2025/2154

27.10.2025

VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2025/2154

zo 17. októbra 2025,

ktorým sa v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 stanovuje správna výrobná prax pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 z 11. decembra 2018 o veterinárnych liekoch a o zrušení smernice 2001/82/ES ([1]), a najmä na jeho článok 93 ods. 2,

keďže:

(1) V súlade s nariadením (EÚ) 2019/6 sa veterinárne lieky vyrábané v Únii vrátane veterinárnych liekov určených na vývoz, ako aj veterinárnych liekov dovážaných do Únie musia vyrábať v súlade so správnou výrobnou praxou a ako vstupné suroviny musia obsahovať len účinné látky, ktoré boli vyrobené v súlade so správnou výrobnou praxou pre účinné látky.

(2) Komisia má prijať správnu výrobnú prax pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch (ďalej len „účinné látky“) platnú v Únii. Správna výrobná prax platná v Únii by mala byť naďalej v súlade s príslušnými medzinárodnými normami.

(3) Dodržiavanie požiadaviek na správnu výrobnú prax pre účinné látky platnú v Únii by mali zabezpečiť výrobcovia účinných látok (ďalej len „výrobcovia“). Aby sa predišlo obmedzovaniu vývoja akýchkoľvek nových koncepcií alebo nových technológií, výrobcovia účinných látok by mali mať možnosť uplatňovať alternatívne prístupy k prístupom stanoveným v tomto nariadení, avšak len vtedy, ak môžu preukázať, že alternatívnym prístupom je možné splniť rovnaké ciele a že kvalita a čistota účinných látok je zabezpečená.

(4) Výroba sterilných účinných látok predstavuje osobitné riziká, ktoré by sa mali riešiť s cieľom zabezpečiť kvalitu takýchto účinných látok. Na tento účel by sa sterilizácia a aseptické spracovanie sterilných účinných látok mali vykonávať v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe I k vykonávaciemu nariadeniu Komisie (EÚ) 2025/2091 ([2]) o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

(5) Výroba účinných látok biologického pôvodu má špecifické vlastnosti, ktorými je potrebné sa zaoberať s cieľom zabezpečiť kvalitu takýchto účinných látok. Na tento účel by sa mali podľa potreby uplatňovať požiadavky stanovené v prílohe II k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

(6) Výroba účinných látok rastlinného pôvodu má špecifické vlastnosti, ktorými je potrebné sa zaoberať s cieľom zabezpečiť kvalitu takýchto účinných látok. Na tento účel by sa mali podľa potreby uplatňovať požiadavky stanovené v prílohe III k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

([1]) Ú. v. EÚ L 4, 7.1.2019, s. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2025/2091 zo 17. októbra 2025, ktorým sa v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 stanovuje správna výrobná prax pre veterinárne lieky (Ú. v. EÚ L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Účinné látky používané vo veterinárnych liekoch proti parazitom pre cieľové druhy včiel a účinné látky používané vo veterinárnych liekoch proti ektoparazitom na vonkajšie použitie sa často vyrábajú na použitie v iných druhoch produktov a množstvo potrebné na výrobu veterinárnych liekov je príliš malé na to, aby bolo ekonomicky životaschopné. S cieľom zabezpečiť dostupnosť veterinárnych liekov proti parazitom pre včely a veterinárnych liekov proti ektoparazitom by sa toto nariadenie nemalo uplatňovať na výrobu uvedených účinných látok. Ich výrobný proces by však mal byť primeraný na zabezpečenie kvality a čistoty daných účinných látok. Okrem toho by sa mali dodržiavať špecifikácie stanovené výrobcom veterinárneho lieku.

(8) Ak existuje kontinuálny proces od získania alebo izolácie účinnej látky z biologického zdroja až po výrobu hotového produktu, ako napríklad v prípade veterinárnych liekov, ktoré pozostávajú z buniek, vakcín na báze vírusov alebo z bakteriofágov, celý výrobný proces podlieha vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky, a preto by sa toto nariadenie nemalo vzťahovať na dané účinné látky.

(9) Ak existuje kontinuálny proces od výroby účinnej látky vo forme plynu až po výrobu hotového produktu, celý výrobný proces podlieha vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky, a preto by sa toto nariadenie nemalo vzťahovať na dané účinné látky.

(10) Výrobcovia by mali zabezpečiť identitu, integritu, vysledovateľnosť a konzistentnú kvalitu účinných látok počas ich výroby. Na dosiahnutie tohto cieľa by výrobcovia mali implementovať komplexný systém riadenia kvality.

(11) Prostredníctvom preskúmania kvality produktov by výrobcovia mali overiť konzistentnosť existujúcich procesov, vhodnosť aktuálnych špecifikácií, zistiť trendy a identifikovať zlepšenia produktov a procesov. V prípade potreby by výsledky takýchto preskúmaní mali viesť k implementácii nápravných alebo preventívnych opatrení.

(12) S cieľom zabezpečiť, aby účinné látky spĺňali požadované normy kvality a boli v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh a so správnou výrobnou praxou, výrobcovia by mali vykonávať pravidelné vnútorné inšpekcie.

(13) S cieľom zabezpečiť kvalitu účinných látok by výrobcovia mali mať dostatočný počet kompetentných pracovníkov s jasne stanovenými povinnosťami. Pracovníkom by sa mala poskytovať počiatočná a priebežná odborná príprava relevantná z hľadiska pridelených úloh.

(14) Počas výrobného procesu by sa mali za každých okolností dodržiavať príslušné hygienické normy.

(15) S cieľom zabezpečiť kvalitu účinných látok by výrobcovia mali mať vhodné priestory a zariadenia na výrobu a kontrolu účinných látok, ako aj vhodné priestory na skladovanie materiálov a produktov. Takéto priestory a zariadenia by mali byť primerane udržiavané. Kvalifikácia a validácia priestorov a zariadení vrátane vybavenia a systémov používaných pri výrobe účinných látok by sa mali stanoviť ako základná požiadavka správnej výrobnej praxe.

(16) S cieľom zabezpečiť, aby používanie počítačových systémov nezvyšovalo riziká pre kvalitu účinných látok, by sa mali stanoviť určité požiadavky na používanie takýchto systémov.

(17) Komplexný systém dokumentácie by sa mal stanoviť ako kľúčová súčasť systému riadenia kvality. Systémom dokumentácie by sa malo zabezpečiť stanovenie vhodných pokynov a špecifikácií vrátane príslušných kontrol a monitorovacích postupov, a to s cieľom zaistiť kvalitu účinných látok. Okrem toho by sa malo systémom dokumentácie zabezpečiť riadne zaznamenanie všetkých činností, ktoré môžu priamo alebo nepriamo ovplyvniť kvalitu účinných látok, a zachovanie integrity údajov počas príslušného obdobia uchovávania.

(18) Mali by sa stanoviť požiadavky týkajúce sa manipulácie s materiálmi a produktmi, kvalifikácie dodávateľov, prevencie krížovej kontaminácie a baliacich operácií.

(19) Mali by sa vykonávať kontroly výroby a medzioperačné kontroly s cieľom zabezpečiť kvalitu účinnej látky a jej medziproduktov.

(20) Mali by sa zaviesť postupy laboratórnej kontroly, aby sa zabezpečilo, že materiály sa neprepustia na použitie a produkty sa neprepustia na dodávku, kým sa neoverí ich kvalita. Laboratórna kontrola ako taká by mala zahŕňať odber vzoriek, špecifikácie a skúšanie, ako aj organizačné opatrenia, dokumentáciu a postupy prepúšťania.

(21) Správny odber vzoriek je nevyhnutný na zabezpečenie kvality vyrábaných produktov. Referenčné vzorky by sa mali uchovávať ako záznam o šarži účinnej látky na účely posúdenia v prípade skúmania kvality.

(22) Aby sa zabezpečilo rýchle zistenie a riešenie problémov s kvalitou, výrobcovia by mali zaviesť systém na zaznamenávanie a vyšetrovanie podozrení na kvalitatívne nedostatky a sťažností súvisiacich s kvalitou. Okrem toho by sa mali stanoviť postupy na riešenie prípadov stiahnutia od používateľov.

(23) S cieľom zabezpečiť, aby sa pri externom zabezpečovaní činností súvisiacich s výrobou a kontrolou účinných látok nezvyšovali riziká pre kvalitu účinných látok, by sa mali stanoviť určité požiadavky. Externé zabezpečovanie činností by sa malo predovšetkým uskutočniť písomne a mali by byť jasne vymedzené povinnosti každej strany.

(24) Výroba určitých typov účinných látok si vyžaduje osobitnú pozornosť. Na výrobu účinných látok alebo ich medziproduktov vyrábaných kultiváciou buniek alebo fermentáciou a na výrobu účinných látok vo forme plynu by sa mali zaviesť dodatočné požiadavky. Je preto potrebné stanoviť určité úpravy požiadaviek na správnu výrobnú prax alebo prípadne dodatočné požiadavky na uvedené produkty.

