2025/2154

27.10.2025

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2025/2154 AL COMISIEI

din 17 octombrie 2025

de stabilire a bunelor practici de fabricație pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE ([1]), în special articolul 93 alineatul (2),

întrucât:

(1) În conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6, produsele medicinale veterinare fabricate în Uniune, inclusiv produsele medicinale veterinare destinate exportului, precum și produsele medicinale veterinare importate în Uniune, trebuie să fie fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație și să conțină ca materiale de start numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație pentru substanțele active.

(2) Comisia urmează să adopte bune practici de fabricație pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare („substanțele active”) aplicabile în Uniune. Este necesar ca bunele practici de fabricație aplicabile în Uniune să continue să fie aliniate la standardele internaționale relevante.

(3) Este necesar ca producătorii de substanțe active („producătorii”) să asigure respectarea cerințelor privind bunele practici de fabricație pentru substanțele active aplicabile în Uniune. Pentru a nu restricționa dezvoltarea oricăror concepte sau tehnologii noi, este necesar ca producătorii de substanțe active să fie autorizați să pună în aplicare abordări alternative la cele prevăzute în prezentul regulament numai dacă pot demonstra că abordarea alternativă este capabilă să îndeplinească aceleași obiective și că se asigură calitatea și puritatea substanțelor active.

(4) Fabricarea substanțelor active sterile prezintă riscuri specifice care necesită să fie abordate în vederea asigurării calității unor astfel de substanțe active. În acest scop, este necesar ca sterilizarea și prelucrarea aseptică a substanțelor active sterile să se efectueze în conformitate cu cerințele stabilite în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 al Comisiei ([2]) privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.

(5) Fabricarea substanțelor active de origine biologică prezintă caracteristici specifice care necesită să fie abordate în vederea asigurării calității unor astfel de substanțe active. În acest scop, este necesar ca cerințele stabilite în anexa II la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare să fie aplicate în funcție de relevanța lor.

(6) Fabricarea substanțelor active din materii de origine vegetală prezintă caracteristici specifice care necesită să fie abordate în vederea asigurării calității unor astfel de substanțe active. În acest scop, este necesar ca cerințele stabilite în anexa III la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare să fie aplicate în funcție de relevanța lor.

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

([2]) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 al Comisiei din 17 octombrie 2025 de stabilire a bunelor practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Substanțele active utilizate în produsele medicinale veterinare paraziticide care vizează specia-țintă albine și substanțele active utilizate în produsele medicinale veterinare ectoparaziticide pentru aplicare externă sunt adesea fabricate pentru a fi utilizate în alte tipuri de produse, iar cantitatea necesară pentru fabricarea de produse medicinale veterinare este prea mică pentru a asigura viabilitate economică. Pentru a asigura disponibilitatea produselor medicinale veterinare paraziticide pentru albine și a produselor medicinale veterinare ectoparaziticide, este necesar ca prezentul regulament să nu se aplice producției respectivelor substanțe active. Cu toate acestea, este necesar ca procesul de fabricație a lor să fie adecvat pentru a asigura calitatea și puritatea substanțelor active. În plus, este necesar să fie respectate specificațiile prevăzute de producătorul produsului medicinal veterinar.

(8) În cazul în care există un proces continuu, de la obținerea sau izolarea unei substanțe active dintr-o sursă biologică până la fabricarea produsului finit, cum ar fi în cazul produselor medicinale veterinare care constau în celule, vaccinuri pe bază de viruși sau fagi, întregul proces de fabricație face obiectul Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și, prin urmare, este necesar ca prezentul regulament să nu li se aplice.

(9) În cazul în care există un proces continuu de la fabricarea unei substanțe active sub formă de gaz până la fabricarea produsului finit, întregul proces de fabricație face obiectul Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și, prin urmare, este necesar ca prezentul regulament să nu li se aplice.

(10) Este necesar ca producătorii să asigure identitatea, integritatea, trasabilitatea și calitatea consecventă a substanțelor active în timpul fabricației lor. Pentru a atinge acest obiectiv, este necesar ca producătorii să pună în aplicare un sistem cuprinzător de management al calității.

(11) Prin evaluări ale calității produselor este necesar ca producătorii să verifice consecvența proceselor existente, caracterul adecvat al specificațiilor actuale, să detecteze tendințele și să identifice îmbunătățirile aduse produselor și proceselor. După caz, este necesar ca rezultatul acestor revizuiri să conducă la punerea în aplicare a unor măsuri corective sau preventive.

(12) Pentru a se asigura că substanțele active îndeplinesc standardele de calitate necesare și respectă termenii autorizației de comercializare și bunele practici de fabricație, este necesar ca producătorii să efectueze autoinspecții periodice.

(13) Pentru a asigura calitatea substanțelor active, este necesar ca producătorii să dispună de un număr adecvat de membri ai personalului care să fie competent și cu responsabilități clare. Este necesar ca personalul să beneficieze de formare inițială și continuă relevantă pentru sarcinile atribuite.

(14) Este necesar să se mențină standarde de igienă adecvate pe parcursul procesului de fabricație.

(15) Pentru a asigura calitatea substanțelor active, este necesar ca producătorii să dispună de sedii și de echipamente adecvate pentru fabricarea și controlul substanțelor active, precum și de sedii adecvate pentru stocarea materialelor și a produselor. Este necesar ca aceste sedii și echipamente să fie întreținute în mod corespunzător. Calificarea și validarea sediilor și echipamentelor, inclusiv a utilităților și sistemelor utilizate în fabricarea substanțelor active necesită să fie stabilite ca o cerință de bază a bunelor practici de fabricație.

(16) Pentru a se asigura că utilizarea sistemelor computerizate nu sporește riscurile pentru calitatea substanțelor active, este necesar să fie stabilite anumite cerințe pentru utilizarea unor astfel de sisteme.

(17) Este necesar să fie stabilit un sistem de documentare cuprinzător ca o componentă esențială a sistemului de management al calității. Este necesar ca sistemul de documentare să asigure faptul că sunt stabilite instrucțiuni și specificații adecvate, inclusiv controale și proceduri de monitorizare relevante, în vederea asigurării calității substanțelor active. În plus, este necesar ca sistemul de documentare să asigure faptul că toate activitățile care, direct sau indirect, pot afecta calitatea substanțelor active sunt înregistrate în mod corespunzător și că integritatea datelor este menținută pe parcursul întregii perioade de păstrare relevante.

(18) Este necesar să fie stabilite cerințe privind manipularea materialelor și a produselor, calificarea furnizorilor, prevenirea contaminării încrucișate și operațiunile de ambalare.

(19) Este necesar să fie efectuate controale ale producției și ale proceselor de producție pentru a asigura calitatea substanței active și a produselor intermediare.

(20) Este necesar să fie puse în aplicare proceduri de control de laborator pentru a se asigura că materialele nu sunt eliberate pentru utilizare și că produsele nu sunt eliberate pentru furnizare până când calitatea lor nu a fost verificată. Ca atare, este necesar ca un control de laborator să vizeze prelevarea de probe, specificațiile și testările, precum și măsurile organizatorice, documentația și procedurile de eliberare.

(21) Prelevarea de probe corectă este esențială pentru a asigura calitatea produselor fabricate. Este necesar ca probele de referință să fie păstrate ca o evidență a lotului de substanță activă și pentru evaluare în cazul investigațiilor vizând calitatea.

(22) Pentru a se asigura că problemele în materie de calitate sunt identificate și soluționate rapid, este necesar ca producătorii să instituie un sistem de înregistrare și de investigare a defectelor de calitate suspectate și a plângerilor legate de calitate. În plus, este necesar să fie stabilite proceduri pentru gestionarea rechemărilor.

(23) Pentru a se asigura că externalizarea activităților legate de fabricarea și controlul substanțelor active nu sporește riscurile pentru calitatea substanțelor active, este necesar să fie stabilite anumite cerințe. În particular, este necesar ca externalizarea să se efectueze în scris și să existe o delimitare clară a responsabilităților fiecărei părți.

(24) Fabricarea anumitor tipuri de substanțe active necesită o atenție specială. Este necesar să fie puse în aplicare cerințe suplimentare în ceea ce privește fabricarea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora fabricate prin cultură celulară sau fermentație, precum și în ceea ce privește fabricarea substanțelor active gazoase. Prin urmare, este necesar să se stabilească anumite ajustări ale cerințelor privind bunele practici de fabricație sau, după caz, cerințe suplimentare pentru produsele respective.

(25) Deși cerințele privind bunele practici de fabricație prevăzute în prezentul regulament rămân aliniate la cerințele aplicabile în temeiul Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([3]), este necesar să se acorde timp autorităților competente și părților interesate pentru a se familiariza cu dispozițiile prezentului regulament. În consecință, este necesar ca aplicarea lui să fie întârziată.

(26) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru produse medicinale veterinare,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Obiect și domeniu de aplicare

(1) Prezentul regulament stabilește cerințele privind bunele practici de fabricație pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare („substanțele active”).

(2) Prezentul regulament se aplică fabricării substanțelor active sterile numai până în punctul imediat anterior transformării substanței active în substanță sterilă. Sterilizarea și prelucrarea aseptică se efectuează în conformitate cu cerințele stabilite în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.

([3]) Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

(3) Fabricarea substanțelor active de origine biologică respectă cerințele suplimentare prevăzute în anexa II la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare, cu excepția substanțelor active menționate la alineatul (7).

(4) Fabricarea substanțelor active de origine vegetală face obiectul cerințelor suplimentare prevăzute în anexa III la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.

(5) Prezentul regulament, cu excepția capitolului XVII, se aplică producătorilor de substanțe active, altele decât substanțele menționate la alineatul (7) al prezentului articol.

(6) Capitolul XVII se aplică entităților implicate în reambalarea sau reetichetarea substanțelor active, altele decât substanțele menționate la alineatul (7) al prezentului articol.

(7) Prezentul regulament nu se aplică următoarelor substanțe active:

(a) substanțelor active care urmează să fie utilizate în produsele medicinale veterinare paraziticide pentru specia-țintă albine,

(b) substanțelor active care urmează să fie utilizate în produsele medicinale veterinare ectoparaziticide pentru aplicare externă la animale,

(c) substanțelor active biologice, în cazul în care există un proces continuu de la obținerea sau izolarea substanței active dintr-o sursă biologică până la fabricarea produsului finit,

(d) gazelor, în cazul în care există un proces continuu de fabricație și nu este posibilă stocarea intermediară a gazelor între fabricarea substanței active și fabricarea produsului medicinal veterinar.

(8) Capitolul VII nu se aplică producției de substanțe active gazoase realizate prin separarea aerului.

(9) Articolele 48 și 49 nu se aplică producției de substanțe active gazoase pentru care studiile inițiale care vizează stabilitatea au fost înlocuite cu date bibliografice.

(10) Articolul 50 nu se aplică producției de substanțe active gazoase, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

(11) Deși îndeplinirea cerințelor prevăzute în prezentul regulament demonstrează conformitatea cu bunele practici de fabricație, producătorul de substanțe active („producătorul”) poate pune în aplicare abordări alternative la cerințele prevăzute în prezentul regulament în cazul în care se justifică în mod corespunzător faptul că abordarea alternativă este capabilă să îndeplinească aceleași obiective și că se asigură calitatea și puritatea substanței active.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „semnat” înseamnă înregistrarea persoanei care a efectuat o anumită acțiune sau revizuire. Această înregistrare poate fi sub formă de inițiale, semnătură olografă completă, ștampilă personală sau semnătură electronică avansată astfel cum este definită la articolul 3 punctul 11 din Regulamentul (UE) nr. 910/2014 al Parlamentului European și al Consiliului ([4]);

2. „gestionarea riscurilor în materie de calitate” înseamnă un proces sistematic, aplicat atât proactiv, cât și retroactiv, pentru evaluarea, controlul, comunicarea și revizuirea riscurilor la adresa calității substanței active;

3. „produs intermediar” înseamnă un material produs în timpul etapelor de prelucrare a unei substanțe active care suferă modificări moleculare suplimentare sau este supusă unei proceduri de purificare înainte de a deveni o substanță activă;

([4]) Regulamentul (UE) nr. 910/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 iulie 2014 privind identificarea electronică și serviciile de încredere pentru tranzacțiile electronice pe piața internă și de abrogare a Directivei 1999/93/CE (JO L 257, 28.8.2014, p. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4. „calificare” înseamnă procesul prin care se demonstrează că entitățile, sediile, echipamentele, utilitățile, sistemele sau materialele sunt adecvate pentru sarcina preconizată și pot produce rezultatele preconizate;

5. „controale ale proceselor de fabricație” înseamnă verificările efectuate în timpul producției pentru a monitoriza și, dacă este necesar, pentru a ajusta procesele pentru a se asigura că produsele intermediare sau substanța activă sunt conforme cu specificațiile necesare;

6. „validare” înseamnă procesul prin care se demonstrează că o metodă sau un proces este adecvat(ă) pentru utilizarea preconizată;

7. „lot” înseamnă o cantitate definită de materiale sau produse care sunt supuse aceluiași (aceloraşi) proces(e), astfel încât se poate estima că este omogen. În cazul procesului continuu de fabricație, un lot corespunde unei fracțiuni definite a producției, caracterizată de o omogenitate preconizată;

8. „materie primă” înseamnă materialele de start, reactivii și solvenții destinați utilizării în producția de produse intermediare sau de substanțe active;

9. „zonă” înseamnă un spațiu. Un set specific de încăperi dintr-o clădire asociată cu fabricarea unuia sau a mai multor produse care au o unitate comună de tratare a aerului este considerat ca fiind o singură zonă;

10. „contaminare încrucișată” înseamnă contaminarea unui material sau a unui produs cu un alt material sau produs;

11. „carantină” înseamnă izolarea, fizică sau prin alte mijloace eficace, a materialelor, a produselor intermediare sau a substanțelor active în așteptarea unei decizii privind eliberarea sau refuzarea;

12. „reprocesare” înseamnă reintroducerea în procesul de fabricație a unui produs intermediar sau a unei substanțe active, inclusiv a unuia/uneia care nu este conform(ă) cu standardele sau specificațiile relevante, și repetarea unei etape de cristalizare sau a altor etape adecvate de prelucrare chimică sau fizică care fac parte din procesul de fabricație stabilit; excluzând continuarea unei etape a procesului după ce un test de control al proceselor de fabricație a arătat că etapa este incompletă;

13. „fabricație în campanie” înseamnă fabricarea unei serii de loturi din același produs succesiv într-o anumită perioadă de timp, urmată de respectarea strictă a măsurilor de control prestabilite înainte de trecerea la un alt produs. Utilizarea aceloraşi echipamente pentru produse distincte este posibilă în cadrul fabricației în campanie, cu condiția aplicării măsurilor de control corespunzătoare;

14. „vrac” înseamnă orice produs care a finalizat toate etapele de prelucrare până la ambalarea finală, dar fără a o include;

15. „amestecare” înseamnă procesul de combinare a materialelor care respectă aceeași specificație pentru a produce un produs intermediar omogen sau o substanță activă omogenă;

16. „standard de referință primar” înseamnă o substanță care s-a dovedit, printr-un set amplu de teste analitice, a fi un material autentic cu un grad mare de puritate și care este obținută dintr-o sursă recunoscută oficial sau preparată prin sinteză independentă sau obținută dintr-un material de producție existent cu un grad mare de puritate sau preparată prin purificarea suplimentară a materialului de producție existent;

17. „standard de referință secundar” înseamnă o substanță de o calitate și o puritate stabilite, astfel cum se indică prin comparație cu un standard de referință primar, utilizată ca standard de referință pentru analizele de laborator de rutină;

18. „probă de referință” înseamnă o probă dintr-un lot de materiale utilizate la fabricarea substanțelor active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare, care este stocată pentru a fi analizată în caz de necesitate în perioada de valabilitate a lotului în cauză;

19. „reprelucrare” înseamnă supunerea unui produs intermediar sau a unei substanțe active care nu este conform(ă) cu standardele sau specificațiile relevante la una sau mai multe etape de procesare care sunt diferite de procesul de fabricație stabilit pentru a obține un produs intermediar sau o substanță activă de calitate acceptabilă;

20. „soluție-mamă” înseamnă lichidul rezidual rămas după procesele de cristalizare sau de izolare;

21. „fermentație clasică” se referă la procesele care utilizează microorganisme existente în natură sau modificate prin metode convenționale, cum ar fi iradierea sau mutageneza chimică, pentru a produce substanțe active utilizate ca materiale de start.

