l-azzjoni meħuda inizjalment, inklużi d-dati u l-identità tal-persuna li tieħu dik l-azzjoni;

(f) kwalunkwe azzjoni ta' segwitu li tittieħed;

(g) it-tweġiba pprovduta lill-oriġinatur tal-ilment, inkluża d-data tat-tweġiba;

(h) id-deċiżjoni finali dwar il-lott tas-sustanza intermedja jew attiva kkonċernata.

3. Meta difett fil-kwalità jiġi skopert jew issuspettat f'lott, għandu jitqies jekk ikunx meħtieġ li jiġu vverifikati lottijiet oħra jew, kif xieraq, prodotti oħra biex jiġi ddeterminat jekk humiex affettwati wkoll. Il-lottijiet li jista' jkun fihom porzjonijiet tal-lott jew tal-komponenti difettużi għandhom jiġu investigati.

4. Il-prijorità matul investigazzjoni għandha tkun li jiġi żgurat li jittieħdu attivitajiet xierqa tal-imminimizzar tar-riskju. Id-deċiżjonijiet u l-miżuri kollha adottati għandhom jirriflettu l-livell tar-riskju u għandhom jiġu ddokumentati. L-effettività tal-miżuri rimedjali u preventivi implimentati għandha tiġi mmonitorjata.

5. Għandhom jiġu stabbiliti proċeduri għas-sejħa lura ta' sustanzi attivi, li għandhom jinkludu kif għandha tinbeda sejħa lura, min għandu jiġi infurmat fil-każ ta' sejħa lura (inklużi l-awtoritajiet rilevanti) u kif il-materjal li ssejjaħ lura għandu jiġi ttrattat.

KAPITOLU XVI

ATTIVITAJIET ESTERNALIZZATI

Artikolu 66

Rekwiżiti għall-attivitajiet esternalizzati

1. L-esternalizzazzjoni tal-operazzjonijiet relatati mal-manifattura jew il-kontroll ta' sustanzi attivi għandha ssir permezz ta' kuntratt bil-miktub li jipprevedi delineazzjoni ċara tar-responsabbiltajiet ta' kull parti.

2. L-aspetti addizzjonali li ġejjin għandhom ikunu koperti fil-kuntratt:

(a) min jieħu l-kuntratt għandu jikkonforma mal-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi;

(b) min jieħu l-kuntratt għandu jippermetti awditi minn min jagħti l-kuntratt b'rabta mal-attivitajiet esternalizzati;

(c) ir-rekords kollha relatati mal-attivitajiet esternalizzati għandhom jinżammu fis-sit fejn isseħħ l-attività u jkunu faċilment aċċessibbli;

(d) min jieħu l-kuntratt ma għandu jissubkuntratta l-ebda xogħol fdat lilu jew lilha skont il-kuntratt mingħajr awtorizzazzjoni bil-miktub minn min jagħti l-kuntratt;

(e) min jieħu l-kuntratt ma għandux jagħmel bidliet fil-proċess, fit-tagħmir, fil-metodi ta' ttestjar, fl-ispeċifikazzjonijiet jew f'rekwiżiti kuntrattwali oħra mingħajr awtorizzazzjoni bil-miktub minn min jagħti l-kuntratt.

3. L-operazzjonijiet kollha ta' manifattura jew kontroll esternalizzati għandhom jikkonformaw mal-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji. Għandha tingħata kunsiderazzjoni speċjali sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni kroċjata u biex tiġi żgurata t-traċċabbiltà.

4. Min jieħu l-kuntratt għandu jiġu awditjat minn min jagħti l-kuntratt sabiex tiġi żgurata l-konformità mal-prassi tajba ta' manifattura għas-sustanzi attivi użati bħala materjali tal-bidu fi prodotti mediċinali veterinarji fir-rigward tal-operazzjonijiet speċifiċi li jseħħu fis-siti tal-kuntratt.