(25) Hoci požiadavky na správnu výrobnú prax stanovené v tomto nariadení sú naďalej zosúladené s uplatniteľnými požiadavkami podľa smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES ([3]), príslušným orgánom a dotknutým zainteresovaným stranám by sa mal poskytnúť čas na oboznámenie sa s ustanoveniami tohto nariadenia. Jeho uplatňovanie by sa preto malo odložiť.

(26) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre veterinárne lieky,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

KAPITOLA I

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

Článok 1

Predmet úpravy a rozsah pôsobnosti

1. V tomto nariadení sa stanovujú požiadavky na správnu výrobnú prax pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch (ďalej len „účinné látky“).

2. Toto nariadenie sa vzťahuje na výrobu sterilných účinných látok len do okamihu bezprostredne pred tým, ako sa účinná látka stane sterilnou. Sterilizácia a aseptické spracovanie sa musia vykonávať v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe I k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

([3]) Smernica 2001/82/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 6. novembra 2001, ktorým sa ustanovuje Zákonník spoločenstva o veterinárnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Výroba biologických účinných látok musí byť v súlade s dodatočnými požiadavkami stanovenými v prílohe II k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky, s výnimkou účinných látok uvedených v odseku 7.

4. Výroba rastlinných účinných látok podlieha dodatočným požiadavkám stanoveným v prílohe III k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

5. Toto nariadenie, s výnimkou jeho kapitoly XVII, sa vzťahuje na výrobcov iných účinných látok, ako sú látky uvedené v odseku 7 tohto článku.

6. Kapitola XVII sa vzťahuje na subjekty zapojené do prebaľovania alebo preznačovania iných účinných látok ako látok uvedených v odseku 7 tohto článku.

7. Toto nariadenie sa nevzťahuje na tieto účinné látky:

a) účinné látky, ktoré sa majú používať vo veterinárnych liekoch proti parazitom pre cieľové druhy včiel;

b) účinné látky, ktoré sa majú používať vo veterinárnych liekoch proti ektoparazitom na vonkajšie použitie u zvierat;

c) biologické účinné látky, ak ide o kontinuálny proces od získania alebo izolácie účinnej látky z biologického zdroja až po výrobu hotového produktu;

d) plyny, ak ide o nepretržitú výrobu a medzi výrobou účinnej látky a výrobou veterinárneho lieku nie je možné žiadne prechodné uchovávanie plynu.

8. Kapitola VII sa nevzťahuje na výrobu účinných látok vo forme plynu separáciou vzduchu.

9. Články 48 a 49 sa nevzťahujú na výrobu účinných látok vo forme plynu, v prípade ktorých boli pôvodné štúdie stability nahradené bibliografickými údajmi.

10. Pokiaľ sa neuvádza inak, článok 50 sa nevzťahuje na výrobu účinných látok vo forme plynu.

11. Hoci sa splnením požiadaviek stanovených v tomto nariadení preukazuje súlad so správnou výrobnou praxou, výrobca účinných látok (ďalej len „výrobca“) môže uplatňovať alternatívne prístupy voči požiadavkám stanoveným v tomto nariadení, ak sa riadne odôvodní, že alternatívnym prístupom je možné splniť rovnaké ciele a že je zabezpečená kvalita a čistota účinnej látky.

Článok 2

Vymedzenie pojmov

Na účely tohto nariadenia sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

1. „podpis“ je záznam jednotlivca, ktorý vykonal určitú činnosť alebo preskúmanie. Tento záznam môže pozostávať z iniciál, úplného vlastnoručného podpisu, osobnej pečiatky alebo zdokonaleného elektronického podpisu podľa vymedzenia v článku 3 ods. 11 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 910/2014 ([4]);

2. „riadenie rizík pre kvalitu“ je systematický proces, ktorý sa uplatňuje proaktívne aj retrospektívne na posudzovanie, kontrolu, komunikáciu a skúmanie rizík pre kvalitu účinnej látky;

3. „medziprodukt“ je materiál vyrobený počas rôznych stupňov spracúvania účinnej látky, ktorý prechádza ďalšou molekulárnou zmenou alebo purifikáciou predtým, ako sa stane účinnou látkou;

([4]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 910/2014 z 23. júla 2014 o elektronickej identifikácii a dôveryhodných službách pre elektronické transakcie na vnútornom trhu a o zrušení smernice 1999/93/ES (Ú. v. EÚ L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4. „kvalifikácia“ je proces preukazovania, že subjekty, priestory, zariadenia, vybavenie, systémy alebo materiály sú vhodné na zamýšľanú úlohu a môžu priniesť očakávané výsledky;

5. „medzioperačné kontroly“ sú kontroly vykonávané počas výroby s cieľom monitorovať a v prípade potreby upraviť proces tak, aby sa zabezpečilo, že medziprodukt alebo účinná látka vyhovuje požadovaným špecifikáciám;

6. „validácia“ je proces preukazovania, že metóda alebo proces sú vhodné na zamýšľané použitie;

7. „šarža“ je vymedzené množstvo materiálov alebo produktov, ktoré prechádzajú rovnakým (-i) procesom (procesmi), a teda možno predpokladať, že je homogénna. V prípade nepretržitej výroby šarža zodpovedá vymedzenému zlomku výroby charakterizovanému zamýšľanou homogénnosťou;

8. „surovina“ sú vstupné suroviny, činidlá a rozpúšťadlá určené na použitie pri výrobe medziproduktov alebo účinných látok;

9. „priestor“ je ohraničené fyzické prostredie. Za jeden priestor sa považuje konkrétny súbor miestností v budove spojených s výrobou jedného alebo viacerých produktov, ktoré majú spoločnú vzduchotechnickú jednotku;

10. „krížová kontaminácia“ je kontaminácia materiálu alebo produktu iným materiálom alebo produktom;

11. „karanténa“ je izolácia – vykonaná fyzicky alebo inými účinnými prostriedkami – materiálov, medziproduktov alebo účinných látok, kým sa čaká na rozhodnutie o ich prepustení alebo zamietnutí;

12. „opätovné spracovanie“ je vrátenie medziproduktu alebo účinnej látky (aj tých, ktoré nevyhovujú normám alebo špecifikáciám) späť do výrobného procesu a opakovanie kryštalizačného stupňa alebo iných vhodných stupňov chemickej alebo fyzickej manipulácie, ktoré sú súčasťou zavedeného výrobného procesu, pričom ak medzioperačná kontrola ukáže neúplnosť istého kroku procesu, v danom kroku sa ďalej nepokračuje;

13. „kampaňová výroba“ je výroba série šarží toho istého produktu za sebou v určitom časovom období, po ktorej nasleduje prísne dodržiavanie vopred stanovených kontrolných opatrení pred prechodom na iný produkt. Pri kampaňovej výrobe možno použiť to isté zariadenie pre rôzne produkty za predpokladu, že sa uplatňujú vhodné kontrolné opatrenia;

14. „nerozplnený produkt“ je akýkoľvek produkt, ktorý prešiel všetkými stupňami spracovania okrem konečného balenia;

15. „miešanie“ je proces kombinovania materiálov, ktoré sú v súlade s rovnakou špecifikáciou, s cieľom vytvoriť homogénny medziprodukt alebo účinnú látku;

16. „primárny referenčný štandard“ je látka, ktorá sa na základe rozsiahleho súboru analytických skúšok ukázala ako autentický materiál vysokej čistoty a ktorá je získaná z úradne uznaného zdroja alebo pripravená nezávislou syntézou, resp. získaná z existujúceho výrobného materiálu vysokej čistoty, alebo pripravená ďalšou purifikáciou existujúceho výrobného materiálu;

17. „sekundárny referenčný štandard“ je látka stanovenej kvality a čistoty, ako vyplýva z porovnania s primárnym referenčným štandardom, používaná ako referenčný štandard pre bežnú laboratórnu analýzu;

18. „referenčná vzorka“ je vzorka šarže materiálov použitých pri výrobe účinných látok použitých ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch, ktorá sa skladuje na účely analýzy v prípade jej potreby v priebehu času použiteľnosti príslušnej šarže;

19. „prepracovanie“ je podrobenie medziproduktu alebo účinnej látky, ktorá (-ý) nevyhovuje normám alebo špecifikáciám, jednému alebo viacerým stupňom spracovania, ktoré sa líšia od zavedeného výrobného procesu, s cieľom získať medziprodukt alebo účinnú látku prijateľnej kvality;

20. „materský roztok“ je zvyšková kvapalina, ktorá zostáva po procese kryštalizácie alebo izolácie;

21. „klasická fermentácia“ je proces, pri ktorom sa používajú mikroorganizmy existujúce v prírode alebo modifikované konvenčnými metódami, ako je ožarovanie alebo chemická mutagenéza, na výrobu účinných látok používaných ako vstupné suroviny.

Článok 3

Východiskový bod výroby účinných látok

1. Východiskový bod, v ktorom sa začína výroba účinnej látky, sa určí v súlade s prílohou k tomuto nariadeniu. Dôvody uplatňovaného prístupu sa zdokumentujú.