Articolul 3

Punctul de începere a fabricării substanțelor active

(1) Punctul de începere a fabricării unei substanțe active se determină în conformitate cu anexa la prezentul regulament. Motivele care stau la baza punerii în aplicare a abordării se documentează.

(2) De la punctul stabilit în conformitate cu alineatul (1), se aplică cerințele prevăzute în prezentul regulament.

CAPITOLUL II

SISTEMUL DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII

Articolul 4

Implementarea unui sistem de management al calității

(1) Producătorii trebuie să dispună de un sistem cuprinzător de management al calității conceput pentru a asigura calitatea substanțelor active.

(2) Respectarea bunelor practici de fabricație și a termenilor autorizației de comercializare, după caz, trebuie să reprezinte o parte esențială a sistemului de management al calității.

Articolul 5

Cerințele sistemului de management al calității

(1) Conceperea sistemului de management al calității se bazează pe următoarele principii de gestionare a riscurilor:

(a) evaluarea unui risc care vizează calitatea se bazează pe cunoștințe științifice, pe experiența dobândită în cadrul procesului și, în cele din urmă, pe legăturile cu protecția utilizatorului și siguranța animalelor tratate;

(b) nivelul de efort, de formalitate și de documentare a procesului de gestionare a riscului în materie de calitate trebuie să fie proporțional cu nivelul riscului.

(2) Producătorul trebuie să documenteze sistemul de management al calității și să monitorizeze eficacitatea acestuia.

(3) Sistemul de management al calității trebuie să specifice:

(a) structura organizatorică a producătorului;

(b) procedurile, procesele, resursele și activitățile necesare pentru a asigura calitatea și puritatea substanței active;

(c) persoanele autorizate să elibereze substanțe active și produsele intermediare ale acestora.

(4) Sistemul de management al calității garantează că:

(a) există un număr adecvat de membri ai personalului cu calificările necesare și cu formarea adecvată și există o alocare clară a responsabilităților, inclusiv a responsabilităților de conducere;

(b) există o unitate responsabilă de calitate care este independentă de producție și care îndeplinește atât responsabilitatea de asigurare a calității, cât și pe cea de control al calității;

(c) sediile și echipamentele sunt adecvate pentru utilizarea preconizată și sunt întreținute în mod corespunzător;

(d) toate activitățile legate de calitate sunt înregistrate la momentul în care sunt efectuate și că evidențele identifică persoana care efectuează înregistrarea;

(e) există un sistem de documentare adecvat care asigură faptul că sunt stabilite specificații corespunzătoare pentru materialele utilizate la fabricarea substanței active și a produselor intermediare ale acesteia, că procedurile de producție și de control al calității sunt clar definite și că se păstrează evidențe corespunzătoare;

(f) procesul de fabricație este revizuit în mod sistematic pentru a se asigura că este capabil să livreze în mod consecvent un produs de calitatea solicitată, în conformitate cu specificațiile relevante;

(g) se efectuează controale corespunzătoare, inclusiv controale ale proceselor de fabricație și validări;

(h) rezultatele monitorizării produselor și a proceselor sunt luate în considerare în contextul eliberării loturilor și al investigării abaterilor;

(i) se identifică defecte de calitate, abateri și alte probleme sau evenimente neobișnuite care pot avea un impact asupra calității substanței active, se investighează cauzele și se iau măsuri corective și/sau preventive adecvate;

(j) sunt instituite mecanisme pentru evaluarea prospectivă a modificărilor planificate și aprobarea acestora înainte de punerea lor în aplicare, ținând seama de cerințele de reglementare aplicabile, precum și pentru evaluarea modificărilor puse în aplicare (controlul modificărilor);

(k) nu se eliberează sau utilizează materiale înainte de finalizarea satisfăcătoare a evaluării de către unitatea responsabilă de calitate, cu excepția cazului în care există instituite sisteme adecvate care să permită o astfel de utilizare;

(l) există proceduri pentru notificarea în timp util a conducerii cu privire la inspecțiile în materie de reglementare, la deficiențele grave în materie de bune practici de fabricație (BPF), la defectele produselor și la acțiunile conexe;

(m) există un proces de autoinspecție și/sau audit al calității care evaluează periodic eficacitatea sistemului de management al calității.

Articolul 6

Responsabilitățile unității responsabile de calitate

(1) Unitatea responsabilă de calitate este responsabilă atât de asigurarea calității, cât și de controlul calității.

(2) Responsabilitățile unității responsabile de calitate includ, printre altele, următoarele elemente:

(a) eliberarea sau respingerea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora;

(b) instituirea unui sistem de eliberare sau respingere a materiilor prime, a produselor intermediare, a ambalajelor și a materialelor de etichetare;

(c) revizuirea evidențelor privind controalele loturilor de producție și controalele de laborator pentru parametrii esențiali ai procesului înainte de eliberarea substanței active;

(d) aprobarea:

(i) specificațiilor și a instrucțiunilor de producție standard;

(ii) procedurilor care afectează calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora;

(iii) producătorilor contractanți de produse intermediare și de substanțe active;

(iv) modificărilor care ar putea afecta calitatea substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia;

(e) revizuirea și aprobarea tuturor documentelor corespunzătoare legate de calitate;

(f) asigurarea faptului că:

(i) abaterile importante sunt investigate și soluționate;

(ii) se efectuează autoinspecții și/sau audituri interne;

(iii) plângerile legate de calitate sunt investigate și soluționate;

(iv) sunt utilizate sisteme eficace pentru întreținerea și calibrarea echipamentelor esențiale;

(v) materialele sunt testate în mod corespunzător, iar rezultatele sunt raportate;

(vi) dacă este cazul, sunt disponibile date privind stabilitatea care să permită retestarea substanțelor active sau a produselor intermediare;

(g) efectuarea de evaluări ale calității produselor, menționate la articolul 8.

(3) Responsabilitățile unității responsabile de calitate se documentează în scris și nu se deleagă.

Articolul 7

Responsabilitățile unității de producție

Responsabilitățile pentru activitățile de producție se documentează în scris și trebuie să includă cel puțin următoarele elemente:

— elaborarea, revizuirea, aprobarea și distribuirea instrucțiunilor de producție a substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora în conformitate cu proceduri scrise;

— producerea de substanțe active și, după caz, de produse intermediare, în conformitate cu instrucțiuni aprobate în prealabil;

— revizuirea tuturor evidențelor privind loturile de producție și asigurarea faptului că sunt completate și semnate;

— raportarea și evaluarea tuturor abaterilor de la producție, investigarea abaterilor esențiale și înregistrarea concluziilor;

— curățarea și, după caz, dezinfectarea sediilor de producție;

— efectuarea calibrărilor și menținerea evidențelor acestor calibrări;

— întreținerea sediilor și a echipamentelor și păstrarea evidențelor activităților de întreținere;

— revizuirea și aprobarea protocoalelor și rapoartelor de validare;

— evaluarea modificărilor propuse pentru produs, proces sau echipament;

— asigurarea calificării instalațiilor și echipamentelor noi și modificate.

Articolul 8

Evaluări ale calității produselor

(1) Evaluările calității produselor se efectuează și se documentează anual pentru fiecare substanță activă, ținând seama de evaluările anterioare, și trebuie să includă cel puțin o evaluare a următoarelor elemente:

(a) rezultatele controalelor proceselor de fabricație esențiale și ale testelor esențiale vizând substanța activă,

(b) toate loturile care nu au respectat specificațiile stabilite,

(c) toate abaterile sau neconformitățile importante și investigarea lor,

(d) toate modificările aduse procesului de fabricație sau metodelor analitice,

(e) rezultatele programului de monitorizare a stabilității,

(f) toate returnările, plângerile și rechemările legate de calitate,

(g) caracterul adecvat al acțiunilor corective.

(2) Rezultatele evaluării calității produselor se evaluează și se analizează dacă sunt necesare acțiuni corective și/sau preventive. Motivele care stau la baza acțiunilor corective se documentează, iar acțiunile corective convenite se finalizează în timp util și în mod eficace.

Articolul 9

Auto-inspecția

(1) Se efectuează autoinspecții periodice pentru a monitoriza punerea în aplicare a dispozițiilor privind personalul, sediile, echipamentele, documentația, producția, controlul calității, sistemul de management al calității, eliberarea loturilor și modalitățile de tratare a plângerilor legate de calitate și a rechemărilor.

(2) Autoinspecțiile trebuie să verifice dacă dispozițiile menționate la alineatul (1) sunt adecvate, asigurându-se că substanțele active îndeplinesc standardele necesare în materie de calitate și respectă bunele practici de fabricație.

(3) Autoinspecțiile se înregistrează. Rapoartele trebuie să includă observațiile formulate și, după caz, propunerile de măsuri corective. Acțiunile întreprinse ulterior se înregistrează.

CAPITOLUL III

PERSONAL

Articolul 10

Cerințe generale pentru personal

(1) La fiecare loc de fabricație trebuie să existe suficient personal cu calificările și experiența practică necesare în ceea ce privește operațiunile preconizate. Responsabilitățile individuale ale personalului trebuie să fie stabilite în mod clar.

(2) Consultanții trebuie să aibă educație, formare și experiență care să fie adecvate pentru a oferi consiliere cu privire la subiectul pentru care sunt angajați. Se păstrează o evidență a calificărilor și a tipului de servicii prestate de consultanți.

Articolul 11

Formare

(1) Întregul personal trebuie să beneficieze de formare inițială și continuă care să fie relevantă pentru sarcinile atribuite. Se asigură formare privind sistemul de management al calității și bunele practici de fabricație pentru personalul ale cărui sarcini îl conduc în zonele de producție și de stocare sau în laboratoarele de control. Personalul care lucrează în zone în care contaminarea este un pericol, cum ar fi zonele curate sau zonele în care sunt manipulate materiale foarte active, toxice, infecțioase sau sensibilizante, trebuie să beneficieze de formare specifică. Formarea trebuie să includă, în plus, programele de igienă menționate la articolul 12.

(2) Eficacitatea practică a formării se evaluează periodic. Se păstrează evidențe ale cursurilor de formare.

Articolul 12

Igienă

(1) Se instituie programe de igienă detaliate, adaptate la diferitele nevoi din cadrul locului de fabricație. Aceste programe trebuie să includă proceduri privind sănătatea, practicile de igienă și îmbrăcămintea personalului. Se acordă o atenție deosebită măsurilor de igienă necesare pentru fabricarea preparatelor sterile și biologice. Fiecare persoană care intră în zonele de producție și de control trebuie să respecte cu strictețe procedurile de igienă.

(2) Persoanele afectate de o boală infecțioasă sau care au leziuni deschise pe suprafața expusă a corpului trebuie să nu fie implicate în activități care ar putea compromite siguranța sau calitatea substanțelor active.

(3) Fiecare persoană care intră în zonele de fabricație trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție adecvată operațiunilor care urmează să fie efectuate, care trebuie să fie schimbată atunci când este cazul. Îmbrăcămintea și calitatea acesteia trebuie să fie adecvate pentru procesul și nivelul zonei de lucru. Ea se poartă astfel încât să se protejeze produsul împotriva riscului de contaminare.

(4) Se evită contactul direct între operator și produsul expus, precum și cu orice parte a echipamentului care intră în contact cu produsele.

(5) Se interzic consumul de alimente, consumul de băuturi, mestecarea, fumatul sau stocarea alimentelor, a băuturilor, a materialelor pentru fumat în zonele de producție și de stocare.

CAPITOLUL IV

SEDII

Articolul 13

Cerințe generale pentru sedii

(1) Sediile utilizate pentru fabricarea substanțelor active trebuie să fie adecvate pentru operațiunile preconizate. În particular, sediile trebuie să fie proiectate sau adaptate, echipate, exploatate, curățate și întreținute pentru a reduce la minimum posibilitatea contaminării cu agenți externi, a contaminării încrucișate, a riscului de erori și a oricăror efecte adverse asupra calității substanțelor active.

(2) Fluxul de materiale și de personal din sedii trebuie să fie proiectat astfel încât să se evite încurcăturile sau contaminarea.

(3) Trebuie să existe instituite zone sau sisteme de control definite pentru următoarele acțiuni:

(a) recepția, identificarea, prelevarea de probe și carantinarea materialelor care intră în procesul de producție, în așteptarea eliberării sau a respingerii lor,

(b) operațiuni de producție,

(c) operațiuni de laborator,

(d) operațiuni de ambalare și etichetare,

(e) carantinarea înainte de eliberarea sau respingerea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora,

(f) prelevarea de probe din substanțele active și produsele intermediare ale acestora,

(g) stocarea materialelor eliberate,

(h) păstrarea materialelor respinse înainte de măsuri ulterioare (de exemplu, returnare, reprocesare sau distrugere).

(4) Se pun la dispoziția personalului grupuri sanitare adecvate. Instalațiile sanitare pentru spălare trebuie să fie menținute în stare curată și să fie dotate cu apă caldă și rece, după caz, săpun sau detergent, uscătoare cu aer sau prosoape de unică folosință. Grupurile sanitare trebuie să fie separate de zonele de fabricație.

(5) Dacă este cazul, se asigură dotări adecvate pentru duș sau pentru schimbarea hainelor.

(6) Zonele și operațiunile de laborator trebuie, în general, să fie separate de zonele de producție.