KAPITOLU XVII

ENTITAJIET INVOLUTI FL-IPPAKKJAR MILL-ĠDID U FIT-TIKKETTAR MILL-ĠDID

Artikolu 67

Traċċabbiltà tas-sustanzi attivi u intermedji

L-entitajiet involuti fl-ippakkjar mill-ġdid jew fit-tikkettar mill-ġdid tas-sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom għandhom jiżguraw it-traċċabbiltà sħiħa tas-sustanzi attivi u intermedji billi jżommu rekords f'konformità mal-Artikolu 13(3) tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/1280 dwar prattika tajba ta' distribuzzjoni għas-sustanzi attivi li jintużaw bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji.

Artikolu 68

Ġestjoni tal-kwalità

1. L-ippakkjar mill-ġdid, it-tikkettar mill-ġdid u ż-żamma ta' sustanzi attivi u s-sustanzi intermedji tagħhom għandhom jitwettqu taħt kontrolli tajbin xierqa tal-manifattura, sabiex jiġi evitat li jitħawdu jew jintilfu l-identità jew il-purità tas-sustanzi attivi jew intermedji.

2. L-ippakkjar mill-ġdid għandu jitwettaq f'kundizzjonijiet ambjentali xierqa sabiex jiġu evitati l-kontaminazzjoni u l-kontaminazzjoni kroċjata.

Artikolu 69

Studji dwar l-istabbiltà

Kull meta s-sustanza attiva jew intermedja tiġi ppakkjata mill-ġdid f'tip ta' kontenitur differenti minn dak użat oriġinarjament mill-manifattur tas-sustanza attiva jew intermedja, għandhom jitwettqu studji dwar l-istabbiltà li jiġġustifikaw id-dati assenjati ta' skadenza jew tal-ittestjar mill-ġdid.

Artikolu 70

Trasferiment ta' informazzjoni

L-entitajiet involuti fl-ippakkjar mill-ġdid jew fit-tikkettar mill-ġdid għandhom:

(a) jittrasferixxu informazzjoni rilevanti lill-klijenti u lill-awtoritajiet kompetenti tagħhom f'konformità mad-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 19 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/1280 dwar prattika tajba ta' distribuzzjoni għas-sustanzi attivi li jintużaw bħala materjali tal-bidu fil-prodotti mediċinali veterinarji.

(b) jiżguraw il-konformità mal-Artikolu 47 fir-rigward taċ-ċertifikati tal-analiżi.

KAPITOLU XVIII

REKWIŻITI SPEĊIFIĊI GĦAL SUSTANZI ATTIVI MANIFATTURATI PERMEZZ TA' KOLTURA TAĊ-ĊELLOLI JEW FERMENTAZZJONI

Artikolu 71

Ġenerali

1. Dan il-kapitolu japplika għal sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom manifatturati permezz ta' koltura taċ-ċelloli jew fermentazzjoni bl-użu ta' organiżmi naturali jew rikombinanti.

2. Dan il-Kapitolu japplika mill-punt li fih jiġi rkuprat kunjett tal-bank ta' ċelloli għall-użu fil-manifattura ta' sustanza attiva jew tas-sustanzi intermedji tagħha.

3. Għas-sustanzi attivi jew intermedji manifatturati permezz tal-fermentazzjoni jew tal-koltura taċ-ċelloli, il-kontroll tal-livell mikrobiku, tal-kontaminazzjoni virali u tal-endotossini matul il-manifattura kif ukoll il-monitoraġġ tal-proċess fi stadji xierqa jistgħu jkunu meħtieġa skont is-sors, il-metodu tal-preparazzjoni u l-użu maħsub tas-sustanza attiva jew tas-sustanza intermedja tagħha.

4. Għandhom jintużaw tagħmir u kontrolli ambjentali xierqa sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' kontaminazzjoni. Il-kriterji ta' aċċettazzjoni għall-kwalità ambjentali u l-frekwenza tal-monitoraġġ għandhom jiddependu fuq l-istadju fil-produzzjoni u l-kundizzjonijiet tal-produzzjoni (sistemi miftuħa, magħluqa jew kontenuti).