2. Od bodu určeného podľa odseku 1 sa uplatňujú požiadavky stanovené v tomto nariadení.

KAPITOLA II

SYSTÉM RIADENIA KVALITY

Článok 4

Vykonávanie systému riadenia kvality

1. Výrobcovia musia mať zavedený komplexný systém riadenia kvality určený na zabezpečenie kvality účinných látok.

2. Dodržiavanie správnej výrobnej praxe a prípadných podmienok povolenia na uvedenie na trh je podstatnou súčasťou systému riadenia kvality.

Článok 5

Požiadavky na systém riadenia kvality

1. Koncepcia systému riadenia kvality musí byť založená na týchto zásadách riadenia rizík:

a) hodnotenie rizika pre kvalitu je založené na vedeckých poznatkoch, skúsenostiach s procesom a v konečnom dôsledku súvisí s ochranou používateľa a bezpečnosťou ošetrovaných zvierat;

b) úroveň úsilia, formálnosti a dokumentácie procesu riadenia rizík pre kvalitu je primeraná úrovni rizika.

2. Výrobca dokumentuje systém riadenia kvality a monitoruje jeho účinnosť.

3. V systéme riadenia kvality sa musí stanoviť:

a) organizačná štruktúra výrobcu;

b) postupy, procesy a zdroje a činnosti potrebné na zabezpečenie kvality a čistoty účinnej látky;

c) osoby oprávnené prepúšťať účinné látky a ich medziprodukty.

4. Prostredníctvom systému riadenia kvality sa má zabezpečiť, že:

a) je k dispozícii dostatočný počet pracovníkov s potrebnou kvalifikáciou a primeranou odbornou prípravou a existuje jasné rozdelenie povinností vrátane riadiacich povinností;

b) existuje oddelenie kvality, ktoré je nezávislé od výroby a ktoré plní povinnosti v oblasti zabezpečovania kvality aj kontroly kvality;

c) priestory a zariadenia sú vhodné na zamýšľané použitie a sú primerane udržiavané;

d) všetky činnosti súvisiace s kvalitou sa zaznamenávajú v čase ich vykonania a že sa v záznamoch identifikuje osoba, ktorá záznam vykonala;

e) existuje primeraný systém dokumentácie, ktorým sa zabezpečuje, aby boli stanovené vhodné špecifikácie materiálov používaných pri výrobe účinnej látky a jej medziproduktov, aby boli jasne definované postupy výroby a kontroly kvality a aby sa viedli primerané záznamy;

f) výrobný proces sa systematicky kontroluje, aby sa zabezpečilo, že dokáže trvalo dodávať produkt požadovanej kvality v súlade s príslušnými špecifikáciami;

g) vykonávajú sa príslušné kontroly vrátane medzioperačných kontrol a validácií;

h) výsledky monitorovania produktov a procesov sa zohľadňujú v súvislosti s prepustením šarže a pri vyšetrovaní odchýlok;

i) identifikujú sa kvalitatívne nedostatky, odchýlky a iné problémy alebo neobvyklé udalosti, ktoré môžu mať vplyv na kvalitu účinnej látky, skúmajú sa ich príčiny a prijímajú sa vhodné nápravné a/alebo preventívne opatrenia;

j) existujú opatrenia na prospektívne hodnotenie plánovaných zmien a ich schvaľovanie pred ich realizáciou s prihliadnutím na platné regulačné požiadavky, ako aj na hodnotenie realizovaných zmien (kontrola zmien);

k) žiadne materiály sa neprepustia ani sa nepoužijú pred uspokojivým ukončením hodnotenia oddelením kvality, pokiaľ nie sú zavedené vhodné systémy, ktoré takéto použitie umožňujú;

l) existujú postupy na včasné informovanie vedenia o regulačných inšpekciách, závažných nedostatkoch v správnej výrobnej praxi, chybách produktov a súvisiacich opatreniach;

m) existuje proces vnútornej inšpekcie a/alebo auditu kvality, v rámci ktorého sa pravidelne hodnotí účinnosť systému riadenia kvality.

Článok 6

Povinnosti oddelenia kvality

1. Oddelenie kvality je zodpovedné za zabezpečovanie kvality aj za kontrolu kvality.

2. Povinnosti oddelenia kvality zahŕňajú okrem iného tieto prvky:

a) prepustenie alebo zamietnutie účinných látok a ich medziproduktov;

b) zavedenie systému na prepustenie alebo zamietnutie surovín, medziproduktov, obalových materiálov a materiálov na označovanie;

c) preskúmanie výrobnej šarže a záznamov o laboratórnej kontrole kritických parametrov procesu pred prepustením účinnej látky;

d) schválenie:

i) špecifikácií a hlavných výrobných pokynov;

ii) postupov, ktoré majú vplyv na kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov;

iii) zmluvných výrobcov medziproduktov a účinných látok;

iv) zmien, ktoré by mohli ovplyvňovať kvalitu účinnej látky alebo jej medziproduktov;

e) preskúmanie a schválenie všetkých príslušných dokumentov týkajúcich sa kvality;

f) zabezpečenie, že:

i) kritické odchýlky sa vyšetrujú a riešia;

ii) vykonávajú sa vnútorné inšpekcie a/alebo vnútorné audity;

iii) sťažnosti týkajúce sa kvality sa vyšetrujú a riešia;

iv) používajú sa účinné systémy na údržbu a kalibráciu kritických zariadení;

v) materiály sa primerane skúšajú a výsledky sa uvádzajú v správe;

vi) v prípade potreby sú k dispozícii údaje o stabilite na podporu opakovania skúšok účinných látok alebo medziproduktov;

g) vykonávajú sa preskúmania kvality produktov uvedených v článku 8.

3. Povinnosti oddelenia kvality sa písomne zdokumentujú a nesmú sa delegovať.

Článok 7

Povinnosti výrobnej jednotky

Povinnosti v oblasti výrobných činností sa písomne zdokumentujú, pričom sa uvedú aspoň tieto prvky:

— príprava, preskúmanie, schválenie a distribúcia pokynov na výrobu účinných látok alebo ich medziproduktov v súlade s písomnými postupmi,

— výroba účinných látok a prípadne medziproduktov v súlade s vopred schválenými pokynmi,

— preskúmanie všetkých záznamov o výrobných šaržiach a zabezpečenie ich vyplnenia a podpísania,

— nahlasovanie a vyhodnocovanie všetkých odchýlok vo výrobe, vyšetrovanie kritických odchýlok a zaznamenávanie záverov,

— čistenie a v prípade potreby dezinfekcia výrobných priestorov,

— vykonávanie kalibrácií a vedenie záznamov o týchto kalibráciách,

— údržba priestorov a zariadení a vedenie záznamov o činnostiach údržby,

— preskúmanie a schválenie validačných protokolov a správ,

— hodnotenie navrhovaných zmien produktu, procesu alebo zariadenia,

— zabezpečenie kvalifikácie nových a upravených prevádzok a zariadení.

Článok 8

Preskúmania kvality produktov

1. Preskúmania kvality produktov sa vykonávajú a dokumentujú každoročne v prípade každej účinnej látky, pričom sa zohľadňujú predchádzajúce preskúmania a preskúmajú sa aspoň tieto prvky:

a) kritické medzioperačné kontroly a výsledky kritických skúšok účinných látok;

b) všetky šarže, ktoré nesplnili stanovené špecifikácie;

c) všetky kritické odchýlky alebo prípady nesúladu a súvisiace vyšetrovanie;

d) všetky zmeny vykonané vo výrobnom procese alebo v analytických metódach;

e) výsledky programu monitorovania stability;

f) všetky prípady vrátenia tovaru, sťažností a stiahnutí od používateľa súvisiace s kvalitou;

g) primeranosť nápravných opatrení.

2. Vyhodnotia sa výsledky preskúmania kvality produktov a posúdi sa, či sú potrebné nápravné a/alebo preventívne opatrenia. Dôvody nápravných opatrení sa zdokumentujú a dohodnuté nápravné opatrenia sa dokončia včas a účinne.

Článok 9

Vnútorné inšpekcie

1. Na monitorovanie vykonávania opatrení týkajúcich sa pracovníkov, priestorov, zariadení, dokumentácie, výroby, kontroly kvality, systému riadenia kvality, prepustenia šarže a opatrení na riešenie sťažností a stiahnutí od používateľa súvisiacich s kvalitou sa vykonávajú pravidelné vnútorné inšpekcie.

2. Vnútornými inšpekciami sa overuje vhodnosť opatrení uvedených v odseku 1 a zabezpečuje sa, aby účinné látky spĺňali požadované normy kvality a boli v súlade so správnou výrobnou praxou.

3. Z vnútorných inšpekcií sa vedú záznamy. Správy musia zahŕňať zistené pripomienky a prípadné návrhy nápravných opatrení. Následne prijaté opatrenia sa takisto zaznamenajú.