(7) Prin derogare de la alineatul (6), zonele de laborator pot fi situate în zonele de producție, dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) operațiunile procesului de producție nu afectează în mod negativ acuratețea măsurătorilor de laborator;

(b) laboratorul și operațiunile sale nu afectează în mod negativ procesul de producție, nici substanțele active sau produsele intermediare ale acestora.

(8) Toate utilitățile care afectează calitatea produselor trebuie să fie calificate și monitorizate (de exemplu, abur, gaze, aer comprimat, încălzire, ventilație și aer condiționat). Se iau măsuri în cazul depășirii limitelor pentru aceste utilități. Schițele aferente acestor sisteme de utilități trebuie să fie disponibile.

(9) Dacă este cazul, se prevăd sisteme adecvate de ventilație, de filtrare a aerului și de evacuare. Aceste sisteme trebuie să fie proiectate și construite astfel încât să se reducă la minimum riscurile de contaminare și de contaminare încrucișată și să includă echipamente de control al presiunii aerului, al microorganismelor, dacă este cazul, al prafului, al umidității și al temperaturii, în funcție de etapa de fabricație. Se acordă o atenție deosebită reducerii la minimum a riscurilor de contaminare și de contaminare încrucișată în zonele în care substanțele active sunt expuse la mediu.

(10) În cazul în care aerul este recirculat către zonele de producție, se iau măsuri adecvate pentru a menține sub control riscurile de contaminare și de contaminare încrucișată.

(11) Conductele fixe trebuie să fie identificate în mod corespunzător prin identificarea liniilor individuale, prin documentație, prin sisteme de control computerizat sau prin mijloace alternative.

(12) Drenajele trebuie să fie de dimensiuni adecvate și prevăzute cu un sifon sau cu un dispozitiv adecvat pentru prevenirea fluxurilor în sens invers, după caz.

(13) Se asigură o iluminare adecvată în toate zonele pentru a facilita curățarea, întreținerea și operațiunile corespunzătoare.

(14) Apele uzate, deșeurile solide și alte deșeuri din interiorul clădirilor și provenite de la acestea, precum și cele din zona înconjurătoare imediată se elimină în condiții de siguranță, în timp util și în condiții sanitare. Recipientele și conductele pentru deșeuri se etichetează în mod clar.

(15) Pentru fiecare loc de fabricație se întocmește un dosar standard al locului, care trebuie să conțină o descriere foarte detaliată a sediilor, a activităților desfășurate în locul de fabricație și a sistemului de asigurare a calității implementat. Dosarul standard al unității trebuie să respecte modelul prevăzut în anexa VI la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.

Articolul 14

Apă

(1) Apa utilizată în procesul de fabricație a substanțelor active trebuie să fie adecvată pentru utilizarea preconizată.

(2) Apa utilizată la fabricarea substanțelor active trebuie să fie de o calitate echivalentă cu cea a apei potabile, cu excepția cazului în care se justifică altfel.

(3) În cazul în care calitatea echivalentă cu cea a apei potabile este insuficientă pentru a asigura calitatea substanțelor active și sunt necesare specificații mai stricte privind calitatea apei, se stabilesc specificații adecvate pentru atributele fizice, chimice și microbiologice, organismele inacceptabile și endotoxine.

(4) În cazul în care apa utilizată la fabricarea substanțelor active este prelucrată de producător pentru a obține o calitate definită, procesul aplicat apei trebuie să fie validat și monitorizat și se stabilesc limite de acțiune pentru a asigura calitatea apei.

(5) Apa utilizată în etapele finale de izolare și de purificare în producerea unei substanțe active nesterile destinate producerii unui produs medicinal veterinar steril trebuie să fie monitorizată și controlată în ceea ce privește numărul total de microbi, organismele inacceptabile și endotoxine.

Articolul 15

Etanșeitate

(1) Cu excepția cazului în care se instituie și se mențin proceduri validate de inactivare și de curățare, se utilizează zone de producție dedicate atunci când sunt implicate materiale de natură infecțioasă sau cu activitate farmacologică sau toxicitate mare.

(2) Se instituie și se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a preveni contaminarea încrucișată, printre altele, de la personal sau materialele care se deplasează dintr-o zonă în alta.

(3) Activitățile de producție, inclusiv cântărirea, măcinarea sau ambalarea materialelor nefarmaceutice foarte toxice, cum ar fi biocidele și produsele de protecție a plantelor, nu se desfășoară în sedii utilizate pentru producerea substanțelor active.

(4) Manipularea și stocarea materialelor nefarmaceutice foarte toxice trebuie să fie separate de substanțele active.

(5) Pentru a determina necesitatea și măsura în care zonele de producție pot fi utilizate pentru a produce mai multe substanțe active și pentru a reduce riscul de contaminare, se utilizează un sistem de asigurare a calității care să fie cuprinzător și eficace și care să includă controale adecvate ale calității și gestionarea riscurilor în materie de calitate.

Articolul 16

Igienizare și întreținere

(1) Se instituie proceduri scrise care atribuie responsabilitatea pentru igienizare și care descriu programele de curățenie, metodele, echipamentele și materialele care urmează să fie utilizate pentru curățarea clădirilor și a sediilor.

(2) Se instituie proceduri scrise pentru utilizarea rodenticidelor, insecticidelor, fungicidelor, agenților fumiganți, agenților de curățare și igienizare adecvați pentru a preveni contaminarea echipamentelor, a materiilor prime, a materialelor de ambalare sau de etichetare, a substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora.

CAPITOLUL V

ECHIPAMENTE

Articolul 17

Concepere și construire

(1) Echipamentele destinate operațiunilor de fabricare a substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

(a) să aibă o concepție adecvată și dimensiuni corespunzătoare, să fie amplasate și calificate în mod corespunzător pentru utilizarea preconizată;

(b) să fie curățate, igienizate, după caz, și întreținute;

(c) să fie construite astfel încât suprafețele de contact să nu modifice calitatea produselor astfel încât să nu se respecte specificațiile stabilite pentru substanța activă;

(d) să fie utilizate în limitele lor de funcționare calificate.

(2) Echipamentele majore și liniile de prelucrare instalate permanent utilizate în producția substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora trebuie să fie identificate în mod corespunzător.

(3) Substanțele necesare pentru funcționarea echipamentelor utilizate în operațiunile de fabricație, cum ar fi lubrifianții, lichidele de încălzire sau agenții de răcire, trebuie să nu intre în contact cu substanțele active sau cu produsele intermediare ale acestora. Abaterile de la această cerință se evaluează pentru a se verifica dacă nu există efecte negative asupra adecvării substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora. Pentru funcționarea echipamentelor utilizate în operațiunile de fabricație se utilizează, ori de câte ori este posibil, lubrifianți și uleiuri de calitate alimentară.

(4) Dacă este cazul, se utilizează echipamente închise sau etanșe. În cazul în care se utilizează echipamente deschise sau se deschid echipamente, se iau măsuri de precauție adecvate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare.

(5) Producătorul trebuie să asigure faptul că se păstrează schițe actualizate pentru echipamentele utilizate în operațiunile de fabricație și instalațiile esențiale, cum ar fi instrumentele și sistemele de utilități.

Articolul 18

Întreținere și curățenie

(1) Producătorii trebuie să stabilească:

(a) calendarele și procedurile, inclusiv atribuirea responsabilităților, pentru întreținerea echipamentelor utilizate în operațiunile de fabricație;

(b) proceduri scrise pentru curățarea echipamentelor și eliberarea ulterioară a acestora pentru a fi utilizate la fabricarea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora.

(2) Procedurile de curățare trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite curățarea fiecărui tip de echipament într-un mod reproductibil și eficace și trebuie să includă descrierea următoarelor elemente:

(a) atribuirea responsabilităților pentru curățarea echipamentelor;

(b) programe de curățenie, inclusiv, după caz, programe de igienizare;

(c) metodele și materialele, inclusiv diluarea agenților de curățare utilizați pentru curățarea echipamentelor;

(d) instrucțiuni pentru dezasamblarea și reasamblarea fiecărui articol de echipament pentru a asigura curățarea corespunzătoare, după caz;

(e) instrucțiuni pentru eliminarea sau obliterarea identificării anterioare a lotului;

(f) instrucțiuni pentru protecția echipamentelor curate împotriva contaminării înainte de utilizare;

(g) inspectarea curățeniei echipamentelor imediat înainte de utilizare, dacă este practic;

(h) intervalul maxim de timp care poate trece între finalizarea prelucrării și curățarea echipamentelor, după caz.

(3) Echipamentele și ustensilele se curăță, se stochează și, după caz, se igienizează sau se sterilizează pentru a preveni contaminarea sau transferul unui material care ar putea să modifice calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora astfel încât să nu se respecte specificațiile stabilite pentru substanțele active sau produsele intermediare ale acestora.

(4) În cazul în care echipamentele sunt alocate producției continue sau fabricației în campanie de loturi succesive ale aceleiași substanțe active sau ale aceluiași produs intermediar al acesteia, echipamentele se curăță la intervale corespunzătoare pentru a preveni acumularea și transferul de contaminanți.

(5) Echipamentele care nu sunt alocate producției continue sau fabricației în campanie de loturi succesive ale aceleiași substanțe active sau ale aceluiași produs intermediar al acesteia se curăță între producția de materiale diferite pentru a preveni contaminarea încrucișată.

(6) Se definesc criterii de acceptare a reziduurilor și alegerea procedurilor de curățare și a agenților de curățare, iar motivele pentru alegerea lor se documentează.

(7) Echipamentele se identifică în ceea ce privește conținutul și starea de curățenie.

Articolul 19

Calibrarea

(1) Producătorii asigură îndeplinirea următoarelor cerințe:

(a) echipamentele pentru control, cântărire, măsurare, monitorizare și testare care sunt esențiale pentru asigurarea calității substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora se calibrează în conformitate cu proceduri scrise și cu un calendar stabilit;

(b) calibrările echipamentelor se efectuează în raport cu standarde care asigură trasabilitatea la standarde certificate, dacă sunt disponibile;

(c) se păstrează evidențe ale calibrărilor menționate la litera (b);

(d) starea de calibrare a echipamentelor care sunt esențiale pentru calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora trebuie să fie cunoscută și verificabilă;

(e) instrumentele care nu îndeplinesc criteriile de calibrare nu se utilizează.

(2) Abaterile de la standardele certificate de calibrare a echipamentelor esențiale se investighează pentru a determina impactul potențial asupra calității substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora fabricate cu ajutorul echipamentelor respective de la ultima calibrare reușită.

Articolul 20

Sisteme computerizate

(1) Sistemele computerizate legate de bunele practici de fabricație a substanțelor active se validează ținând seama de diversitatea, complexitatea și caracterul esențial al sistemului computerizat.

(2) Calificarea adecvată a instalării și a funcționării trebuie să demonstreze caracterul adecvat al hardware-ului și al software-ului computerului pentru a îndeplini sarcinile atribuite.

(3) Software-ul disponibil comercial care a fost calificat nu necesită același nivel de testare ca software-ul care nu este disponibil comercial. În cazul în care un sistem computerizat existent nu este validat în momentul instalării, se efectuează o validare retrospectivă, dacă este disponibilă documentație corespunzătoare.

(4) Sistemele computerizate trebuie să dispună de controale care previn acces neautorizat, modificări ale datelor și omisiunile ale datelor. Toate modificările datelor se înregistrează și se revizuiesc în pista de audit.

(5) Trebuie să existe disponibile proceduri scrise pentru funcționarea și întreținerea sistemelor computerizate.

(6) În cazul în care date esențiale sunt înregistrate manual, un al doilea operator sau sistemul însuși efectuează o verificare suplimentară a exactității înregistrării.

(7) Se înregistrează și se investighează incidentele legate de sistemele computerizate care pot afecta calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora sau fiabilitatea evidențelor sau a rezultatelor testelor.

(8) Modificările sistemului computerizat se efectuează în conformitate cu o procedură de control al modificărilor și se aprobă, se documentează și se testează în mod oficial, după caz. Se ține evidența tuturor modificărilor aduse sistemului computerizat, inclusiv a modificărilor și îmbunătățirilor aduse hardware-ului, software-ului și oricărei alte componente esențiale a sistemului. Respectivele evidențe trebuie să demonstreze că sistemul computerizat este menținut într-o stare validată.

(9) Trebuie să existe un sistem de rezervă pentru a preveni avariile sau defecțiunile sistemului computerizat care ar putea conduce la pierderea permanentă a evidențelor.

(10) Protecția datelor se asigură pentru toate sistemele computerizate.

(11) Pe lângă sistemul computerizat, datele pot fi înregistrate prin alte mijloace.

CAPITOLUL VI

DOCUMENTAȚIE

Articolul 21

Sistem de documentare

(1) Se instituie și se menține un sistem de documentare adecvat pentru atingerea obiectivelor sistemului de management al calității.

(2) Sistemul de documentare trebuie să vizeze în mod cuprinzător instrucțiunile și specificațiile referitoare la fabricarea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora, precum și alte documente relevante pentru sistemul de management al calității și să asigure înregistrarea activităților care pot afecta direct sau indirect calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora. Sistemul de documentare trebuie să specifice perioada de păstrare a fiecărui document sau a fiecărei evidențe.

(3) Toate evidențele privind producția, controlul și distribuția unui lot se păstrează timp de cel puțin 1 an după data de expirare a lotului.

(4) Prin derogare de la alineatul (3), evidențele referitoare la substanțele active cu date de retestare se păstrează timp de cel puțin 3 ani după distribuirea completă a lotului.

(5) Conținutul documentelor trebuie să fie lipsit de ambiguitate și menținut actual.

(6) Documentația poate fi păstrată sub diverse forme, iar cerințele prevăzute în prezentul capitol sunt aplicabile indiferent de formă. În cazul în care se utilizează suporturi electronice, fotografice, video sau alte sisteme de prelucrare a datelor, sistemele relevante se validează mai întâi pentru a asigura faptul că aceste sisteme sunt adecvate pentru a stoca datele în mod corespunzător în perioada necesară de stocare.

(7) În cazul în care pentru a păstra specificațiile, instrucțiunile, procedurile sau evidențele se utilizează tehnici de reducere cum ar fi microfilmarea sau evidențele electronice, trebuie să existe acces facil la echipamente de recuperare adecvate și la un mijloc de a realiza copii pe hârtie.

(8) Pe parcursul perioadei de păstrare, documentele și evidențele trebuie să fie ușor accesibile în unitatea în care au avut loc activitățile descrise în documentele și evidențele respective.

(9) Semnăturile electronice de pe documente și evidențe trebuie să fie autentificate și securizate.

Articolul 22

Specificații

(1) Se instituie și se prevăd specificații pentru:

(a) materii prime,

(b) produse intermediare,

(c) substanțe active,

(d) materiale de etichetare și de ambalare.

(2) Se stabilesc specificații pentru orice alt material utilizat în procesul de producție a substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora care ar putea avea un impact esențial asupra calității substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora.