5. Il-kontrolli ta' waqt il-proċess għandhom iqisu:

(a) il-manutenzjoni tal-bank ta' ċelloli operattiv, fejn xieraq;

(b) l-inokulazzjoni u l-espansjoni xierqa tal-koltura;

(c) il-kontroll tal-parametri operatorji kritiċi matul il-fermentazzjoni jew il-koltura taċ-ċelloli;

(d) il-monitoraġġ tal-proċess għat-tkabbir taċ-ċelloli, il-vijabbiltà (għall-biċċa l-kbira tal-proċessi tal-koltura taċ-ċelloli) u l-produttività, fejn xieraq;

(e) proċeduri ta' ħsad u purifikazzjoni li jneħħu ċ-ċelloli, ir-residwi ċellulari u l-komponenti tal-media filwaqt li jipproteġu s-sustanzi attivi jew is-sustanzi intermedji tagħhom mill-kontaminazzjoni (b'mod partikolari ta' natura mikrobijoloġika) u mit-telf tal-kwalità;

(f) il-monitoraġġ tal-livelli mikrobiċi u, fejn meħtieġ, tal-endotossina fl-istadji xierqa tal-produzzjoni;

(g) it-tħassib dwar is-sikurezza virali kif deskritt fl-International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q5A Guideline ([8]), fejn xieraq.

6. Fejn xieraq, għandha tintwera t-tneħħija ta' komponenti tal-media, proteini taċ-ċelloli ospitanti, impuritajiet oħra relatati mal-proċess, impuritajiet relatati mal-prodott jew kontaminanti.

Artikolu 72

Manutenzjoni tal-bank ta' ċelloli u żamma tar-rekords

1. L-aċċess għall-banek ta' ċelloli għandu jkun limitat għall-persunal awtorizzat.

2. Il-banek ta' ċelloli għandhom jinżammu f'kundizzjonijiet tal-ħżin imfassla biex iżommu l-vijabbiltà ċellulari u jipprevjenu l-kontaminazzjoni. Il-linja gwida internazzjonali ICH Q5A Guideline għandha tiġi kkunsidrata.

3. Għandhom jinżammu rekords tal-użu tal-kunjetti mill-banek ta' ċelloli u l-kundizzjonijiet tal-ħżin.

4. Fejn xieraq, il-banek ta' ċelloli għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament biex tiġi ddeterminata l-idoneità għall-użu.

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

Artikolu 73

Koltura taċ-ċelloli jew fermentazzjoni

1. Fejn tkun meħtieġa żieda asettika ta' substrati, media, buffers u gassijiet taċ-ċelloli, għandhom jintużaw sistemi magħluqa jew kontenuti fejn possibbli. Jekk l-inokulazzjoni tar-reċipjent inizjali jew trasferimenti jew żidiet sussegwenti (media, buffers) jitwettqu f'reċipjenti miftuħa, għandu jkun hemm kontrolli u proċeduri fis-seħħ biex jitnaqqas ir-riskju ta' kontaminazzjoni.

2. Meta l-kwalità tas-sustanza attiva tista' tiġi affettwata minn kontaminazzjoni mikrobika, il-manipulazzjonijiet li jużaw reċipjenti miftuħa għandhom jitwettqu f'armarju tal-bijosikurezza jew f'ambjent ikkontrollat b'mod simili.

3. Il-persunal għandu jilbes ilbies protettiv kif xieraq u jieħu prekawzjonijiet speċjali waqt l-immaniġġjar tal-kolturi.

4. Il-parametri operatorji kritiċi (eż. it-temperatura, il-pH, ir-rati ta' aġitazzjoni, iż-żieda ta' gassijiet, il-pressjoni) għandhom jiġu mmonitorjati biex tiġi żgurata l-konformità mal-proċess stabbilit. It-tkabbir taċ-ċelloli, il-vijabbiltà (għall-biċċa l-kbira tal-proċessi tal-koltura taċ-ċelloli), u fejn xieraq, il-produttività għandhom jiġu mmonitorjati wkoll. Il-parametri kritiċi se jvarjaw minn proċess għal ieħor, u għall-fermentazzjoni klassika, ċerti parametri (eż. il-vijabbiltà ċellulari) jista' ma jkollhomx bżonn jiġu mmonitorjati.

5. It-tagħmir tal-koltura taċ-ċelloli għandu jitnaddaf u jiġi sterilizzat wara l-użu. Kif xieraq, it-tagħmir tal-fermentazzjoni għandu jitnaddaf u jiġi diżinfettat jew sterilizzat.