KAPITOLA III

PRACOVNÍCI

Článok 10

Všeobecné požiadavky na pracovníkov

1. Na každom mieste výroby musí byť dostatočný počet pracovníkov s potrebnou kvalifikáciou a praktickými skúsenosťami vzhľadom na zamýšľané operácie. Jednotlivé povinnosti pracovníkov musia byť jasne stanovené.

2. Konzultanti musia mať primerané vzdelanie, odbornú prípravu a skúsenosti na poskytovanie poradenstva v oblasti, na ktorú boli najatí. O kvalifikácii a druhu služieb poskytovaných konzultantmi sa vedú záznamy.

Článok 11

Odborná príprava

1. Všetci pracovníci musia absolvovať počiatočnú a priebežnú odbornú prípravu týkajúcu sa pridelených úloh. Pracovníkom, ktorí v rámci svojich povinností vstupujú do výrobných a skladovacích priestorov alebo do kontrolných laboratórií, sa poskytne odborná príprava v oblasti systému riadenia kvality a správnej výrobnej praxe. Pracovníkom, ktorí pracujú v priestoroch, kde kontaminácia predstavuje riziko, ako sú čisté priestory alebo priestory, kde sa manipuluje s vysoko aktívnymi, toxickými, infekčnými alebo senzibilizujúcimi materiálmi, sa poskytuje špecifická odborná príprava. Odborná príprava zahŕňa aj hygienické programy uvedené v článku 12.

2. Praktická účinnosť odbornej prípravy sa pravidelne hodnotí. O odbornej príprave sa musia viesť záznamy.

Článok 12

Hygiena

1. Vypracujú sa podrobné hygienické programy prispôsobené rôznym potrebám v rámci miesta výroby. Tieto programy musia zahŕňať postupy vzťahujúce sa na zdravie, hygienickú prax a odev pracovníkov. Osobitná pozornosť sa venuje hygienickým opatreniam potrebným na výrobu sterilných a biologických prípravkov. Hygienické postupy musí prísne dodržiavať každá osoba vstupujúca do výrobných a kontrolných priestorov.

2. Osoby postihnuté infekčnou chorobou alebo s otvorenými léziami na odhalenom povrchu tela sa nesmú podieľať na činnostiach, ktoré by mohli viesť k ohrozeniu bezpečnosti alebo kvality účinných látok.

3. Každá osoba, ktorá vstupuje do výrobných priestorov, musí mať na sebe ochranný odev zodpovedajúci vykonávaným operáciám, ktorý sa musí v prípade potreby vymeniť. Odev a jeho kvalita musia zodpovedať procesu a stupňu pracovnej oblasti. Musí sa nosiť tak, aby bol produkt chránený pred rizikom kontaminácie.

4. Je potrebné zabrániť priamemu kontaktu obsluhy s vystaveným produktom, ako aj s akoukoľvek časťou zariadenia, ktorá prichádza do kontaktu s produktmi.

5. Vo výrobných a v skladovacích priestoroch je zakázané jesť, piť, žuť alebo fajčiť či skladovať potraviny, nápoje a fajčiarske potreby.

KAPITOLA IV

PRIESTORY

Článok 13

Všeobecné požiadavky na priestory

1. Priestory používané na výrobu účinných látok musia byť vhodné na zamýšľané operácie. Konkrétne priestory musia byť navrhnuté alebo prispôsobené, vybavené, prevádzkované, čistené a udržiavané tak, aby sa minimalizovala možnosť vonkajšej kontaminácie, krížovej kontaminácie, riziko chýb a akéhokoľvek nepriaznivého účinku na kvalitu účinných látok.

2. Tok materiálov a pracovníkov vo všetkých priestoroch musí byť navrhnutý tak, aby sa zabránilo zámene alebo kontaminácii.

3. Vytvoria sa vymedzené priestory alebo kontrolné systémy, a to v súvislosti s týmito činnosťami:

a) príjem, identifikácia, odber vzoriek a karanténa prichádzajúcich materiálov až do ich prepustenia alebo zamietnutia;

b) výrobné operácie;

c) laboratórne operácie;

d) balenie a označovanie;

e) karanténa pred prepustením alebo zamietnutím účinných látok a ich medziproduktov;

f) odber vzoriek účinných látok a ich medziproduktov;

g) uchovávanie prepustených materiálov;

h) držanie zamietnutých materiálov pred ďalšou likvidáciou (napr. vrátenie, opätovné spracovanie alebo zničenie).

4. Pre pracovníkov sa zabezpečia primerané umyvárne a toalety. Umyvárne sa udržiavajú v čistom stave a sú vybavené teplou a studenou vodou, mydlom alebo čistiacim prostriedkom a sušičkami vzduchu alebo jednorazovými utierkami. Umyvárne a toalety musia byť oddelené od výrobných priestorov.

5. Ak je to vhodné, musia byť k dispozícii primerané priestory na sprchovanie alebo prezliekanie.

6. Laboratórne priestory a prevádzky musia byť vo všeobecnosti oddelené od výrobných priestorov.

7. Odchylne od odseku 6 môžu byť laboratórne priestory umiestnené vo výrobných priestoroch za predpokladu, že sú splnené tieto podmienky:

a) operácie výrobného procesu nemajú nepriaznivý vplyv na presnosť laboratórnych meraní;

b) laboratórium ani jeho operácie nemajú nepriaznivý vplyv na výrobný proces ani na účinné látky alebo ich medziprodukty.

8. Všetky médiá, ktoré ovplyvňujú kvalitu produktu, musia byť kvalifikované a monitorované (napr. para, plyny, stlačený vzduch, vykurovanie, vetranie a klimatizácia). Pri prekročení limitov uvedených médií sa prijmú opatrenia. K dispozícii musia byť výkresy inžinierskych sietí pre uvedené médiá.

9. V prípade potreby sa zabezpečia primerané systémy vetrania, filtrácie vzduchu a odsávania. Tieto systémy musia byť navrhnuté a skonštruované tak, aby sa minimalizovali riziká kontaminácie a krížovej kontaminácie, a musia zahŕňať zariadenia na kontrolu tlaku vzduchu, mikroorganizmov, prípadne prachu, vlhkosti a teploty podľa fázy výroby. Osobitná pozornosť sa venuje minimalizácii rizík kontaminácie a krížovej kontaminácie v priestoroch, kde sú účinné látky vystavené pôsobeniu prostredia.

10. Ak sa vzduch recirkuluje do výrobných priestorov, musia sa prijať vhodné opatrenia na kontrolu rizík kontaminácie a krížovej kontaminácie.

11. Pevné potrubie sa vhodne označí identifikáciou jednotlivých vedení, dokumentáciou, počítačovými kontrolnými systémami alebo inými prostriedkami.

12. Odtoky musia mať primeranú veľkosť a v prípade potreby musia byť vybavené vzduchovým uzáverom alebo vhodným zariadením na zabránenie spätného prietoku.

13. Vo všetkých priestoroch musí byť zabezpečené primerané osvetlenie na uľahčenie čistenia, údržby a správnej prevádzky.

14. Odpadové vody, pevný a iný odpad v budovách a ich bezprostrednom okolí sa musia likvidovať bezpečným, včasným a hygienickým spôsobom. Nádoby a rúry na odpadový materiál musia byť zreteľne označené.

15. Pre každé miesto výroby sa vypracuje hlavný súbor o mieste výroby, ktorý musí obsahovať podrobný opis priestorov, činností vykonávaných na mieste výroby a zavedený systém kvality. Hlavný súbor o mieste výroby musí byť v súlade so vzorom stanoveným v prílohe VI k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

Článok 14

Voda

1. Voda používaná vo výrobnom procese účinných látok musí byť vhodná na zamýšľané použitie.

2. Voda používaná pri výrobe účinných látok musí mať minimálne kvalitu pitnej vody, ak nie je odôvodnené inak.

3. Ak kvalita pitnej vody nepostačuje na zabezpečenie kvality účinnej látky a sú potrebné prísnejšie špecifikácie kvality vody, stanovia sa vhodné špecifikácie pre fyzikálne, chemické a mikrobiologické vlastnosti, nežiaduce organizmy a endotoxíny.

4. Ak výrobca spracúva vodu používanú pri výrobe účinných látok tak, aby sa dosiahla vymedzená kvalita, musí sa proces použitý na vodu validovať a monitorovať a musia sa stanoviť akčné limity na zabezpečenie kvality vody.

5. Voda používaná v záverečných krokoch postupu izolácie a purifikácie pri výrobe nesterilnej účinnej látky určenej na výrobu sterilného veterinárneho lieku sa monitoruje a kontroluje z hľadiska celkového počtu mikroorganizmov, nežiaducich organizmov a endotoxínov.

Článok 15

Ochranné opatrenia

1. Pokiaľ nie sú zavedené a dodržiavané validované postupy inaktivácie a čistenia, v prípade materiálov infekčnej povahy alebo materiálov s vysokou farmakologickou aktivitou alebo toxicitou sa musia používať vyhradené výrobné priestory.