(3) Criteriile de acceptare se stabilesc și se documentează pentru controalele proceselor de fabricație.

Articolul 23

Evidențe privind curățarea, întreținerea și utilizarea echipamentelor

(1) Se păstrează evidențe privind utilizarea, curățarea, igienizarea, sterilizarea și întreținerea echipamentelor majore. Respectivele evidențe trebuie să includă:

(a) data și, dacă este cazul, ora exactă,

(b) produsul și numărul lotului prelucrat cu echipamentele respective,

(c) persoana care a efectuat curățarea și întreținerea.

(2) Evidențele privind echipamentele individuale nu sunt necesare pentru echipamentele destinate fabricării unei singure substanțe active sau unui singur produs intermediar al acesteia, cu condiția ca loturile să urmeze o secvență trasabilă.

(3) Evidențele privind utilizarea, curățarea, igienizarea, sterilizarea și întreținerea echipamentelor majore pot face parte din evidențele loturilor sau pot fi păstrate separat.

Articolul 24

Evidențe privind materialele de etichetare și de ambalare a materiilor prime, a produselor intermediare și a substanțelor active

(1) Se păstrează evidențe adecvate pentru a permite trasarea întregului istoric al unui lot.

(2) Pentru fiecare livrare a materialelor utilizate în procesul de fabricație, inclusiv a materiilor prime, a produselor intermediare, precum și a materialelor de etichetare și de ambalare, se păstrează evidențe privind recepția și prelucrarea loturilor. Respectivele evidențe trebuie să includă:

(a) denumirea producătorului materialului livrat,

(b) identitatea și cantitatea fiecărei livrări a fiecărui lot de materii prime, de produse intermediare sau de materiale de etichetare și de ambalare pentru substanțele active,

(c) denumirea furnizorului,

(d) numărul de identificare al furnizorului,

(e) numărul de identificare alocat la recepție și data recepției,

(f) rezultatele oricăror teste sau examinări efectuate și concluziile acestora,

(g) evidențele prin care se trasează istoricul utilizării materialelor,

(h) documentația privind examinarea și revizuirea materialelor de etichetare și de ambalare a substanțelor active în vederea asigurării conformității cu specificațiile stabilite,

(i) decizia finală privind materialele de etichetare și de ambalare a materiilor prime, a produselor intermediare sau a substanțelor active respinse.

(3) Etichetele standard se păstrează în vederea comparării cu etichetele emise.

Articolul 25

Instrucțiuni de producție standard

(1) Instrucțiunile de producție standard pentru fiecare substanță activă și pentru fiecare produs intermediar al acesteia se întocmesc, se datează și se semnează de către o persoană și se verifică în mod independent, se datează și se semnează de către o persoană din unitatea responsabilă de calitate.

(2) Instrucțiunile de producție standard menționate la alineatul (1) trebuie să includă:

(a) denumirea substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia care este/sunt fabricat/e și un cod de referință al documentului de identificare, dacă este cazul;

(b) o listă completă a materiilor prime și a produselor intermediare desemnate prin denumiri sau coduri suficient de specifice pentru a identifica orice caracteristici speciale în materie de calitate;

(c) o mențiune exactă privind cantitatea sau proporția fiecărui produs intermediar sau fiecărei materii prime care urmează să fie utilizat(ă), inclusiv unitatea de măsură. În cazul în care cantitatea nu este fixă, calculul se include pentru fiecare dimensiune a lotului sau pentru fiecare rată de producție. Variațiile cantităților de materii prime sau de produse intermediare utilizate se includ în cazul în care există justificare;

(d) locul de producție și echipamentele de producție majore care urmează să fie utilizate;

(e) instrucțiuni de producție detaliate, inclusiv:

— secvențele de urmat,

— intervalele parametrilor procesului care trebuie utilizate,

— instrucțiuni de prelevare de probe și controale ale proceselor de fabricație, împreună cu criteriile lor de acceptare, după caz,

— termenele pentru finalizarea etapelor individuale de prelucrare și a întregului proces, după caz,

— intervalele de randament preconizate în etapele corespunzătoare de prelucrare sau de timp,

— după caz, mențiuni speciale și măsuri de precauție care trebuie respectate sau trimiterile la ele,

— instrucțiunile de stocare a substanței active sau a unui produs intermediar al acesteia pentru a asigura adecvarea sa pentru utilizare, inclusiv materialele de etichetare și de ambalare și condițiile speciale de stocare cu termenele aferente, după caz.

Articolul 26

Evidențele privind producția și controlul loturilor

(1) Pentru fiecare substanță activă și pentru fiecare produs intermediar se întocmesc evidențe privind producția loturilor. Aceste evidențe privind producția loturilor:

(a) pentru fiecare lot, trebuie să includă informațiile complete menționate la alineatul (2);

(b) trebuie să fie verificat înainte de emiterea evidenței pentru a se asigura că este versiunea corectă și o reproducere lizibilă și exactă a instrucțiunii de producție standard adecvată;

(c) trebuie să includă o trimitere la instrucțiunile de producție standard utilizate, în cazul în care respectiva evidență privind producția lotului este obținută dintr-o parte separată a instrucțiunii de producție standard;

(d) trebuie să fie numerotate cu un număr unic de lot sau de identificare și să fie datate și semnate atunci când sunt emise. În producția continuă, codul produsului, împreună cu data și ora, pot servi drept identificator unic până la alocarea numărului final.

(2) Evidențele privind producția și controalele loturilor trebuie să includă:

(a) datele și, după caz, orele producției și controalelor;

(b) identificarea echipamentelor majore (de exemplu, reactoare, uscătoare, mori etc.) utilizate;

(c) identificarea specifică a fiecărui lot, inclusiv greutățile, dimensiunile și numerele loturilor de materii prime, produse intermediare sau orice materiale reprocesate utilizate în timpul fabricării;

(d) rezultatele înregistrate pentru parametrii esențiali ai procesului;

(e) prelevările de probe efectuate;

(f) semnăturile persoanelor care efectuează și supraveghează sau verifică direct fiecare etapă esențială a operațiunii;

(g) rezultatele testelor din cursul proceselor de fabricație și ale testelor de laborator;

(h) randamentul în etapele sau momentele adecvate;

(i) descrierea ambalajului și a etichetării substanței active sau a produselor intermediar ale acesteia;

(j) eticheta reprezentativă a substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia, în caz de comercializare;

(k) orice abatere de la proceduri și instrucțiuni sau orice eveniment neobișnuit care ar putea afecta fabricarea sau testarea substanței active, evaluarea acesteia, investigația efectuată (dacă este cazul) sau trimiterea la investigația respectivă, dacă este stocată separat;

(l) rezultatele testării în scop de eliberare.

(3) Se stabilesc și se respectă proceduri scrise pentru investigarea abaterilor importante de la proceduri și instrucțiuni sau a oricărui eveniment neobișnuit care ar putea afecta fabricarea sau testarea substanței active sau nerespectarea specificațiilor de către un lot de substanță activă sau de produse intermediare ale acesteia. Investigarea trebuie să fie extinsă la alte loturi care ar fi putut fi asociate cu respective abatere sau nerespectare a specificațiilor.

Articolul 27

Evidențe privind controalele de laborator

(1) Se întocmesc evidențe ale controalelor de laborator pentru fiecare substanță activă. Respectivele evidențe ale controalelor de laborator trebuie să includă date complete provenite din toate testele efectuate pentru a asigura conformitatea cu specificațiile și cu standardele stabilite, inclusiv examinări și teste și, în special, următoarele aspecte:

(a) o descriere a probelor primite pentru testare, inclusiv denumirea sau sursa materialului, numărul lotului sau alt cod distinctiv, data prelevării probelor și, după caz, cantitatea și data la care proba a fost primită pentru testare;

(b) o descriere a fiecărei metode de testare utilizate sau o trimitere la aceasta;

(c) o mențiunea privind greutatea sau dimensiunile probei utilizate pentru fiecare test, astfel cum se descrie în metodă; date privind elaborarea și testarea standardelor de referință, a reactivilor și a soluțiilor standard sau trimiteri la acestea;

(d) o evidență completă a tuturor datelor brute generate în timpul fiecărui test, în plus față de graficele, diagramele și spectrele provenite de la instrumentele de laborator, identificate în mod corespunzător pentru a indica materialul specific și lotul testat;

(e) o evidență a tuturor calculelor efectuate în legătură cu testul, inclusiv, de exemplu, unitățile de măsură, factorii de conversie și factorii de echivalare;

(f) o descriere a rezultatelor testelor și a modului în care ele se raportează la criteriile de acceptare stabilite;

(g) semnătura persoanei care a efectuat fiecare test și datele la care au fost efectuate testele;

(h) data și semnătura unei a doua persoane, care să ateste că evidențele inițiale au fost verificate din punctul de vedere al exactității, al exhaustivității și al conformității cu standardele stabilite.

(2) Evidențele controalelor de laborator trebuie să includă, în plus, evidențe complete privind:

(a) toate modificările aduse unei metode analitice consacrate;

(b) calibrarea periodică a instrumentelor, aparaturii și instrumentelor de măsurare de laborator, precum și a dispozitivelor de înregistrare;

(c) toate testele de stabilitate efectuate asupra substanțelor active;

(d) investigațiile care vizează nerespectarea specificațiilor.

Articolul 28

Examinarea evidențelor privind producția și controalele de laborator ale loturilor

(1) Se stabilesc și se respectă proceduri scrise pentru examinarea și aprobarea evidențelor de producție ale loturilor menționate la articolul 26 și a evidențelor controalelor de laborator menționate la articolul 27, pentru a se asigura conformitatea substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia cu specificațiile stabilite înainte de eliberarea unui lot.

(2) Evidențele privind controalele producției și de laborator ale etapelor neesențiale ale proceselor pot fi revizuite de personal de producție calificat sau de alte unități în conformitate cu procedurile aprobate de unitatea responsabilă de calitate.

(3) Toate rapoartele privind abaterile, investigațiile și nerespectarea specificațiilor se examinează, ca parte a examinării evidențelor privind un lot, înainte de eliberarea lotului.

(4) Unitatea responsabilă de calitate poate delega unității de producție responsabilitatea și autoritatea pentru eliberarea produselor intermediare, cu excepția produselor intermediare expediate în afara controlului producătorului.

CAPITOLUL VII

GESTIONAREA MATERIALELOR

Articolul 29

Manipularea materialelor

(1) Manipularea materialelor, inclusiv aspectele legate de recepție, identificare, carantină, stocare, manipulare, prelevare de probe, testare și aprobare sau respingere, se efectuează în conformitate cu procedurile sau instrucțiunile scrise și se înregistrează, după caz.

(2) Unitatea responsabilă de calitate aprobă furnizorii de materiale utilizate la fabricarea substanței active după verificarea adecvării lor. În cazul materialelor esențiale, este necesară calificarea furnizorilor. Nivelul de supraveghere trebuie să fie proporțional cu riscurile determinate de materialele individuale.

(3) Toate materialele se achiziționează în conformitate cu specificațiile relevante.

(4) În cazul în care furnizorul unui material esențial nu este producătorul materialului respectiv, denumirea și adresa producătorului în cauză trebuie să fie cunoscute de producătorul substanței active sau al produselor intermediare.

(5) Modificările sursei de aprovizionare cu materii prime esențiale trebuie să fie tratate în conformitate cu capitolul XIII.

Articolul 30

Recepția și carantina materialelor care intră în procesul de producție

(1) La recepție, fiecare recipient sau grup de recipiente de materiale se examinează vizual pentru a se verifica dacă etichetarea este corectă, inclusiv dacă există o corelație între denumirea utilizată de furnizor și denumirea utilizată de producător, în cazul în care acestea sunt diferite.

(2) Se investighează deteriorarea recipientelor și orice altă problemă (de exemplu, indicii ale ruperii sigiliului sau ale deteriorării ambalajului) care ar putea afecta în mod negativ calitatea unui material.

(3) Materialele care intră în procesul de producție trebuie să fie plasate în carantină fizică sau administrativă imediat după recepție, până când eliberarea lor este autorizată de o persoană responsabilă, după verificarea conformității cu specificațiile relevante.

(4) Înainte ca materialele care intră în procesul de producție să fie amestecate cu stocurile existente (de exemplu, solvenți sau stocuri în silozuri), ele trebuie să fie identificate ca fiind corecte, testate, dacă este cazul, și eliberate. Trebuie să existe disponibile proceduri pentru a preveni descărcarea eronată a materialelor în stocul existent.

(5) Ori de câte ori livrările în vrac sunt efectuate cu cisterne nededicate, se asigură absența contaminării încrucișate în cisternă. O astfel de asigurare poate fi furnizată prin intermediul unuia sau mai multora dintre următoarele elemente:

— un certificat de curățare,

— testarea urmelor de impurități,

— auditarea furnizorului.

(6) Recipientele mari de stocare, precum și galeriile lor de evacuare liniile de umplere și de descărcare trebuie să fie identificate în mod corespunzător.

(7) Fiecare recipient sau grup de recipiente cu materiale care intră în procesul de producție trebuie să-i fie alocat și să fie identificat printr-un cod, un număr de lot sau un număr de recepționare distinctiv. Numărul respectiv se utilizează pentru înregistrarea dispunerii fiecărui lot.

(8) Se instituie un sistem de identificare a stării fiecărui lot în timpul recepției și al carantinei.

Articolul 31

Testarea materialelor care intră în procesul de producție

(1) Se efectuează cel puțin un test pentru a verifica identitatea fiecărui lot de materiale care intră în procesul de producție. Un certificat de analiză al furnizorului poate fi utilizat în locul efectuării testelor, cu condiția ca producătorul să dispună de un sistem de evaluare a furnizorilor.

(2) Aprobarea furnizorului trebuie să includă o evaluare care oferă dovezi adecvate (de exemplu, istoricul conformității) potrivit cărora producătorul furnizează în mod consecvent materiale care îndeplinesc specificațiile relevante.

(3) Înainte de a reduce testarea internă a materialului respectiv se efectuează o analiză completă a cel puțin trei loturi de materiale care intră în procesul de producție. Această analiză completă se efectuează la intervale corespunzătoare și se compară cu certificatele de analiză ale furnizorului.

(4) Fiabilitatea certificatelor de analiză se verifică la intervale regulate.

(5) Prin derogare de la alineatul (1), testarea auxiliarilor tehnologici, a materiilor prime periculoase sau foarte toxice, a altor materiale speciale sau a materialelor transferate la o altă unitate aflată sub controlul producătorului nu este necesară dacă se obține certificatul de analiză al furnizorului, care atestă că materialele respective sunt conforme cu specificațiile stabilite. Examinarea vizuală a recipientelor și a etichetelor, precum și înregistrarea numerelor loturilor trebuie să contribuie la stabilirea identității materialelor respective. Lipsa testării la fața locului pentru materialele respective se justifică și se documentează.