6. Il-media tat-tkabbir għandhom jiġu sterilizzati qabel l-użu fejn xieraq biex jipproteġu l-kwalità tas-sustanza attiva.

7. Għandu jkun hemm fis-seħħ proċeduri xierqa għad-detezzjoni tal-kontaminazzjoni u biex tiġi ddeterminata l-azzjoni li għandha tittieħed. Dawk il-proċeduri għandhom jinkludu struzzjonijiet dwar kif jiġi ddeterminat l-impatt tal-kontaminazzjoni fuq il-prodott u kif it-tagħmir jiġi dekontaminat u jerġa' lura għal kundizzjoni li għandha tintuża f'lottijiet sussegwenti. Organiżmi barranin osservati matul il-proċessi ta' fermentazzjoni għandhom jiġu identifikati bħala xierqa u l-effett tal-preżenza tagħhom fuq il-kwalità tal-prodott għandu jiġi vvalutat, jekk ikun meħtieġ. Ir-riżultati ta' dawk il-valutazzjonijiet għandhom jitqiesu fid-dispożizzjoni tal-materjal prodott.

8. Għandhom jinżammu rekords ta' avvenimenti ta' kontaminazzjoni.

9. L-użu ta' tagħmir kondiviż (b'diversi prodotti) għandu jkun ibbażat fuq valutazzjoni tar-riskju u jista' jirrikjedi ttestjar addizzjonali wara t-tindif bejn il-kampanji tal-prodotti, kif xieraq, biex jiġi evitat ir-riskju ta' kontaminazzjoni kroċjata.

Artikolu 74

Ħsad, iżolament u purifikazzjoni

1. Il-passi tal-ħsad, jew biex jitneħħew iċ-ċelloli jew il-komponenti ċellulari jew biex jinġabru l-komponenti ċellulari wara t-tfixkil, għandhom jitwettqu f'tagħmir u f'żoni mfassla biex jimminimizzaw ir-riskju ta' kontaminazzjoni.

2. Il-proċeduri tal-ħsad u tal-purifikazzjoni sabiex jitneħħa jew jiġi inattivat l-organiżmu li jipproduċi, ir-residwi ċellulari u l-komponenti tal-media (filwaqt li jiġu minimizzati d-degradazzjoni, il-kontaminazzjoni, u t-telf tal-kwalità) għandhom ikunu adegwati biex jiżguraw li s-sustanza intermedja jew attiva tiġi rkuprata bi kwalità konsistenti.

3. It-tagħmir kollu għandu jitnaddaf kif suppost u, kif xieraq, jiġi diżinfettat wara l-użu. Jistgħu jintużaw bosta lottijiet suċċessivi mingħajr tindif jekk il-kwalità tas-sustanza intermedja jew attiva ma tiġix kompromessa.

4. Jekk jintużaw sistemi miftuħa, il-purifikazzjoni għandha ssir f'kundizzjonijiet ambjentali xierqa biex tiġi żgurata l-kwalità tal-prodott.

5. Kontrolli addizzjonali, bħall-użu ta' reżini tal-kromatografija ddedikati jew ittestjar addizzjonali, jistgħu jkunu xierqa jekk it-tagħmir għandu jintuża għal diversi prodotti. L-introduzzjoni ta' dawk il-metodi hija soġġetta għal valutazzjoni tar-riskju.

Artikolu 75

Passi ta' tneħħija u inattivazzjoni virali

1. Il-passi tat-tneħħija virali u tal-inattivazzjoni virali għandhom jitwettqu fi ħdan il-parametri vvalidati tagħhom.

2. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni virali potenzjali minn passi ta' qabel it-tneħħija jew l-inattivazzjoni virali sa warajhom. L-ipproċessar miftuħ għandu jsir f'żoni li huma separati minn attivitajiet oħra ta' pproċessar u li għandhom unità separata għall-immaniġġjar tal-arja.

3. L-istess tagħmir normalment ma għandux jintuża għal passi differenti ta' purifikazzjoni. F'dawk il-każijiet fejn jintuża l-istess tagħmir, it-tagħmir għandu jitnaddaf u jiġi diżinfettat kif xieraq qabel l-użu mill-ġdid.

4. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa li jipprevjenu t-trasferiment potenzjali ta' virus (eż. permezz tat-tagħmir jew tal-ambjent) minn passi preċedenti.

KAPITOLU XIX

REKWIŻITI SPEĊIFIĊI GĦALL-GASSIJIET TAS-SUSTANZA ATTIVA

Artikolu 76

Gassijiet tas-sustanza attiva

1. Il-produzzjoni tal-gassijiet tas-sustanza attiva permezz ta' proċess kontinwu (eż. is-separazzjoni tal-arja) għandha tiġi mmonitorjata kontinwament għall-kwalità. Ir-riżultati ta' dan il-monitoraġġ għandhom jinżammu b'mod li jippermetti l-evalwazzjoni tat-tendenzi.

2. It-trasferimenti u l-kunsinni tal-gass krijoġeniku u likwifikat u l-mili u t-tikkettar taċ-ċilindri u tar-reċipjenti krijoġeniċi mobbli għandhom jikkonformaw mar-rekwiżiti stabbiliti fit-Taqsimiet V.6.1. u V.6.2. tal-Anness III tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2025/2091 dwar prassi tajba ta' manifattura għall-prodotti mediċinali veterinarji.

KAPITOLU XX

DISPOŻIZZJONIJIET FINALI

Artikolu 77

Dħul fis-seħħ u applikazzjoni

Dan ir-Regolament għandu jidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Għandu japplika mis-16 ta' Lulju 2026.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, is-17 ta' Ottubru 2025.

Għall-Kummissjoni
Il-President
Ursula VON DER LEYEN

ANNESS

Punt tat-tluq tal-manifattura ta' sustanzi attivi

Il-punt li fih il-materjal tal-bidu tas-sustanza attiva normalment jiġi introdott fil-proċess ta' manifattura huwa indikat fit-tabella ta' hawn taħt

Tip ta' manifattura	Passi tal-manifattura tas-sustanzi attivi				
Manifattura tas-sustanzi kimiċi	Produzzjoni tal-materjal tal-bidu tas-sustanza attiva	Introduzzjoni tal-materjal tal-bidu tas-sustanza attiva fil-proċess	Produzzjoni tas-sustanza/i intermedja/i	Iżolament u purifikazzjoni	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
Sustanza attiva derivata minn sorsi tal-annimali	Ġbir ta' organi, fluwidi jew tessuti	Tqattigħ, taħlit, u/jew ipproċessar inizjali	Introduzzjoni tal-materjal tal-bidu tas-sustanza attiva fil-proċess	Iżolament u purifikazzjoni	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
Sustanza attiva estratta mill-pjanti	Ġbir ta' pjanti	Tqattigħ u estrazzjoni(jiet) inizjali	Introduzzjoni tal-materjal tal-bidu tas-sustanza attiva fil-proċess	Iżolament u purifikazzjoni	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
Estratti erbali użati bħala sustanza attiva	Ġbir ta' pjanti	Tqattigħ u estrazzjoni(jiet) inizjali		Estrazzjoni ulterjuri	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
Sustanza attiva li tikkonsisti fi ħxejjex aromatiċi mitħunin jew magħmulin trab	Ġbir ta' pjanti u/jew kultivazzjoni u ħsad	Tqattigħ/tħin			Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
Bijoteknoloġija: fermentazzjoni/ koltura taċ-ċelloli	Stabbiliment ta' bank ta' ċelloli ewlenin u bank ta' ċelloli operattivi	Manutenzjoni tal-bank ta' ċelloli operattivi	Koltura taċ-ċelloli u/jew fermentazzjoni	Iżolament u purifikazzjoni	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ
fermentazzjoni "klassika" għall-produzzjoni ta' sustanza attiva	Stabbiliment tal-bank ta' ċelloli	Manutenzjoni tal-bank ta' ċelloli	Introduzzjoni taċ-ċelloli fil-fermentazzjoni	Iżolament u purifikazzjoni	Ipproċessar fiżiku, u imballaġġ

Il-passi tal-manifattura tas-sustanzi attivi li għalihom japplika dan ir-Regolament huma mmarkati bil-griż.