2. Vypracujú a realizujú sa vhodné opatrenia na zamedzenie krížovej kontaminácie spôsobenej okrem iného personálom alebo materiálmi presúvanými medzi jednotlivými priestormi.

3. Výrobné činnosti (vrátane váženia, mletia alebo balenia) vysoko toxických nefarmaceutických materiálov, ako sú biocídy a prípravky na ochranu rastlín, sa nesmú vykonávať v priestoroch, ktoré sa používajú na výrobu účinných látok.

4. Manipulácia s vysoko toxickými nefarmaceutickými materiálmi a ich skladovanie musia prebiehať oddelene od účinných látok.

5. Komplexný a účinný systém kvality zahŕňajúci primerané kontroly kvality a riadenie rizík pre kvalitu sa používa na určenie potreby a rozsahu, v akom sa výrobné priestory môžu používať na výrobu viacerých účinných látok, a na zmiernenie rizika kontaminácie.

Článok 16

Sanitácia a údržba

1. Vypracujú sa písomné postupy, v ktorých sa určí zodpovednosť za sanitáciu a opisujú sa harmonogramy čistenia, metódy, zariadenia a materiály, ktoré sa majú používať pri čistení budov a priestorov.

2. Vypracujú sa písomné postupy na používanie vhodných rodenticídov, insekticídov, fungicídov, fumigačných prostriedkov, čistiacich a dezinfekčných prostriedkov, aby sa zabránilo kontaminácii zariadení, surovín, obalových materiálov alebo materiálov na označovanie, účinných látok alebo ich medziproduktov.

KAPITOLA V

ZARIADENIA

Článok 17

Návrh a konštrukcia

1. Zariadenia na výrobu účinných látok alebo ich medziproduktov musia spĺňať tieto podmienky:

a) musia mať vhodnú konštrukciu a primeranú veľkosť a musia byť vhodne umiestnené a kvalifikované na zamýšľané použitie;

b) musia sa čistiť, podľa potreby dezinfikovať a udržiavať;

c) musia byť skonštruované tak, aby kontaktné plochy nezmenili kvalitu produktov nad rámec stanovených špecifikácií pre účinnú látku;

d) musia sa používať v rámci svojho kvalifikovaného prevádzkového rozsahu.

2. Hlavné zariadenia a trvalo inštalované spracovateľské linky používané pri výrobe účinných látok alebo ich medziproduktov sa náležite identifikujú.

3. Látky potrebné na prevádzku zariadení používaných pri výrobných operáciách, ako sú mazivá, vykurovacie kvapaliny alebo chladiace kvapaliny, nesmú prísť do kontaktu s účinnými látkami alebo ich medziproduktmi. Odchýlky od tejto požiadavky sa vyhodnotia s cieľom skontrolovať, či nemajú škodlivé účinky na vhodnosť účinných látok alebo ich medziproduktov na daný účel. Pri prevádzke zariadení používaných pri výrobných operáciách sa podľa možnosti používajú mazivá a oleje potravinovej akostnej triedy.

4. V prípade potreby sa použije uzavreté alebo izolované zariadenie. Ak sa používa otvorené zariadenie alebo sa zariadenie otvára, musia sa prijať vhodné preventívne opatrenia na minimalizáciu rizika kontaminácie.

5. Výrobca musí zabezpečiť, aby sa uchovávali aktuálne výkresy zariadení používaných pri výrobných operáciách a kritických inštaláciách, ako sú prístroje a systémy inžinierskych sietí.

Článok 18

Údržba a čistenie

1. Výrobcovia stanovia:

a) harmonogramy a postupy údržby zariadení používaných pri výrobných operáciách vrátane rozdelenia povinností;

b) písomné postupy na čistenie zariadení a ich následné prepustenie na používanie pri výrobe účinných látok a ich medziproduktov.

2. Postupy čistenia musia byť dostatočne podrobné, aby umožňovali čistenie každého typu zariadenia reprodukovateľným a účinným spôsobom, a musia obsahovať opis týchto činností:

a) rozdelenie povinností v súvislosti s čistením zariadení;

b) harmonogramy čistenia vrátane prípadných harmonogramov dezinfekcie;

c) metódy a materiály vrátane riedenia čistiacich prostriedkov používaných na čistenie zariadení;

d) pokyny na demontáž a opätovnú montáž každého zariadenia, aby sa v prípade potreby zabezpečilo správne čistenie;

e) pokyny na odstránenie alebo vymazanie predchádzajúcej identifikácie šarže;

f) pokyny na ochranu čistého zariadenia pred kontamináciou pred použitím;

g) kontrola čistoty zariadenia bezprostredne pred použitím, ak je to možné;

h) maximálny čas, ktorý môže uplynúť medzi ukončením spracovania a prípadným čistením zariadenia.

3. Zariadenia a nástroje sa čistia, skladujú a v prípade potreby dezinfikujú alebo sterilizujú, aby sa zabránilo kontaminácii alebo prenosu materiálu, ktorý by zmenil kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov nad rámec stanovených špecifikácií účinných látok alebo ich medziproduktov.

4. Ak je zariadenie určené na nepretržitú výrobu alebo kampaňovú výrobu po sebe nasledujúcich šarží tej istej účinnej látky alebo jej medziproduktu, zariadenie sa čistí vo vhodných intervaloch, aby sa zabránilo hromadeniu a prenosu kontaminantov.

5. Zariadenia, ktoré nie sú určené na nepretržitú výrobu alebo kampaňovú výrobu po sebe nasledujúcich šarží tej istej účinnej látky alebo jej medziproduktu, sa medzi výrobou rôznych materiálov čistia, aby sa zabránilo krížovej kontaminácii.

6. Stanovia sa kritériá prijateľnosti pre rezíduá a výber čistiacich postupov a čistiacich prostriedkov a zdokumentujú sa dôvody ich výberu.

7. Zariadenie musí byť označené, pokiaľ ide o jeho obsah a stav čistoty.

Článok 19

Kalibrácia

1. Výrobcovia zabezpečia splnenie týchto požiadaviek:

a) kontrolné, vážiace, meracie, monitorovacie a skúšobné zariadenia, ktoré sú rozhodujúce pre zabezpečenie kvality účinných látok alebo ich medziproduktov, sa musia kalibrovať v súlade s písomnými postupmi a podľa stanoveného harmonogramu;

b) kalibrácie zariadení sa vykonávajú pomocou noriem, ktoré zabezpečujú nadväznosť na certifikované normy, ak sú k dispozícii;

c) vedú sa záznamy o kalibráciách uvedených v písmene b);

d) stav kalibrácie zariadení, ktoré sú rozhodujúce pre kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov, je známy a overiteľný;

e) prístroje, ktoré nespĺňajú kritériá kalibrácie, sa nepoužívajú.

2. Odchýlky od certifikovaných noriem kalibrácie kritických zariadení sa vyšetria s cieľom určiť potenciálny vplyv na kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov vyrábaných pomocou príslušného zariadenia od poslednej úspešnej kalibrácie.

Článok 20

Počítačové systémy

1. Počítačové systémy súvisiace so správnou výrobnou praxou pre účinné látky sa validujú s prihliadnutím na rozmanitosť, zložitosť a kritickosť počítačového systému.

2. Vhodná inštalačná a prevádzková kvalifikácia preukazuje vhodnosť počítačového hardvéru a softvéru na vykonávanie pridelených úloh.

3. Komerčne dostupný softvér, ktorý bol kvalifikovaný, si nevyžaduje rovnakú úroveň testovania ako nekomerčne dostupný softvér. Ak existujúci počítačový systém nie je v čase inštalácie validovaný, vykoná sa retrospektívna validácia, ak je k dispozícii príslušná dokumentácia.

4. Počítačové systémy musia mať kontroly, ktoré zabraňujú neoprávnenému prístupu, zmenám údajov a opomenutiam v údajoch. Všetky zmeny údajov sa zaznamenávajú a kontrolujú v audítorskom zázname.

5. Na účely prevádzky a údržby počítačových systémov musia byť k dispozícii písomné postupy.

6. Ak sa kritické údaje zadávajú ručne, dodatočnú kontrolu presnosti zadávania vykoná druhý pracovník obsluhy alebo samotný systém.

7. Incidenty týkajúce sa počítačových systémov, ktoré môžu mať vplyv na kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov alebo na spoľahlivosť záznamov alebo výsledkov skúšok, sa musia zaznamenať a vyšetriť.

8. Zmeny počítačového systému sa vykonávajú v súlade s postupom kontroly zmien a v prípade potreby sa formálne schvaľujú, dokumentujú a testujú. O všetkých zmenách počítačového systému vrátane úprav a vylepšení hardvéru, softvéru a všetkých ostatných kritických komponentov systému sa vedú záznamy. Tieto záznamy musia preukazovať, že počítačový systém je udržiavaný vo validovanom stave.