Articolul 32

Prelevarea de probe din materialele care intră în procesul de producție

(1) Personalul responsabil cu prelevarea de probe trebuie să beneficieze de formare privind tehnicile și echipamentele de prelevare de probe, riscurile de contaminare încrucișată, măsurile de precauție care trebuie luate în ceea ce privește substanțele instabile sau sterile, necesitatea de a înregistra orice circumstanță neașteptată sau neobișnuită, precum și alte aspecte relevante pentru punerea în aplicare a procedurilor de prelevare de probe.

(2) Probele trebuie să fie reprezentative pentru lotul de material din care sunt prelevate. Prelevarea de probe se efectuează în conformitate cu proceduri scrise care descriu cel puțin următoarele:

(a) numărul de recipiente din care urmează să fie prelevate probe

(b) partea recipientului din care urmează să fie prelevate probe

(c) cantitatea de probe care urmează să fie prelevate din fiecare recipient.

(3) Numărul de recipiente din care urmează să fie prelevate probe și dimensiunea probelor se bazează pe un plan de prelevare de probe care ia în considerare următoarele:

(a) caracterul esențial al materialului care intră în procesul de producție,

(b) variabilitatea materialului,

(c) istoricul conformității furnizorului,

(d) cantitatea de probe necesară pentru analiză.

(4) Prelevarea de probe se efectuează în locuri definite și prin proceduri concepute pentru a preveni contaminarea materialului din care s-au prelevat probe și contaminarea altor materiale.

(5) Recipientele din care se prelevă probe se deschid cu atenție și se închid din nou ulterior. Ele se marchează pentru a indica faptul că a fost prelevată o probă.

(6) Recipientele cu probe trebuie să poarte o etichetă care indică conținutul, numărul lotului, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate probe.

Articolul 33

Reevaluarea materialelor

Toate materialele se reevaluează, după caz, pentru a determina dacă sunt adecvate pentru utilizare (de exemplu, după stocare îndelungată sau expunere la căldură sau umiditate).

CAPITOLUL VIII

CONTROALE ALE PRODUCȚIEI ȘI ALE PROCESELOR DE FABRICAȚIE

Articolul 34

Operațiuni de producție

(1) Materiile prime pentru fabricarea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora se cântăresc sau se măsoară în condiții adecvate care să nu le afecteze caracterul adecvat pentru utilizare.

(2) Cântarele și echipamentele de măsurare trebuie să aibă o gamă și o precizie corespunzătoare pentru a asigura precizia operațiunilor de cântărire.

(3) Ori de câte ori un material este subdivizat pentru o utilizare ulterioară în cadrul operațiunilor de producție, recipientul care primește materialul trebuie să fie adecvat și identificat astfel încât să fie disponibile următoarele informații:

(a) denumirea materialului sau codul articolului,

(b) numărul de primire sau de control,

(c) greutatea sau măsura materialului din noul recipient,

(d) data reevaluării sau a retestării, dacă este cazul.

(4) Activitățile esențiale, inclusiv operațiunile esențiale de cântărire, măsurare sau subdivizare trebuie să fie verificate sau supuse unui control echivalent. Înainte de utilizare, producătorul asigură faptul că personalul său de producție verifică dacă materialele sunt cele specificate în evidența lotului pentru substanța activă preconizată sau pentru produsele intermediare preconizate ale acesteia.

(5) Randamentele reale se compară cu randamentele preconizate în etapele desemnate ale procesului de producție. Randamentele preconizate cu intervalele corespunzătoare se stabilesc pe baza datelor anterioare de laborator, la scară pilot sau de fabricație. Abaterile de randament asociate etapelor esențiale ale procesului trebuie să fie investigate pentru a determina impactul sau impactul potențial al acestora asupra calității rezultate a loturilor afectate.

(6) Orice abatere de randament trebuie să fie documentată și explicată. Orice abatere esențială se investighează.

(7) Starea de prelucrare a unităților majore ale echipamentelor se indică fie pe fiecare unitate de echipament, fie prin documentare corespunzătoare, prin sisteme computerizate de control sau prin mijloace alternative.

(8) Materialele care urmează să fie reprocesate sau reprelucrate se controlează în mod corespunzător pentru a preveni utilizarea neautorizată.

Articolul 35

Termene

Ori de câte ori se specifică termene în instrucțiunile de producție standard, respectivele termene trebuie respectate pentru a se asigura calitatea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora. Abaterile de la termene se documentează și se evaluează.

Articolul 36

Controale ale proceselor de fabricație și prelevarea de probe în cursul proceselor de fabricație

(1) Se stabilesc proceduri scrise pentru a urmări evoluția și a controla performanța etapelor de prelucrare care cauzează variabilitatea calității substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora. Controale ale proceselor de fabricație și criteriile lor de acceptare se definesc pe baza informațiilor obținute în cursul etapei de dezvoltare sau a datelor istorice.

(2) Criteriile de acceptare, precum și tipul și magnitudinea testării pot depinde de:

(a) natura produselor intermediare sau a substanței active fabricate,

(b) reacția sau etapa procesului care se desfășoară,

(c) măsura în care procesul introduce variabilitate a calității substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia.

(3) Controale ale proceselor de fabricație mai puțin stricte pot fi adecvate în etapele timpurii de prelucrare, în timp ce controale mai stricte pot fi adecvate pentru etapele de prelucrare ulterioare (de exemplu, etapele de izolare și de purificare).

(4) Controalele esențiale ale proceselor de fabricație și monitorizarea proceselor esențiale, inclusiv punctele și metodele de control, se stipulează în scris și se aprobă de către unitatea responsabilă de calitate.

(5) Controalele proceselor de fabricație pot fi efectuate de personal calificat din departamentul de producție. Procesul poate fi ajustat fără aprobarea prealabilă a unității responsabile de calitate în cazul în care respectivele ajustări sunt efectuate în limitele stabilite aprobate de unitatea responsabilă de calitate. Toate testele și rezultatele se documentează complet în cadrul evidențelor privind lotul.

(6) Procedurile scrise trebuie să descrie metodele de prelevare de probe pentru materialele, produsele intermediare și substanțele active utilizate în procesele de fabricație. Aceste proceduri trebuie să fie concepute astfel încât să prevină contaminarea materialului din care s-au prelevat probe și a altor produse intermediare sau substanțe active. Se stabilesc proceduri pentru a se asigura integritatea probelor după prelevare.

(7) Se efectuează investigații care să vizeze nerespectarea specificațiilor.

(8) Prin derogare de la alineatul (7), nu sunt necesare investigații care să vizeze nerespectarea specificațiilor în cazul testelor proceselor de fabricație efectuate în scopul monitorizării sau al ajustării proceselor.

Articolul 37

Amestecarea loturilor de produse intermediare sau de substanțe active

(1) Loturile care nu respectă specificațiile nu se amestecă cu alte loturi în scopul îndeplinirii specificațiilor.

(2) Fiecare lot încorporat în amestec trebuie:

(a) să fi fost fabricat printr-un proces consacrat și

(b) să fi fost testat individual și să se fi constatat că îndeplinește specificațiile corespunzătoare înainte de amestecare.

(3) Operațiunile de amestecare acceptabile includ:

(a) amestecarea loturilor mici pentru a mări dimensiunea lotului,

(b) amestecarea resturilor (de exemplu, cantități relativ mici de material izolat) din loturi de aceeași substanță activă sau de același produs intermediar pentru a forma un singur lot.

(4) Procesele de amestecare se controlează și se documentează în mod corespunzător, iar lotul amestecat se testează pentru a se verifica conformitatea cu specificațiile stabilite, după caz.

(5) Evidența privind lotul referitoare la procesul de amestecare trebuie să permită trasabilitatea până la loturile individuale care compun amestecul.

(6) În cazul în care atributele fizice ale substanței active sunt esențiale (de exemplu, substanțele active destinate utilizării în suspensii sau în forme farmaceutice solide orale) operațiunile de amestecare se validează pentru a demonstra omogenitatea lotului combinat. Validarea trebuie să includă testarea atributelor esențiale (de exemplu, distribuția granulometrică, densitatea aparentă și densitatea după tasare) care pot fi afectate de procesul de amestecare.

(7) În cazul în care amestecarea poate avea efecte negative asupra stabilității, se efectuează testarea stabilității loturilor amestecate finale.

(8) Data expirării sau a retestării lotului amestecat se bazează pe data fabricației celor mai vechi resturi sau a celui mai vechi lot din amestec.

Articolul 38

Controlul contaminării

(1) Reportarea de materiale reziduale în loturi succesive trebuie să nu aibă ca rezultat reportarea degradanților sau contaminarea microbiană care ar putea modifica în mod negativ profilul stabilit al impurităților substanței active.

(2) Operațiunile de producție se desfășoară într-un mod care să prevină contaminarea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora cu alte materiale.

(3) Pentru manipularea substanțelor active după purificare se iau măsuri de precauție pentru a evita contaminarea.

CAPITOLUL IX

AMBALAREA ȘI ETICHETAREA

Articolul 39

Cerințe generale privind ambalarea și etichetarea

(1) Se instituie proceduri scrise pentru a descrie primirea, identificarea, carantinarea, prelevarea de probe, examinarea sau testarea, eliberarea și manipularea materialelor de ambalare și de etichetare.

(2) Materialele de ambalare și de etichetare trebuie să fie conforme cu specificațiile stabilite. Materialele de ambalare și de etichetare care nu sunt conforme cu specificațiile trebuie să fie respinse pentru a se evita utilizarea lor în operațiuni pentru care nu sunt adecvate.

Articolul 40

Recipiente

(1) Recipientele trebuie să asigure o protecție adecvată împotriva deteriorării sau contaminării substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora care pot apărea în timpul transportului și al stocării.

(2) Recipientele trebuie să fie curate și, în cazul în care natura substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora o impun, trebuie să fie igienizate pentru a se asigura că sunt adecvate pentru utilizarea preconizată. Recipientele respective trebuie să nu fie sunt reactive, aditive sau absorbante astfel încât să modifice calitatea substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora dincolo de limitele specificate.

(3) Ori de câte ori recipientele sunt reutilizate, acestea se curăță în conformitate cu proceduri documentate și se îndepărtează sau se obliterează toate etichetele anterioare.

Articolul 41

Eliberarea și controlul etichetelor

(1) Accesul la zonele în care sunt depozitate etichetele trebuie să fie limitat la personalul autorizat.

(2) Se utilizează proceduri pentru a reconcilia cantitățile de etichete eliberate, utilizate și returnate și pentru a identifica discrepanțele dintre numărul de recipiente etichetate și numărul de etichete eliberate. Astfel de discrepanțe se investighează, iar investigația se aprobă de unitatea responsabilă de calitate.

(3) Toate etichetele în exces care poartă numerele loturilor sau alte inscripții legate de loturi se distrug. Etichetele returnate se păstrează și se depozitează astfel încât să se asigure o identificare adecvată și să se prevină încurcarea etichetelor.

(4) Etichetele învechite și depășite se distrug, iar această eliminare se înregistrează.

(5) Dispozitivele de imprimare utilizate pentru imprimarea etichetelor pentru operațiunile de ambalare trebuie să fie controlate pentru a se asigura că toate imprimările sunt conforme cu imprimarea specificată în evidența de producție a lotului.

(6) Etichetele tipărite eliberate pentru un lot se examinează cu atenție din punctul de vedere al identității corespunzătoare și al conformității cu specificațiile din evidența de producție standard. Rezultatele acestei examinări se documentează.

(7) O etichetă tipărită, astfel cum este utilizată pentru lotul în cauză, trebuie să fie inclusă în evidența de producție a lotului.

Articolul 42

Operațiuni de ambalare și de etichetare

(1) Se instituie proceduri documentate pentru a se asigura utilizarea corectă a materialelor de ambalare și a etichetelor.

(2) Se pun în aplicare măsuri adecvate pentru a evita încurcarea materialelor de ambalare sau a etichetelor. Trebuie să existe o separare fizică sau spațială de operațiunile care implică alte produse intermediare sau substanțe active.

(3) Etichetele utilizate pe recipientele cu produse intermediare sau substanțe active trebuie să indice denumirea sau codul de identificare, numărul lotului produsului și condițiile de stocare, atunci când informațiile respective sunt esențiale pentru asigurarea calității substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia.

(4) Ori de câte ori un produs intermediar sau o substanță activă urmează să fie transferat(ă) în afara controlului producătorului, eticheta trebuie să includă și denumirea și adresa producătorului, cantitatea conținutului, condițiile speciale de transport și orice cerințe legale speciale. Pentru produsele intermediare sau substanțele active cu o dată de expirare, data de expirare se indică pe etichetă și pe certificatul de analiză. Pentru produsele intermediare sau substanțele active cu o dată de retestare, data de retestare se indică pe etichetă și pe certificatul de analiză.

(5) Sediile de ambalare și de etichetare trebuie să fie inspectate imediat înainte de utilizare pentru a se asigura că toate materialele care nu sunt necesare pentru următoarea operațiune de ambalare au fost îndepărtate. Această inspecție se documentează în evidențele de producție ale loturilor, în registrul instalației sau în alt sistem de documentare.

(6) Produsele intermediare sau substanțele active ambalate și etichetate trebuie să fie examinate pentru a se asigura că recipientele și ambalajele din lot poartă eticheta corectă. Această examinare trebuie să facă parte din operațiunea de ambalare. Rezultatele acestor examinări se înregistrează în evidențele de producție sau de control ale loturilor.

(7) Recipientele cu substanțe active sau cu produse intermediare care sunt transportate în afara controlului producătorului se sigilează astfel încât, în cazul în care sigiliul este rupt sau lipsește, destinatarul să fie avertizat cu privire la posibilitatea ca respectivul conținut să fi fost modificat.

CAPITOLUL X

DEPOZITARE ȘI DISTRIBUȚIE

Articolul 43

Condiții de stocare și proceduri de depozitare

(1) Toate materialele utilizate pentru fabricarea substanțelor active se stochează și se manipulează în condiții adecvate (de exemplu, temperatură și umiditate controlate, dacă este necesar) pentru a asigura calitatea lor și pentru a preveni degradarea, contaminarea și contaminarea încrucișată.

(2) Ori de câte ori condițiile de stocare sunt esențiale pentru menținerea caracteristicilor materialului, se păstrează evidențe ale acestor condiții.

(3) Materialele stocate în butoaie din fibră, saci sau cutii se stochează la distanță de sol și, după caz, se distanțează în mod corespunzător pentru a permite curățarea și inspectarea.

(4) Materialele se stochează pentru o perioadă de timp care să nu aibă efecte negative asupra calității lor. Materialele se verifică astfel încât să se utilizeze mai întâi stocul cel mai vechi.

(5) Anumite materiale în recipiente adecvate pot fi stocate în aer liber, cu condiția ca etichetele de identificare să rămână lizibile, iar recipientele să fie curățate în mod corespunzător înainte de deschidere și utilizare.