9. Musí byť zavedený záložný systém, aby sa zabránilo poruchám alebo zlyhaniam počítačového systému, ktoré by viedli k trvalej strate záznamov.

10. Zabezpečí sa ochrana údajov v prípade všetkých počítačových systémov.

11. Okrem počítačového systému sa údaje môžu zaznamenávať aj iným spôsobom.

KAPITOLA VI

DOKUMENTÁCIA

Článok 21

Systém dokumentácie

1. Vypracuje a udržiava sa systém dokumentácie, ktorý je primeraný na dosiahnutie cieľov systému riadenia kvality.

2. Systém dokumentácie musí komplexne zahŕňať pokyny a špecifikácie týkajúce sa výroby účinných látok a ich medziproduktov, ako aj inú dokumentáciu relevantnú pre systém riadenia kvality a musí sa ním zabezpečiť, aby sa viedli záznamy o činnostiach, ktoré môžu priamo alebo nepriamo ovplyvniť kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov. V systéme dokumentácie sa stanoví obdobie uchovávania jednotlivých dokumentov alebo záznamov.

3. Všetky záznamy o výrobe, kontrole a distribúcii šarže sa uchovávajú najmenej jeden rok po dátume exspirácie šarže.

4. Odchylne od odseku 3 sa záznamy o účinných látkach s dátumom opätovného skúšania uchovávajú najmenej tri roky po úplnej distribúcii šarže.

5. Obsah dokumentov musí byť jednoznačný a musí sa pravidelne aktualizovať.

6. Dokumentácia sa môže uchovávať v rôznych formách a požiadavky stanovené v tejto kapitole sa uplatňujú bez ohľadu na formu. Keď sa používajú elektronické médiá, fotografické médiá, videozáznamy alebo iné systémy na spracovanie údajov, príslušné systémy sa najprv validujú, aby sa zabezpečilo, že sú vhodné na primerané uchovávanie údajov počas požadovaného obdobia uchovávania.

7. V prípade, že sa na uchovávanie špecifikácií, pokynov, postupov alebo záznamov používajú techniky redukcie, ako sú mikrofilmy alebo elektronické záznamy, musia byť ľahko dostupné vhodné zariadenia na vyhľadávanie a prostriedky na vyhotovenie tlačených kópií.

8. Počas obdobia uchovávania musia byť dokumenty a záznamy ľahko dostupné v prevádzkarni, v ktorej sa činnosti opísané v týchto dokumentoch a záznamoch uskutočnili.

9. Elektronické podpisy na dokumentoch a záznamoch musia byť overené a bezpečné.

Článok 22

Špecifikácie

1. Vypracujú sa špecifikácie pre:

a) suroviny;

b) medziprodukty;

c) účinné látky;

d) materiály na označovanie a obalové materiály.

2. Vypracujú sa špecifikácie pre všetky ostatné materiály používané pri výrobe účinných látok a ich medziproduktov, ktoré by mohli kriticky ovplyvniť kvalitu účinných látok a ich medziproduktov.

3. Vypracujú a zdokumentujú sa kritériá prijateľnosti týkajúce sa medzioperačných kontrol.

Článok 23

Záznamy o čistení, údržbe a používaní zariadení

1. Vedú sa záznamy o používaní hlavných zariadení, ich čistení, sanitácii, sterilizácii a údržbe. Tieto záznamy musia zahŕňať:

a) dátum a prípadne čas;

b) produkt a číslo šarže v prípade každej šarže spracovanej v zariadení;

c) osobu, ktorá vykonala čistenie a údržbu.

2. Záznamy o jednotlivých zariadeniach sa nevyžadujú v prípade zariadení určených na výrobu len jednej účinnej látky alebo jej medziproduktu, a to za predpokladu, že šarže nasledujú v sledovateľnom poradí.

3. Záznamy o používaní hlavných zariadení, ich čistení, sanitácii alebo sterilizácii a údržbe môžu byť buď súčasťou záznamu o šarži, alebo sa môžu viesť oddelene.

Článok 24

Záznamy o surovinách, medziproduktoch, materiáloch na označovanie a balenie účinných látok

1. S cieľom umožniť sledovanie celej histórie šarže sa vedú primerané záznamy.

2. V prípade každej dodávky materiálov použitých pri výrobe vrátane surovín, medziproduktov, ako aj materiálov na označovanie a obalových materiálov sa vedú záznamy o príjme a spracovaní šarže. Tieto záznamy musia zahŕňať:

a) názov výrobcu dodaného materiálu;

b) identitu a množstvo každej dodávky každej šarže surovín, medziproduktov alebo materiálov na označovanie a balenie účinných látok;

c) názov dodávateľa;

d) identifikačné číslo dodávateľa;

e) identifikačné číslo pridelené pri prijatí a dátum prijatia;

f) výsledky všetkých vykonaných skúšok alebo vyšetrení a ich závery;

g) záznamy sledujúce použitie materiálov;

h) dokumentáciu o skúmaní a preskúmaní materiálov na označovanie a balenie účinných látok z hľadiska zhody so stanovenými špecifikáciami;

i) konečné rozhodnutie týkajúce sa zamietnutých surovín, medziproduktov alebo materiálov na označovanie a balenie účinných látok.

3. Vzorové etikety sa uchovávajú na účely porovnania s vydanými etiketami.

Článok 25

Hlavné výrobné pokyny

1. Hlavné výrobné pokyny pre každú účinnú látku a jej medziprodukt vypracuje, označí dátumom a podpíše jedna osoba a nezávisle ich skontroluje, označí dátumom a podpíše osoba z oddelenia kvality.

2. Hlavné výrobné pokyny uvedené v odseku 1 obsahujú:

a) názov vyrábanej účinnej látky alebo jej medziproduktu a prípadne identifikačný referenčný kód dokumentu;

b) úplný zoznam surovín a medziproduktov označených dostatočne špecifickými názvami alebo kódmi na identifikáciu akýchkoľvek osobitných kvalitatívnych vlastností;

c) presný údaj o množstve alebo pomere každej suroviny alebo medziproduktu, ktorý sa má použiť, vrátane mernej jednotky. Ak množstvo nie je stanovené, uvedie sa výpočet pre každú veľkosť šarže alebo mieru výroby. V odôvodnených prípadoch sa zahrnú zmeny množstva použitých surovín alebo medziproduktov;

d) miesto výroby a hlavné výrobné zariadenia, ktoré sa majú použiť;

e) podrobné výrobné pokyny vrátane:

— postupnosti úkonov, ktorá sa má dodržiavať,

— rozsahov parametrov procesu, ktoré sa majú použiť,

— pokynov na odber vzoriek a medzioperačných kontrol s ich prípadnými kritériami prijateľnosti,

— časových limitov na dokončenie jednotlivých stupňov spracovania a prípadne celého procesu,

— očakávaného rozpätia výnosu v príslušných fázach spracovania alebo časoch,

— prípadných osobitných poznámok a preventívnych opatrení, ktoré sa majú dodržiavať, alebo krížových odkazov na ne,

— pokynov na skladovanie účinnej látky alebo jej medziproduktu, aby sa zabezpečila ich vhodnosť na použitie, vrátane materiálov na označovanie a obalových materiálov a prípadne osobitných podmienok uchovávania s časovými obmedzeniami.

Článok 26

Záznamy o výrobe a kontrole šarží

1. V prípade každej účinnej látky a jej medziproduktu sa vypracujú záznamy o výrobe šarží. Tieto záznamy o výrobe šarží:

a) musia v prípade každej šarže obsahovať úplné informácie uvedené v odseku 2;

b) sa musia skontrolovať sa pred vydaním záznamu s cieľom zaistiť, že ide o správnu verziu a o čitateľnú presnú reprodukciu príslušného hlavného výrobného pokynu;

c) musia zahŕňať odkaz na použité hlavné výrobné pokyny v prípade, že sa záznam o výrobe šarží vytvára zo samostatnej časti hlavných výrobných pokynov;

d) sa musia označiť jedinečným číslom šarže alebo identifikačným číslom a pri vydaní sa musia označiť dátumom a podpísať. Pri nepretržitej výrobe môže kód produktu spolu s dátumom a časom slúžiť ako jedinečný identifikátor, kým sa nepridelí konečné číslo.

2. Záznamy o výrobe a kontrole šarží musia zahŕňať:

a) dátumy a prípadne časové údaje týkajúce sa výroby a kontroly;

b) identifikáciu hlavného zariadenia (napr. reaktorov, sušičiek, mlynov atď.);

c) špecifickú identifikáciu každej šarže vrátane hmotnosti, mier a čísel šarží surovín, medziproduktov alebo akýchkoľvek opätovne spracovaných materiálov použitých počas výroby;

d) výsledky zaznamenané pre kritické parametre procesu;

e) vykonané odbery vzoriek;

f) podpisy osôb, ktoré vykonávajú každý kritický krok operácie a priamo ho podrobujú dohľadu alebo kontrole;

g) výsledky medzioperačných a laboratórnych skúšok;

h) výnos v príslušných fázach alebo časoch;

i) opis balenia a označenia účinnej látky alebo jej medziproduktu;

j) reprezentatívne označenie účinnej látky alebo jej medziproduktu, ak sú komerčne dostupné;

k) akúkoľvek odchýlku od postupov a pokynov alebo akúkoľvek nezvyčajnú udalosť, ktorá by mohla ovplyvniť výrobu alebo skúšanie účinnej látky, jej hodnotenie, vykonané vyšetrovanie (v relevantných prípadoch) alebo odkaz na toto vyšetrovanie, ak sa účinná látka skladuje oddelene;

l) výsledky skúšania v čase prepustenia.