(6) Materialele respinse trebuie să fie identificate și controlate în cadrul unui sistem de carantină conceput pentru a preveni utilizarea lor neautorizată în procesul de fabricație.

(7) Se prevăd zone separate pentru stocarea materialelor plasate în carantină, respinse, returnate sau rechemate.

Articolul 44

Proceduri de distribuție

(1) Substanțele active și produsele intermediare ale acestora se eliberează în vederea distribuirii către terți numai după ce au fost eliberate de unitatea responsabilă de calitate.

(2) Substanțele active și produsele intermediare ale acestora pot fi transferate în carantină la o altă unitate sub controlul producătorului atunci când există autorizație din partea unității responsabile de calitate și dacă există instituite controale și proceduri de documentare corespunzătoare.

(3) Substanțele active și produsele intermediare ale acestora se transportă într-un mod care să nu le afecteze negativ calitatea.

(4) Pe etichetă se menționează condițiile speciale de transport sau de stocare a unei substanțe active sau a unui produs intermediar.

(5) În cazul activităților externalizate menționate în capitolul XVI, producătorul („beneficiarul contractului”) se asigură că sunt transmise informații adecvate contractantului („acceptantul contractului”) pentru efectuarea activităților externalizate și că acceptantul contractului respectă condițiile adecvate de transport și de stocare.

(6) Se instituie un sistem care să permită trasabilitatea distribuției fiecărui lot de produs intermediar sau de substanță activă în vederea unei eventuale rechemări.

CAPITOLUL XI

CONTROALE DE LABORATOR

Articolul 45

Controale generale

(1) Toate specificațiile, planurile de prelevare de probe și procedurile de testare trebuie să fie justificate științific și adecvate pentru a se asigura că materiile prime, produsele intermediare, substanțele active și etichetele și materialele de ambalare sunt conforme cu standardele de calitate și puritate stabilite.

(2) Specificațiile și procedurile de testare trebuie să respecte termenii autorizației de comercializare. Pot exista specificații suplimentare față de termenii autorizației de comercializare.

(3) Specificațiile, planurile de prelevare de probe și procedurile de testare, inclusiv modificările aduse acestora, se elaborează de unitatea organizațională corespunzătoare și se revizuiesc și se aprobă de unitatea responsabilă de calitate.

(4) Se stabilesc specificații corespunzătoare pentru substanțele active în conformitate cu standarde acceptate și în concordanță cu procesul de fabricație.

(5) Specificațiile pentru substanța activă trebuie să includă un control al impurităților (de exemplu, impurități organice, impurități anorganice și solvenți reziduali). În cazul în care substanța activă are o specificație pentru puritatea microbiologică, se stabilesc și se respectă limite de acțiune corespunzătoare pentru numărul total de microbi și pentru organismele inacceptabile. În cazul în care substanța activă are o specificație pentru endotoxine, se stabilesc și se respectă limite de acțiune corespunzătoare.

(6) Controalele de laborator trebuie să fie monitorizate și documentate în momentul efectuării.

(7) Se stabilesc proceduri pentru investigarea și documentarea rezultatelor care indică nerespectarea specificațiilor. Procedurile respective trebuie să includă analizarea datelor, evaluarea esențialității rezultatului care indică nerespectarea specificațiilor, alocarea sarcinilor pentru acțiuni corective și concluzii. Orice reprelevare de probe sau retestare după rezultate care indică nerespectarea specificațiilor se efectuează în conformitate cu o procedură documentată.

(8) Se stabilesc proceduri pentru prepararea reactivilor și a soluțiilor standard, precum și pentru etichetarea acestora. Datele de expirare se aplică, după caz, pentru reactivii analitici sau soluțiile standard.

(9) Standardele de referință primare trebuie să fie adecvate pentru utilizarea lor preconizată. Sursa fiecărui standard de referință primar se documentează. Se păstrează evidențe privind stocarea și utilizarea fiecărui standard de referință primar, în conformitate cu recomandările furnizorului.

(10) Standardele de referință primare obținute dintr-o sursă recunoscută oficial pot fi utilizate fără testare dacă sunt stocate în condiții conforme cu recomandările furnizorului.

(11) În cazul în care un standard de referință primar nu este disponibil dintr-o sursă recunoscută oficial, se stabilește un „standard de referință primar intern”. Se efectuează teste adecvate pentru a stabili complet identitatea și puritatea standardului de referință primar intern. Documentația corespunzătoare pentru testarea respectivă se păstrează.

(12) Standardele de referință secundare trebuie să fie pregătite, identificate, testate, aprobate și stocate în mod corespunzător. Caracterul adecvat al fiecărui lot de standarde de referință secundare se determină înainte de prima utilizare prin comparare cu un standard de referință primar. Fiecare lot de standarde de referință secundare se reclasifică periodic în conformitate cu un protocol scris.

Articolul 46

Testare

(1) Pentru fiecare lot de substanță activă și de produse intermediare ale acesteia se efectuează teste de laborator adecvate pentru determinarea conformității cu specificațiile.

(2) Pentru fiecare substanță activă se stabilește un profil al impurităților care descrie impuritățile identificate și neidentificate prezente într-un lot tipic produs printr-un proces de producție controlat specific. Profilul impurităților trebuie să includă:

(a) identitatea impurității sau o anumită descriere analitică calitativă (de exemplu, timpul de retenție),

(b) intervalul fiecărei impurități identificate,

(c) o clasificare a fiecărei impurități identificate (de exemplu anorganică, organică, solvent).

(3) Prin derogare de la alineatul (2), profilurile impurităților nu sunt necesare pentru substanțele active de origine vegetală sau animală.

(4) Profilul impurităților se compară la intervale corespunzătoare cu profilul impurităților din termenii autorizației de comercializare sau se compară cu datele istorice pentru a detecta modificările substanței active care rezultă din modificările materiilor prime, ale parametrilor de funcționare ai echipamentelor sau ale procesului de producție.

(5) Se efectuează teste microbiologice adecvate pentru fiecare lot de produs intermediar și de substanță activă în cazul în care se specifică calitatea microbiană.

Articolul 47

Certificate de analiză

(1) La cerere, se eliberează certificate de analiză pentru fiecare lot de produse intermediare sau de substanță activă.

(2) Certificatul de analiză trebuie să conțină cel puțin:

(a) denumirea produselor intermediare sau a substanței active, inclusiv, după caz, gradul acestora,

(b) numărul lotului,

(c) data eliberării,

(d) data de expirare pentru produsele intermediare sau substanțele active cu o dată de expirare,

(e) data de retestare pentru produsele intermediare sau substanțele active cu o dată de retestare,

(f) fiecare test efectuat în conformitate cu cerințele compendiului sau ale clientului, inclusiv limitele de acceptare, precum și rezultatele numerice obținute, dacă este cazul.

(3) Certificatele se datează și se semnează de către personalul autorizat al unității responsabile de calitate și trebuie să includă denumirea, adresa și numărul de telefon ale producătorului original.

(4) În cazul în care analiza a fost efectuată de entități implicate în reambalare sau reprocesare, certificatul de analiză trebuie să includă denumirea, adresa și numărul de telefon ale entității implicate în reambalare sau reprocesare, precum și o trimitere la denumirea producătorului original.

(5) Ori de câte ori sunt eliberate certificate noi de către sau în numele entităților implicate în reambalare sau reprocesare, certificatele respective trebuie să includă numele, adresa și numărul de telefon ale laboratorului care a efectuat analiza. Ele trebuie să conțină, în plus, o trimitere la denumirea și adresa producătorului original și la certificatul original al lotului, a cărui copie se anexează.

Articolul 48

Program de monitorizare continuă a stabilității

(1) Producătorii trebuie să instituie un program documentat și continuu care vizează stabilitatea pentru a monitoriza datele privind stabilitatea substanțelor active. Rezultatele se utilizează pentru a confirma condițiile de stocare adecvate și datele de retestare sau de expirare.

(2) Procedurile de testare utilizate în studiile care vizează stabilitatea trebuie să fie adecvate pentru substanța activă și să fie validate.

(3) Probele aferente studiilor care vizează stabilitatea se stochează în recipiente care simulează recipientul de pe piață.

(4) Primele trei loturi la scară de producție trebuie să fie incluse în programul continuu care vizează stabilitatea pentru a confirma data de retestare sau de expirare.

(5) Prin derogare de la alineatul (4), în cazul în care datele din studiile anterioare arată că se estimează că substanța activă va rămâne stabilă timp de cel puțin doi ani, se pot utiliza mai puțin de trei loturi.

(6) După introducerea primelor trei loturi la scară de producție în programul continuu care vizează stabilitatea, cel puțin un lot pe an de substanță activă fabricată se include în programul continuu care vizează stabilitatea, cu excepția cazului în care într-un anumit an nu se produce niciunul sau o frecvență diferită este justificată.

(7) În cazul substanțelor active cu perioadă de valabilitate scurtă, testele care vizează stabilitatea se efectuează mai frecvent. În cazul în care există date care confirmă că stabilitatea substanței active nu este compromisă, se poate lua în considerare eliminarea unor intervale de testare specifice.

(8) După caz, testarea stabilității substanțelor active se efectuează în conformitate cu condițiile stabilite în Ghidul privind stabilitatea: testarea stabilității noilor substanțe medicamentoase și produse medicinale veterinare ([5]).

Articolul 49

Data de expirare și data de retestare

(1) În cazul în care se intenționează ca un produs intermediar să fie transferat în afara controlului producătorului și se atribuie o dată de expirare sau de retestare, se pun la dispoziție informații justificative privind stabilitatea (de exemplu, date publicate, rezultate ale testelor).

(2) Data de expirare sau de retestare a unei substanțe active se bazează pe o evaluare a datelor obținute din studiile care vizează stabilitatea.

(3) Datele preliminare de expirare sau de retestare a substanței active se pot baza pe loturi la scară-pilot în cazul în care sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) loturile-pilot utilizează o metodă de fabricație și o procedură care simulează procesul final ce urmează să fie utilizat la scară de producție;

(b) calitatea substanței active reprezintă materialul care urmează să fie fabricat la scară de producție.

Articolul 50

Păstrarea probelor

(1) Probele de referință se păstrează în scopul unei potențiale evaluări viitoare a calității loturilor de substanță activă și nu în scopul testării stabilității în viitor.

(2) Probele de referință din fiecare lot de substanță activă se păstrează timp de un an de la data expirării lotului sau timp de trei ani după distribuirea lotului, luându-se în considerare perioada cea mai lungă.

(3) În cazul substanțelor active cu date de retestare, probele de referință se păstrează timp de trei ani după distribuirea completă a lotului de către producător.

(4) Probele de referință se stochează în același sistem de ambalare în care este stocată substanța activă sau într-unul care este echivalent cu sistemul de ambalare comercializat sau care oferă mai multă protecție decât acesta.

(5) Se păstrează cantități suficiente pentru a efectua cel puțin două analize complete conform compendiilor sau, în cazul în care nu există o monografie din farmacopee, două analize ale tuturor specificațiilor.

([5]) Agenția Europeană pentru Medicamente, Ghid privind stabilitatea: testarea stabilității noilor substanțe medicamentoase și produse medicinale veterinare (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

CAPITOLUL XII

VALIDARE

Articolul 51

Politica și metodologia de validare

(1) Se stabilesc și se documentează politica generală și metodologia de validare ale producătorilor, inclusiv validarea proceselor de producție, a procedurilor de curățare, a metodelor analitice, a procedurilor de testare în cadrul controalelor producției, a sistemelor computerizate, precum și numirea persoanelor responsabile cu proiectarea, revizuirea, aprobarea și documentarea fiecărei etape de validare.

(2) Parametrii esențiali ai proceselor sau atributele esențiale ale substanțelor active se identifică în etapa de dezvoltare sau pe baza datelor istorice și se definesc intervalele necesare pentru funcționarea reproductibilă, inclusiv:

(a) atributele esențiale ale substanței active,

(b) parametrii proceselor care pot afecta atributele esențiale în materie de calitate a substanței active,

(c) intervalul pentru fiecare parametru esențial al unui proces care se preconizează că va fi utilizat în timpul procesului de fabricație de rutină și al controlului procesului.

(3) Validarea se extinde la operațiunile considerate a fi esențiale pentru calitatea și puritatea substanței active.

Articolul 52

Documentația de validare

(1) Se stabilește un protocol de validare scris, în care se specifică modul în care se va efectua validarea unui anumit proces. Protocolul se revizuiește și se aprobă de unitatea responsabilă de calitate și de alte unități desemnate.

(2) Protocolul de validare trebuie să specifice:

(a) etapele esențiale ale procesului și criteriile de acceptare,

(b) tipul de validare care urmează să fie efectuată (de exemplu, prospectivă, concurentă),

(c) numărul de derulări ale procesului.

(3) Se întocmește un raport de validare care se referă la protocolul de validare. Respectivul raport de validare trebuie să conțină:

(a) un rezumat al rezultatelor obținute,

(b) toate abaterile de la protocolul de validare care au fost observate,

(c) observații și concluzii privind abaterile menționate la litera (b),

(d) recomandări de modificare în vederea corectării deficiențelor.

(4) Orice abatere de la protocolul de validare se documentează cu o justificare corespunzătoare.

Articolul 53

Calificare

(1) Înainte de începerea validării procesului, se finalizează calificarea corespunzătoare a echipamentelor esențiale și a sistemelor auxiliare.

(2) Calificarea poate fi efectuată prin efectuarea următoarelor activități, în mod individual sau combinat:

(a) calificarea proiectului: verificarea documentată a faptului că proiectul propus al instalațiilor, echipamentelor sau sistemelor este adecvat scopului preconizat,

(b) calificarea instalării: verificarea documentată a conformității echipamentelor sau a sistemelor, astfel cum au fost instalate sau modificate, cu proiectul aprobat, cu recomandările producătorului și/sau cu cerințele utilizatorilor,

(c) calificarea operațională: verificarea documentată a faptului că echipamentele sau sistemele, astfel cum au fost instalate sau modificate, funcționează astfel cum s-a intenționat în cadrul intervalelor de funcționare anticipate,

(d) calificarea performanței: verificarea documentată a faptului că echipamentele și sistemele auxiliare, astfel cum sunt conectate împreună, pot funcționa în mod eficace și reproductibil pe baza metodei și specificațiilor aprobate pentru proces.

Articolul 54

Validarea procesului

(1) Validarea prospectivă se utilizează pentru toate procesele care implică substanțe active.

(2) Validarea prospectivă efectuată asupra unui proces care implică o substanță activă se finalizează înainte de distribuția comercială a produsului medicinal veterinar fabricat din substanța activă respectivă.

(3) Prin derogare de la alineatul (1), validarea concurentă poate fi efectuată în următoarele cazuri:

(a) nu sunt disponibile date din ciclurile de producție replicate deoarece au fost produse doar un număr limitat de loturi de substanță activă;

(b) loturile de substanță activă sunt produse rar; sau

(c) loturile de substanță activă sunt produse printr-un proces validat care a fost modificat.