3. Vypracujú sa písomné postupy a postupuje sa podľa nich pri vyšetrovaní kritických odchýlok od postupov a pokynov alebo akýchkoľvek neobvyklých udalostí, ktoré by mohli mať vplyv na výrobu alebo skúšanie účinnej látky alebo na to, že šarža účinnej látky alebo jej medziproduktu nespĺňa špecifikácie. Vyšetrovanie sa rozšíri na ďalšie šarže, ktoré mohli byť spojené s touto odchýlkou alebo porušením.

Článok 27

Záznamy o laboratórnej kontrole

1. V prípade každej účinnej látky sa vypracujú záznamy o laboratórnej kontrole. Tieto záznamy o laboratórnej kontrole obsahujú úplné údaje získané zo všetkých skúšok vykonaných na zabezpečenie súladu so stanovenými špecifikáciami a normami vrátane skúšok a testov, a najmä tieto prvky:

a) opis vzoriek prijatých na skúšanie vrátane názvu materiálu alebo zdroja, čísla šarže alebo iného rozlišovacieho kódu, dátumu odberu vzorky a prípadne množstva a dátumu prijatia vzorky na skúšanie;

b) opis alebo odkaz na každú použitú skúšobnú metódu;

c) údaj o hmotnosti alebo miere vzorky použitej na každú skúšku podľa opisu metódy; údaje o príprave a skúšaní referenčných štandardov, činidiel a štandardných roztokov alebo krížový odkaz na ne;

d) úplný záznam všetkých prvotných nespracovaných údajov získaných počas každého skúšania, spolu s grafmi, diagramami a spektrami z laboratórnych prístrojov, riadne označených tak, aby bol uvedený konkrétny skúšaný materiál a šarža;

e) záznam o všetkých výpočtoch vykonaných v súvislosti so skúškou, a to vrátane napríklad merných jednotiek, konverzných faktorov a faktorov ekvivalencie;

f) vyhlásenie o výsledkoch skúšok a ich porovnanie so stanovenými kritériami prijateľnosti;

g) podpis osoby, ktorá vykonala každú skúšku, a dátumy vykonania skúšok;

h) dátum a podpis druhej osoby preukazujúci, že pôvodné záznamy boli skontrolované z hľadiska presnosti, úplnosti a súladu so zavedenými normami.

2. Záznamy o laboratórnej kontrole musia obsahovať aj úplné záznamy týkajúce sa:

a) všetkých úprav zavedených analytických metód;

b) pravidelnej kalibrácie laboratórnych prístrojov, zariadení, meradiel a záznamových zariadení;

c) všetkých skúšok stability vykonaných na účinných látkach;

d) vyšetrení výsledkov mimo špecifikácie.

Článok 28

Preskúmanie záznamov o výrobe šarží a laboratórnej kontrole

1. Vypracujú sa písomné postupy a postupuje sa podľa nich pri preskúmavaní a schvaľovaní záznamov o výrobe šarží uvedených v článku 26 a záznamov o laboratórnej kontrole uvedených v článku 27, aby sa zabezpečila zhoda účinnej látky alebo jej medziproduktu so stanovenými špecifikáciami pred prepustením šarže.

2. Záznamy o výrobe a laboratórnej kontrole v prípade nekritických stupňov procesu môžu preskúmať kvalifikovaní pracovníci výroby alebo iné útvary podľa postupov schválených oddelením kvality.

3. Všetky správy o odchýlkach, vyšetreniach a výsledkoch mimo špecifikácie, sa musia preskúmať v rámci preskúmania záznamov o šarži pred jej prepustením.

4. Oddelenie kvality môže delegovať zodpovednosť a právomoc v súvislosti s prepustením medziproduktov na výrobnú jednotku s výnimkou tých medziproduktov, ktoré sa expedujú mimo kontroly výrobcu.

KAPITOLA VII

RIADENIE MATERIÁLOV

Článok 29

Manipulácia s materiálmi

1. Manipulácia s materiálmi vrátane aspektov súvisiacich s prijatím, identifikáciou, karanténou, skladovaním, manipuláciou, odberom vzoriek, so skúšaním a schválením alebo zamietnutím sa vykonáva v súlade s písomnými postupmi alebo pokynmi a podľa potreby sa zaznamenáva.

2. Dodávateľov materiálov používaných pri výrobe účinnej látky schvaľuje oddelenie kvality po overení ich vhodnosti. V prípade kritických materiálov sa vyžaduje kvalifikácia dodávateľov. Úroveň dohľadu musí byť primeraná rizikám, ktoré jednotlivé materiály predstavujú.

3. Všetky materiály sa nakupujú v súlade s príslušnou špecifikáciou.

4. Ak dodávateľ kritického materiálu nie je výrobcom tohto materiálu, výrobca medziproduktu alebo účinnej látky musí poznať názov a adresu daného výrobcu.

5. Zmeny zdroja dodávok kritických surovín sa posudzujú podľa kapitoly XIII.

Článok 30

Prijatie a karanténa prichádzajúcich materiálov

1. Pri príjme sa vizuálne skontroluje správnosť označenia každej nádoby alebo skupiny nádob s materiálmi vrátane korelácie medzi názvom použitým dodávateľom a názvom použitým výrobcom, ak sa tieto názvy líšia.

2. Vyšetrí sa poškodenie nádob a akýkoľvek iný problém (napr. dôkaz o manipulácii s plombou alebo dôkaz o porušení celistvosti obalu), ktorý môže mať nepriaznivý vplyv na kvalitu materiálu.

3. Prichádzajúce materiály sa ihneď po prijatí fyzicky alebo administratívne umiestnia do karantény, kým ich prepustenie nepovolí zodpovedná osoba po overení zhody s príslušnými špecifikáciami.

4. Pred zmiešaním prichádzajúcich materiálov s existujúcimi zásobami (napr. rozpúšťadlami alebo zásobami v silách) sa identifikuje ich správnosť, prípadne sa vykonajú skúšky, a dané materiály sa prepustia. K dispozícii musia byť postupy, ktorými sa zabráni chybnému vypúšťaniu materiálov do existujúcich zásob.

5. Vždy keď sa dodávky nerozplneného materiálu uskutočňujú v cisternách, ktoré nie sú na to určené, musí sa zabezpečiť, aby nedošlo ku krížovej kontaminácii z cisterny. Takéto uistenie možno poskytnúť prostredníctvom jedného alebo viacerých z týchto prvkov:

— certifikát o vyčistení,

— skúška na stopové nečistoty,

— audit dodávateľa.

6. Veľké skladovacie nádoby a k nim prislúchajúce rozdeľovače, plniace a vypúšťacie potrubia musia byť vhodne označené.

7. Každej nádobe alebo skupine nádob s prichádzajúcimi materiálmi sa pridelí rozlišovací kód, číslo šarže alebo príjmu, ktorým sa označia. Toto číslo sa použije pri zaznamenávaní likvidácie každej šarže.

8. Musí byť zavedený systém na identifikáciu stavu každej šarže počas príjmu a karantény.

Článok 31

Skúšanie prichádzajúcich materiálov

1. Na overenie identity každej šarže prichádzajúceho materiálu sa vykoná aspoň jedna skúška. Namiesto vykonania skúšok sa môže použiť analytický certifikát od dodávateľa, a to za predpokladu, že výrobca má zavedený systém hodnotenia dodávateľov.

2. Schválenie dodávateľa musí zahŕňať hodnotenie, ktoré obsahuje primerané dôkazy (napr. históriu zhody) o tom, že výrobca neustále poskytuje materiál, ktorý spĺňa príslušné špecifikácie.

3. Najmenej na troch šaržiach prichádzajúceho materiálu sa pred zredukovaním interného testovania tohto materiálu vykoná úplná analýza. Táto úplná analýza sa vykonáva v primeraných intervaloch a porovnáva sa s certifikátmi o analýze od dodávateľa.

4. Spoľahlivosť certifikátov o analýze sa kontroluje v pravidelných intervaloch.

5. Odchylne od odseku 1 sa nemusia skúšať technologické pomocné látky, nebezpečné alebo vysoko toxické suroviny, iné špeciálne materiály alebo materiály prevedené do inej jednotky pod kontrolou výrobcu, ak sa získa analytický certifikát od dodávateľa, ktorým sa potvrdzuje, že tieto materiály spĺňajú stanovené špecifikácie. Vizuálna kontrola nádob, etikiet a zaznamenávanie čísel šarží prispievajú k potvrdeniu totožnosti týchto materiálov. Absencia skúšok týchto materiálov na mieste sa zdôvodní a zdokumentuje.