(4) Înainte de finalizarea validării concurente, loturile pot fi eliberate și utilizate la fabricarea unui produs medicinal veterinar pe baza monitorizării și testării amănunțite a loturilor de substanță activă.

(5) Prin derogare suplimentară de la alineatul (1), validarea retrospectivă poate fi efectuată pentru procese consacrate care au fost utilizate fără modificări semnificative ale calității substanței active ca urmare a unor modificări aduse materiilor prime, echipamentelor, sistemelor, sediilor sau procesului de producție. Această metodă de validare poate fi utilizată dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

(a) au fost identificate atributele esențiale în materie de calitate și parametrii esențiali ai proceselor;

(b) au fost stabilite criterii de acceptare și controale adecvate pe parcursul proceselor de fabricație;

(c) nu au existat disfuncționalități semnificative ale proceselor sau ale produselor care pot fi atribuite altor cauze decât eroarea operatorului sau defecțiunile echipamentelor care nu au legătură cu caracterul adecvat al echipamentelor;

(d) au fost stabilite profiluri ale impurităților pentru substanța activă existentă.

(6) Loturile selectate pentru validarea retrospectivă trebuie să fie:

(a) reprezentative pentru toate loturile produse în cursul perioadei de revizuire, inclusiv pentru loturile care nu au respectat specificațiile;

(b) suficiente ca număr pentru a demonstra coerența procesului.

(7) Probele păstrate pot fi utilizate pentru testarea de validare retrospectivă.

Articolul 55

Programul de validare a unui proces

(1) Numărul de derulări ale procesului pentru validare trebuie să depindă de complexitatea procesului sau de caracterul esențial al modificării procesului avută în vedere.

(2) Pentru validarea prospectivă și concurentă se utilizează cel puțin trei loturi consecutive de producție reușite. În situațiile în care se justifică derulări suplimentare ale procesului pentru a dovedi consecvența procesului (de exemplu, procese complexe de fabricație a unor substanțe active sau procese de fabricație a unor substanțe active care necesită perioade lungi de timp pentru finalizare), acest număr se majorează.

(3) Pentru validarea retrospectivă, se examinează datele de la zece până la trei zeci de loturi consecutive pentru a evalua coerența procesului.

(4) Prin derogare de la alineatul (3), un număr mai mic de loturi pot fi examinate pentru validarea retrospectivă, dacă există justificare.

(5) Parametrii esențiali ai procesului trebuie să fie controlați și monitorizați în cadrul studiilor de validare a procesului. Parametrii procesului care nu au legătură cu calitatea, cum ar fi variabilele controlate pentru a reduce la minimum consumul de energie sau utilizarea echipamentelor, pot fi excluși din validarea procesului.

(6) Validarea procesului trebuie să confirme faptul că profilul impurităților pentru fiecare substanță activă se încadrează în limitele specificate. Profilul impurităților trebuie să fie comparabil cu datele istorice sau mai bun decât acestea și, după caz, comparabil cu profilul determinat în cursul dezvoltării procesului sau pentru loturile utilizate în studii clinice și toxicologice esențiale sau mai bun decât profilul respectiv.

Articolul 56

Revizuirea periodică a sistemelor validate

(1) Sistemele și procesele validate se revizuiesc periodic.

(2) În cazul în care nu au fost aduse modificări semnificative sistemului sau procesului, iar o evaluare a calității confirmă faptul că sistemul sau procesul produce în mod consecvent materiale care respectă specificațiile, nu este necesară revalidarea.

Articolul 57

Validarea curățării

(1) Procedurile de curățare se validează. Validarea curățării trebuie să vizeze situațiile sau etapele procesului în care contaminarea sau transferul reportarea determină cel mai mare risc pentru calitatea substanței active.

(2) Validarea procedurilor de curățare trebuie să reflecteze modelele efective de utilizare a echipamentelor. În cazul în care în același echipament sunt fabricate substanțe active sau produse intermediare diferite, iar echipamentul este curățat prin același proces, se poate selecta un produs intermediar sau o substanță activă reprezentativ(ă) pentru validarea curățării. Această selecție trebuie să se bazeze pe:

(a) solubilitatea produselor intermediare sau a substanței active,

(b) dificultatea curățării,

(c) calcularea limitelor pentru reziduuri pe baza potenței, a toxicității și a stabilității.

(3) Protocolul de validare a curățării trebuie să descrie:

(a) echipamentul care trebuie curățat,

(b) procedurile,

(c) materialele,

(d) nivelurile acceptabile de curățenie,

(e) parametrii care trebuie monitorizați și controlați,

(f) metodele analitice care trebuie aplicate,

(g) tipul de probe care trebuie obținute și modul în care acestea sunt colectate și etichetate.

(4) Prelevarea de probe include recoltarea cu ajutorul unui tampon, clătirea sau metode alternative (de exemplu, extracția directă), după caz, pentru a detecta atât reziduurile insolubile, cât și pe cele solubile. Metodele de prelevare de probe utilizate trebuie să permită măsurarea cantitativă a nivelurilor de reziduuri rămase pe suprafețele echipamentelor după curățare.

(5) Se aplică metode analitice validate care sunt sensibile la detectarea reziduurilor sau a contaminanților. Limita de detecție pentru fiecare metodă analitică trebuie să fie suficient de sensibilă pentru a detecta nivelul acceptabil stabilit al reziduurilor sau al contaminanților. Se stabilește nivelul de recuperare realizabil al metodei. Limitele pentru reziduuri trebuie să fie practice, realizabile, verificabile și bazate pe reziduurile cele mai dăunătoare. Limitele pot fi stabilite pe baza activității farmacologice, toxicologice sau fiziologice cunoscute minime a substanței active sau a celui mai dăunător component al ei.

(6) Testele de curățare sau de igienizare a echipamentelor trebuie să abordeze contaminarea microbiologică și cu endotoxine pentru acele procese în care este necesară reducerea numărului total de microbi sau de endotoxine din substanța activă sau pentru alte procese în care o astfel de contaminare ar putea constitui un motiv de îngrijorare (de exemplu, substanțe active nesterile utilizate la fabricarea de produse sterile).

(7) Procedurile de curățare se monitorizează la intervale corespunzătoare după validare pentru a se asigura că respectivele proceduri sunt eficace atunci când sunt aplicate în timpul producției de rutină. Curățenia echipamentelor poate fi monitorizată prin testare analitică și examinare vizuală, dacă este posibil. Inspectarea vizuală poate permite detectarea contaminării majore concentrate în zone mici, care altfel ar putea să nu fie detectate prin prelevare de probe sau analiză.

Articolul 58

Validarea metodelor analitice

(1) Metodele analitice se validează, cu excepția cazului în care metoda utilizată este inclusă în farmacopeea relevantă sau în alte standarde de referință recunoscute. Caracterul adecvat al tuturor metodelor de testare utilizate se verifică în condiții reale de utilizare, iar această verificare a caracterului adecvat se documentează.

(2) Validarea metodelor analitice se efectuează în conformitate cu cerințele stabilite în Ghidul privind validarea procedurilor analitice: metodologie ([6]). Gradul de validare analitică efectuată trebuie să reflecteze scopul analizei și stadiul procesului de producție a substanței active.

(3) Se păstrează evidențe complete cu privire la orice modificare a unei metode analitice validate. Aceste evidențe trebuie să includă motivul modificării și date adecvate pentru a verifica dacă modificarea produce rezultate la fel de exacte și de fiabile ca metoda stabilită.

CAPITOLUL XIII

CONTROLUL MODIFICĂRILOR

Articolul 59

Cerințe generale privind controlul modificărilor

(1) Se instituie un sistem formal de control al modificărilor pentru a evalua toate modificările care pot afecta producția și controlul produselor intermediare sau al substanței active.

([6]) Agenția Europeană pentru Medicamente, Ghid privind validarea procedurilor analitice: metodologie (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

(2) Procedurile scrise trebuie să descrie identificarea, documentarea, revizuirea și aprobarea corespunzătoare a modificărilor aduse materiilor prime, specificațiilor, metodelor analitice, sediilor, sistemelor de asistență, echipamentelor (inclusiv hardware-urile și software-urile computerelor), etapelor de prelucrare și materialelor de etichetare și de ambalare.

(3) Orice propunere de modificare relevantă pentru bunele practici de fabricație se elaborează, se revizuiește și se aprobă de unitatea organizațională corespunzătoare și se revizuiește și se aprobă de unitatea responsabilă de calitate.

(4) Se evaluează impactul potențial al modificărilor propuse asupra calității substanțelor active sau a produselor intermediare ale acestora. O procedură de clasificare poate contribui la stabilirea nivelului de testare, validare și documentare necesar pentru a justifica modificările aduse unui proces validat. Modificările se clasifică (de exemplu, ca minore sau majore) în funcție de natura și amploarea modificărilor și de efectele pe care modificările respective le pot avea asupra procesului.

(5) Se efectuează o evaluare științifică pentru a stabili studiile de testare și de validare suplimentare care sunt adecvate pentru a justifica o modificare a unui proces validat.

(6) Toate documentele afectate de modificări se revizuiesc și se actualizează în cazul în care modificările aprobate sunt puse în aplicare.

(7) După punerea în aplicare a modificării se efectuează o evaluare a primelor loturi produse sau testate din perspectiva modificării.

(8) Se evaluează potențialul modificărilor esențiale de a afecta datele de retestare sau de expirare stabilite. Dacă este necesar, probele de substanțe active sau de produse intermediare ale acestora produse prin procesul modificat se introduc într-un program accelerat care vizează stabilitatea și se adaugă la programul continuu care vizează stabilitatea.

(9) Producătorii produsului medicinal veterinar trebuie să fie anunțați cu privire la modificările aduse procedurilor stabilite de producție și de control al proceselor care pot avea un impact asupra calității substanței active utilizate în produsul medicinal veterinar.

CAPITOLUL XIV

RESPINGEREA ȘI REUTILIZAREA MATERIALELOR

Articolul 60

Respingere

Substanțele active și produsele intermediare ale acestora care nu îndeplinesc specificațiile stabilite trebuie să fie identificate ca atare și să fie plasate în carantină. Eliminarea finală a materialelor respinse se înregistrează.

Articolul 61

Reprocesare

(1) Un produs intermediar sau o substanță activă, inclusiv unul sau una care nu respectă standardele sau specificațiile relevante, poate fi reintrodus(ă) în procesul de fabricație și reprocesat(ă) prin repetarea unei etape de cristalizare sau a altor etape adecvate de prelucrare chimică sau fizică (de exemplu, distilare, filtrare, cromatografie, măcinare) care fac parte din procesul de fabricație stabilit. Ori de câte ori o astfel de reprocesare este utilizată pentru majoritatea loturilor, reprocesarea respectivă trebuie să fie inclusă în cadrul procesului de fabricație standard.

(2) Se consideră că reintroducerea materialului nereacționat într-un proces și repetarea unei reacții chimice reprezintă reprocesare dacă face parte din procesul stabilit. O astfel de reprocesare este precedată de o evaluare atentă pentru a se asigura că nu este afectată negativ calitatea substanței active sau a produselor intermediare ale acesteia din cauza formării potențiale de subproduse și de materiale reacționate excesiv.

Articolul 62

Reprelucrare

(1) Loturile care nu sunt conforme cu standardele sau specificațiile stabilite nu se reprelucrează decât dacă s-a efectuat o investigație cu privire la motivul neconformității.

(2) Loturile care au fost reprelucrate trebuie să facă obiectul unor evaluări, testări, testări a stabilității dacă se impune și documentări adecvate, care să demonstreze că produsul reprelucrat are o calitate echivalentă cu cea a produsului obținut prin procesul inițial.

(3) Validarea concurentă poate fi utilizată ca metodă de validare pentru procedurile de reprelucrare. În cazul în care se reprelucrează un singur lot, se poate întocmi un raport scris, iar lotul poate fi eliberat după ce se dovedește a fi acceptabil.

(4) Procedurile trebuie să prevadă compararea profilului impurităților fiecărui lot reprelucrat cu cel al loturilor fabricate prin procesul stabilit. În cazul în care metodele analitice de rutină nu sunt adecvate pentru a caracteriza lotul reprelucrat, se utilizează metode suplimentare.

Articolul 63

Recuperarea materialelor și a solvenților

(1) Reactanții, produsele intermediare sau substanța activă pot fi recuperați (de exemplu, din soluția-mamă sau filtrați), cu condiția să existe proceduri aprobate pentru recuperare, iar materialele recuperate să îndeplinească specificațiile necesare.

(2) Solvenții pot fi recuperați și reutilizați în aceleași procese sau în procese diferite, cu condiția ca procedurile de recuperare să fie controlate și monitorizate pentru a se asigura că solvenții îndeplinesc standardele stabilite înainte de reutilizare sau coamestecare cu alte materiale aprobate.

(3) Solvenții și reactivii proaspeți și recuperați pot fi combinați, cu condiția ca teste adecvate să fi demonstrat caracterul lor adecvat pentru utilizarea preconizată.

(4) Utilizarea solvenților recuperați, a soluțiilor-mamă și a altor materiale recuperate se documentează în mod corespunzător.

Articolul 64

Returnări

(1) Produsele intermediare sau substanțele active returnate se etichetează în mod clar ca atare și se plasează în carantină.

(2) În cazul în care condițiile în care produsele intermediare sau substanțele active returnate au fost stocate sau expediate înainte sau în timpul returnării lor sau starea recipientelor lor pun la îndoială calitatea lor, produsele intermediare sau substanțele active returnate trebuie să fie reprocesate, reprelucrate sau distruse, după caz.

(3) Evidențele privind produsele intermediare sau substanțele active returnate se păstrează în conformitate cu dispozițiile articolului 21 alineatul (4) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/1280 al Comisiei ([7]).

([7]) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/1280 al Comisiei din 2 august 2021 în ceea ce privește măsurile privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 279, 3.8.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

CAPITOLUL XV

RECLAMAȚII ȘI RECHEMĂRI

Articolul 65

Proceduri pentru producători vizând reclamațiile și rechemările

(1) Se instituie un sistem prin care să se asigure că toate reclamațiile legate de calitate, indiferent dacă sunt primite verbal sau în scris, sunt înregistrate și investigate în detaliu și că sunt puse în aplicare măsuri adecvate, inclusiv rechemarea substanței active, după caz. Se elaborează proceduri operaționale care să descrie măsurile care trebuie luate la primirea unei reclamații legate de calitate.

(2) Înregistrările referitoare la reclamații trebuie să includă următoarele:

(a) numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă sau sediul social al reclamantului;

(b) numele, titlul, după caz, și datele de contact ale persoanei care transmite reclamația;

(c) natura reclamației, inclusiv denumirea și numărul lotului de substanță activă;

(d) data de primire a reclamației;

(e) măsura luată inițial, inclusiv datele și identitatea persoanei care ia măsura respectivă;

(f) orice măsură subsecventă;

(g) răspunsul transmis autorului reclamației, inclusiv data de trimitere a răspunsului;

(h) decizia finală privind lotul de produs intermediar sau de substanță activă în cauză.

(3) Atunci când se descoperă sau se suspectează că există un defect de calitate într-un lot, se analizează dacă este necesar să se verifice alte loturi sau, după caz, alte produse pentru a stabili dacă acestea sunt, de asemenea, afectate. Loturile care pot conține porțiuni din lotul sau componentele defecte se investighează.

(4) În cursul unei investigații, prioritatea este de a se asigura că se iau măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor. Toate deciziile și măsurile adoptate trebuie să reflecteze nivelul de risc și să fie documentate. Eficacitatea măsurilor corective și preventive puse în aplicare se monitorizează.

(5) Se stabilesc proceduri pentru rechemarea substanțelor active, care includ modul în care trebuie inițiată o rechemare, persoana care trebuie informată în cazul unei rechemări (inclusiv autoritățile relevante) și modul în care trebuie tratate materialele rechemate.

CAPITOLUL XVI

ACTIVITĂȚI EXTERNALIZATE

Articolul 66

Cerințe pentru activitățile externalizate

(1) Externalizarea operațiunilor legate de fabricarea sau controlul substanțelor active se realizează prin intermediul unui contract scris care prevede o delimitare clară a responsabilităților fiecărei părți.

(2) Următoarele aspecte suplimentare se includ în contract:

(a) acceptantul contractului trebuie să respecte bunele practici de fabricație pentru substanțele active;

(b) acceptantul contractului trebuie să permită efectuarea de audituri de către beneficiarul contractului în legătură cu activitățile externalizate;

(c) toate evidențele referitoare la activitățile externalizate se păstrează la locul în care are loc activitatea și trebuie să fie ușor accesibile;

(d) acceptantul contractului trebuie să nu subcontracteze nicio parte a activității care i-a fost încredințată pe bază de contract fără autorizația în scris a beneficiarului contractului;

(e) acceptantul contractului trebuie să nu aducă modificări procesului, echipamentelor, metodelor de testare, specificațiilor sau altor cerințe contractuale fără autorizație scrisă din partea beneficiarului contractului.

(3) Toate operațiunile de fabricație sau de control externalizate trebuie să respecte bunele practici de fabricație pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare. Se acordă o atenție deosebită prevenirii contaminării încrucișate și asigurării trasabilității.

(4) Acceptanții contractelor trebuie să fie auditați de către beneficiarul contractului pentru a asigura conformitatea cu bunele practici de fabricație pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare în ceea ce privește operațiunile specifice care se desfășoară în locurile de executare a contractului.

CAPITOLUL XVII

ENTITĂȚI IMPLICATE ÎN REAMBALARE ȘI REETICHETARE

Articolul 67

Trasabilitatea substanțelor active și a produselor intermediare

Entitățile implicate în reambalarea sau reetichetarea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora trebuie să asigure trasabilitatea completă a substanțelor active și a produselor intermediare prin păstrarea unor evidențe în conformitate cu articolul 13 alineatul (3) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/1280 al Comisiei privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare.

Articolul 68

Managementul calității

(1) Reambalarea, reetichetarea și păstrarea substanțelor active și a produselor intermediare ale acestora se efectuează în cadrul unor controale de fabricație adecvate pentru a se evita încurcăturile și pierderea identității sau afectarea purității substanței active sau a produselor intermediare.

(2) Reambalarea se efectuează în condiții de mediu adecvate pentru a evita contaminarea și contaminarea încrucișată.

Articolul 69

Studii care vizează stabilitatea

Ori de câte ori o substanță activă sau un produs intermediar este reambalat(ă) într-un alt tip de recipient decât cel utilizat inițial de producătorul substanței active sau al produsului intermediar, se efectuează studii care vizează stabilitatea pentru a justifica datele de expirare sau de retestare atribuite.

Articolul 70

Transferul informațiilor

Entitățile implicate în reambalare sau reetichetare:

(a) transferă informații relevante clienților lor și autorităților competente în conformitate cu dispozițiile articolului 19 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/1280 al Comisiei privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare.

(b) asigură conformitatea cu articolul 47 în ceea ce privește certificatele de analiză.

CAPITOLUL XVIII

CERINȚE SPECIFICE PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE FABRICATE PRIN CULTURĂ CELULARĂ SAU FERMENTAȚIE

Articolul 71

Generalități

(1) Prezentul capitol se aplică substanțelor active sau produselor intermediare ale acestora fabricate prin cultură celulară sau fermentație utilizând organisme naturale sau recombinante.

(2) Prezentul capitol se aplică din punctul în care un flacon al băncii de celule este obținut pentru a fi utilizat la fabricarea unei substanțe active sau a unor produse intermediare ale ei.

(3) În cazul substanțelor active sau al produselor intermediare fabricate prin cultivare celulară sau fermentație, pot fi necesare controlul biosarcinii, al contaminării virale și al endotoxinelor în timpul fabricării, precum și monitorizarea procesului în etapele corespunzătoare, în funcție de sursa, de metoda de preparare și de utilizarea preconizată a substanței active sau a produselor intermediar ale acesteia.

(4) Se utilizează echipamente și controale de mediu adecvate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Criteriile de acceptare pentru calitatea din perspectiva mediului și frecvența monitorizării depind de etapa de producție și de condițiile de producție (sisteme deschise, închise sau etanșe).

(5) Controalele unui proces trebuie să ia în considerare:

(a) întreținerea băncii de celule de lucru, dacă este cazul;

(b) inocularea și extinderea corespunzătoare a culturii;

(c) controlul parametrilor esențiali de funcționare în timpul fermentației sau al cultivării celulare;

(d) monitorizarea procesului pentru creșterea celulară, viabilitate (pentru majoritatea proceselor de cultură celulară) și productivitate, după caz;

(e) procedurile de recoltare și purificare prin care se îndepărtează celulele, fragmentele celulare și componente ale mediilor, protejând în același timp substanțele active sau produsele intermediare ale acestora împotriva contaminării (în special de natură microbiologică) și împotriva afectării calității;

(f) monitorizarea nivelurilor de biosarcină și, dacă este necesar, de endotoxine în etapele corespunzătoare ale producției;

(g) problemele de siguranță virală, astfel cum sunt descrise în Orientarea Q5A a Consiliului Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice de Înregistrare a Produselor Farmaceutice de Uz Uman (ICH) ([8]), după caz.

(6) După caz, se demonstrează îndepărtarea componentelor mediilor, a proteinelor celulelor gazdă, a altor impurități rezultate în proces, a impurităților legate de produs sau a contaminanților.

Articolul 72

Întreținerea băncilor de celule și păstrarea evidențelor

(1) Accesul la băncile de celule trebuie să fie limitat la personalul autorizat.

(2) Băncile de celule se mențin în condiții de stocare menite să mențină viabilitatea celulelor și să prevină contaminarea. Se ține seama de Orientarea internațională ICH Q5A.

(3) Se păstrează o evidență a utilizării flacoanelor din băncile de celule și a condițiilor de stocare.

(4) Dacă este cazul, băncile de celule se monitorizează periodic pentru a determina dacă sunt adecvate pentru utilizare.

([8]) Orientarea ICH Q5A privind evaluarea siguranței virale a produselor biotehnologice derivate din linii celulare de origine umană sau animală.

Articolul 73

Cultivare celulară sau fermentație

(1) În cazul în care este necesară adăugarea aseptică de substraturi celulare, medii, tampoane și gaze, se utilizează, acolo unde este posibil, sisteme închise sau etanșe. În cazul în care inocularea recipientului inițial sau transferurile sau adăugirile ulterioare (medii, tampoane) sunt efectuate în recipiente deschise, trebuie să existe controale și proceduri pentru a reduce la minimum riscul de contaminare.

(2) În cazul în care calitatea substanței active poate fi afectată de contaminarea microbiană, manipulările cu ajutorul recipientelor deschise se efectuează într-un cabinet de biosiguranță sau într-un mediu controlat în mod similar.

(3) Personalul trebuie să poarte îmbrăcăminte corespunzătoare și să ia măsuri speciale de precauție pentru manipularea culturilor.

(4) Parametrii esențiali de funcționare (de exemplu, temperatura, pH-ul, ratele de agitare, adăugarea de gaze, presiunea) se monitorizează pentru a se asigura conformitatea cu procesul stabilit. Creșterea celulară, viabilitatea (pentru majoritatea proceselor de cultivare celulară) și, după caz, productivitatea trebuie să fie, de asemenea, monitorizate. Parametrii esențiali vor varia de la un proces la altul, iar pentru fermentația clasică, este posibil să nu fie necesară monitorizarea anumitor parametri (de exemplu, viabilitatea celulară).

(5) Echipamentele pentru culturi celulare se curăță și se sterilizează după utilizare. După caz, echipamentele pentru fermentație se curăță și se igienizează sau se sterilizează.

(6) Mediile de cultură se sterilizează înainte de utilizare, după caz, pentru a proteja calitatea substanței active.

(7) Se instituie proceduri adecvate pentru detectarea contaminării și pentru determinarea acțiunilor care trebuie întreprinse. Respectivele proceduri trebuie să includă instrucțiuni privind modul de determinare a impactului contaminării asupra produsului și de decontaminare a echipamentelor și de readucere a acestora la o stare care să permită utilizarea în loturile următoare. Organismele străine observate în timpul proceselor de fermentație trebuie să fie identificate ca fiind adecvate și, dacă este necesar, se evaluează efectul prezenței lor asupra calității produsului. Rezultatele acestor evaluări se iau în considerare la dispunerea materialului produs.

(8) Se păstrează evidențe ale evenimentelor de contaminare.

(9) Utilizarea echipamentelor comune (multiprodus) se bazează pe o evaluare a riscurilor și poate justifica efectuarea unor teste suplimentare după curățare între campaniile de producție, după caz, pentru a preveni riscul de contaminare încrucișată.

Articolul 74

Recoltarea, izolarea și purificarea

(1) Etapele de recoltare, fie pentru îndepărtarea celulelor sau a componentelor celulare, fie pentru colectarea componentelor celulare după descompunere, se efectuează cu echipamente și în zone concepute pentru a reduce la minimum riscul de contaminare.

(2) Procedurile de recoltare și de purificare pentru îndepărtarea sau inactivarea organismului producător, a resturilor celulare și a componentelor mediilor (reducând în același timp la minimum degradarea, contaminarea și afectarea calității) trebuie să fie adecvate pentru a asigura faptul că un produs intermediar sau o substanță activă este recuperat(ă) la o calitate corespunzătoare.

(3) Toate echipamentele se curăță în mod corespunzător și, după caz, se igienizează după utilizare. În cazul în care calitatea produselor intermediare sau a substanței active nu este compromisă, se pot utiliza mai multe loturi succesive fără curățare.

(4) În cazul în care se utilizează sisteme deschise, purificarea se efectuează în condiții de mediu adecvate pentru asigurarea calității produsului.

(5) În cazul în care se utilizează echipamente pentru mai multe produse, pot fi adecvate controale suplimentare, cum ar fi utilizarea de rășini cromatografice dedicate sau teste suplimentare. Introducerea respectivelor metode face obiectul unei evaluări a riscurilor.

Articolul 75

Etapele de eliminare și de inactivare a virusurilor

(1) Etapele de eliminare și de inactivare a virusurilor se efectuează în limitele parametrilor validați.

(2) Se iau măsuri de precauție adecvate pentru a preveni contaminarea virală potențială de la etapele pre-virale la cele post-virale de eliminare sau inactivare. Prelucrarea deschisă se efectuează în zone care sunt separate de alte activități de prelucrare și care au o unitate separată de tratare a aerului.

(3) În mod normal, nu se utilizează aceleași echipamente pentru etape de purificare diferite. În cazurile în care se utilizează aceleași echipamente, echipamentele se curăță și se igienizează în mod corespunzător înainte de reutilizare.

(4) Se iau măsuri de precauție adecvate pentru a preveni transferul potențial de virusuri (de exemplu, prin echipamente sau mediu) din etapele anterioare.

CAPITOLUL XIX

CERINȚE SPECIFICE PENTRU SUBSTANȚELE ACTIVE GAZOASE

Articolul 76

Substanțe active gazoase

(1) Producția de substanțe active gazoase printr-un proces continuu (de exemplu, separarea aerului) se monitorizează continuu din punctul de vedere al calității. Rezultatele acestei monitorizări se păstrează într-un mod care să permită evaluarea tendințelor.

(2) Transferurile și livrările de gaze criogenice și lichefiate, precum și umplerea și etichetarea buteliilor și a recipientelor criogenice mobile trebuie să respecte cerințele prevăzute în secțiunile V.6.1. și V.6.2. din anexa III la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/2091 privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare.

CAPITOLUL XX

DISPOZIȚII FINALE

Articolul 77

Intrare în vigoare și aplicare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 16 iulie 2026.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 17 octombrie 2025.

Pentru Comisie
Președinta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXĂ

Punctul de începere a fabricării substanțelor active

În tabelul de mai jos este indicat punctul în care materialul de start al substanței active este introdus în mod normal în procesul de fabricație.

Tipul de fabricație	Etapele de fabricație a substanțelor active				
Fabricație chimică	Producerea materialului de start al substanței active	Introducerea în proces a materialului de start al substanței active	Producerea produsului (produselor) intermediar(e)	Izolare și purificare	Prelucrare fizică și ambalare
Substanță activă derivată din surse animale	Prelevarea de organe, fluide sau țesuturi	Tăiere, amestecare și/sau prelucrare inițială	Introducerea în proces a materialului de start al substanței active	Izolare și purificare	Prelucrare fizică și ambalare
Substanță activă extrasă din plante	Colectarea plantelor	Tăiere și extracție (extracții) inițială (inițiale)	Introducerea în proces a materialului de start al substanței active	Izolare și purificare	Prelucrare fizică și ambalare
Extracte din plante utilizate ca substanță activă	Colectarea plantelor	Tăiere și extracție (extracții) inițială (inițiale)		Extracție suplimentară	Prelucrare fizică și ambalare
Substanță activă constând în plante aromatice mărunțite sau sub formă de pulbere	Colectarea plantelor și/sau cultivarea și recoltarea	Tăiere/mărunțire			Prelucrare fizică și ambalare
Biotehnologie: fermentație/cultură celulară	Înființarea unei bănci de celule master și a unei bănci de celule de lucru	Întreținerea băncii de celule de lucru	Cultură celulară și/sau fermentație	Izolare și purificare	Prelucrare fizică și ambalare
fermentație „clasică” pentru producerea unei substanțe active	Înființarea unei bănci de celule	Întreținerea băncii de celule	Introducerea celulelor în fermentație	Izolare și purificare	Prelucrare fizică și ambalare

Etapele de fabricație a substanțelor active cărora li se aplică prezentul regulament sunt marcate cu gri.