Článok 32

Odber vzoriek prichádzajúcich materiálov

1. Pracovníci zodpovední za odber vzoriek absolvujú odbornú prípravu o technikách a zariadeniach na odber vzoriek, rizikách krížovej kontaminácie, preventívnych opatreniach, ktoré sa majú prijať v súvislosti s nestabilnými alebo so sterilnými látkami, o potrebe zaznamenávať všetky neočakávané alebo neobvyklé okolnosti, ako aj o ďalších aspektoch súvisiacich s vykonávaním postupov odberu vzoriek.

2. Vzorky musia byť reprezentatívne pre šaržu materiálu, z ktorej boli odobraté. Odber vzoriek sa vykonáva v súlade s písomnými postupmi, v ktorých sa opisujú aspoň tieto skutočnosti:

a) počet nádob, z ktorých sa majú odobrať vzorky;

b) z ktorej časti nádoby sa má odobrať vzorka;

c) množstvo vzorky, ktoré sa má odobrať z každej nádoby.

3. Počet nádob, z ktorých sa má odobrať vzorka, a veľkosť vzorky sa určia na základe plánu odberu vzoriek, v ktorom sa zohľadňujú tieto skutočnosti:

a) kritický význam prichádzajúceho materiálu;

b) variabilita materiálu;

c) história dodržiavania predpisov dodávateľa;

d) množstvo vzorky potrebnej na analýzu.

4. Odber vzoriek sa vykonáva na určených miestach a pomocou postupov, ktoré sú navrhnuté tak, aby sa zabránilo kontaminácii materiálu, z ktorého sa vzorky odoberajú, a kontaminácii ostatných materiálov.

5. Nádoby, z ktorých sa odoberajú vzorky, sa opatrne otvoria a následne sa opäť uzavrú. Označia sa tak, aby bolo zrejmé, že bola odobratá vzorka.

6. Nádoby na vzorky musia byť označené etiketou s uvedením obsahu, čísla šarže, dátumu odberu vzoriek a nádob, z ktorých boli vzorky odobraté.

Článok 33

Prehodnotenie materiálov

Všetky materiály sa podľa potreby prehodnotia s cieľom určiť, či sú vhodné na použitie (napr. po dlhšom uchovávaní alebo vystavení teplu či vlhkosti).

KAPITOLA VIII

KONTROLA VÝROBY A MEDZIOPERAČNÉ KONTROLY

Článok 34

Výrobné operácie

1. Suroviny na výrobu účinných látok alebo ich medziproduktov sa vážia alebo merajú za vhodných podmienok, ktoré neovplyvňujú ich vhodnosť na použitie.

2. Váhy a meracie zariadenia musia mať primeraný rozsah a presnosť, aby sa zabezpečila presnosť váženia.

3. Vždy keď sa materiál rozdelí na neskoršie použitie vo výrobných operáciách, musí byť nádoba, do ktorej sa materiál dostane, vhodná a označená tak, aby boli k dispozícii tieto informácie:

a) názov materiálu alebo kód položky;

b) prijímacie alebo kontrolné číslo;

c) hmotnosť alebo miera materiálu v novej nádobe;

d) v prípade potreby dátum opätovného hodnotenia alebo opätovného skúšania.

4. Kritické činnosti vrátane kritických operácií váženia, merania alebo delenia sa overujú alebo podliehajú rovnocennej kontrole. Pred použitím výrobca zabezpečí, aby jeho pracovníci vo výrobe overili, že materiály sú tie, ktoré sú uvedené v zázname o šarži pre zamýšľanú účinnú látku alebo jej medziprodukt.

5. Aktuálne výnosy sa porovnávajú s očakávanými výnosmi v určených krokoch výrobného procesu. Očakávané výnosy s príslušnými rozpätiami sa stanovia na základe predchádzajúcich laboratórnych údajov, poloprevádzkových údajov alebo údajov z výroby. Odchýlky vo výnosoch spojené s kritickými stupňami procesu sa vyšetria s cieľom určiť ich vplyv alebo potenciálny vplyv na výslednú kvalitu dotknutých šarží.

6. Každá odchýlka vo výnose sa zdokumentuje a vysvetlí. Každá kritická odchýlka sa vyšetrí.

7. Stav spracovania hlavných jednotiek zariadenia sa uvádza buď na jednotlivých jednotkách zariadenia, alebo prostredníctvom príslušnej dokumentácie, počítačových kontrolných systémov alebo inými prostriedkami.

8. Materiály, ktoré sa majú opätovne spracovať alebo prepracovať, musia byť primerane kontrolované, aby sa zabránilo ich neoprávnenému použitiu.

Článok 35

Lehoty

Ak sa v hlavných výrobných pokynoch stanovujú lehoty, tieto lehoty sa musia dodržať, aby sa zabezpečila kvalita účinných látok a ich medziproduktov. Časové odchýlky sa zdokumentujú a vyhodnotia.

Článok 36

Medzioperačné kontroly a odber vzoriek v procese výroby

1. Vypracujú sa písomné postupy na monitorovanie priebehu a na kontrolu vykonávania stupňov spracovania, ktoré spôsobujú variabilitu kvality účinných látok a ich medziproduktov. Medzioperačné kontroly a ich kritériá prijateľnosti sa definujú na základe informácií získaných počas fázy vývoja alebo na základe historických údajov.

2. Kritériá prijateľnosti a typ a rozsah skúšok môžu závisieť od:

a) charakteru vyrábaného medziproduktu alebo účinnej látky;

b) reakcie alebo stupňa procesu, ktorý sa vykonáva;

c) miery, do akej proces vnáša variabilitu kvality účinnej látky alebo jej medziproduktu.

3. Menej prísne medzioperačné kontroly môžu byť vhodné na prvých stupňoch spracovania, zatiaľ čo prísnejšie kontroly môžu byť vhodné na neskorších stupňoch spracovania (napr. v rámci postupov izolácie a purifikácie).

4. Kritické medzioperačné kontroly a monitorovanie kritických procesov vrátane kontrolných bodov a metód sa uvedú písomne a schváli ich oddelenie kvality.

5. Medzioperačné kontroly môžu vykonávať kvalifikovaní pracovníci výrobného oddelenia. Proces sa môže upraviť bez predchádzajúceho schválenia oddelením kvality v prípade, že sa tieto úpravy vykonajú v rámci stanovených limitov schválených oddelením kvality. Všetky skúšky a výsledky sa plne zdokumentujú ako súčasť záznamu o šarži.

6. V písomných postupoch sa opíšu metódy odberu vzoriek pre materiály, medziprodukty a účinné látky používané v procese výroby. Tieto postupy musia byť navrhnuté tak, aby sa zabránilo kontaminácii materiálu, z ktorého sa odoberajú vzorky, a iných medziproduktov alebo účinných látok. Vypracujú sa postupy na zabezpečenie integrity vzoriek po odbere.

7. Vykonajú sa vyšetrenia výsledkov mimo špecifikácie.

8. Odchylne od odseku 7 sa vyšetrenia výsledkov mimo špecifikácie, nevyžadujú v prípade medzioperačných skúšok, ktoré sa vykonávajú na účely monitorovania alebo úpravy procesu.

Článok 37

Miešanie šarží medziproduktov alebo účinných látok

1. Šarže mimo špecifikácie sa nesmú miešať s inými šaržami, aby sa dosiahol súlad so špecifikáciou.

2. Každá šarža zaradená do zmesi musí:

a) byť vyrobená s použitím zavedeného procesu a

b) prejsť pred zmiešaním individuálnou skúškou, pri ktorej sa zistí, že šarža spĺňa vhodné špecifikácie.

3. Medzi prijateľné operácie miešania patrí:

a) miešanie malých šarží s cieľom zvýšiť veľkosť šarže;

b) miešanie zvyškov (napr. relatívne malých množstiev izolovaného materiálu) zo šarží toho istého medziproduktu alebo účinnej látky s cieľom vytvoriť jednu šaržu.

4. Procesy miešania sa primerane kontrolujú a dokumentujú a v prípade potreby sa musí uskutočniť skúška zmiešanej šarže vzhľadom na zhodu so stanovenými špecifikáciami.

5. Záznam o šarži v procese miešania musí umožňovať spätnú vysledovateľnosť k jednotlivým šaržiam, z ktorých sa zmes skladá.

6. Ak sú fyzikálne vlastnosti účinnej látky kritické (napr. účinné látky určené na použitie v tuhých perorálnych liekových formách alebo v suspenziách), operácie miešania sa validujú, aby sa preukázala homogenita kombinovanej šarže. Validácia musí zahŕňať testovanie kritických vlastností (napr. granulometrické zloženie, hustota nerozplneného produktu a hustota po zhutnení), ktoré môžu byť ovplyvnené procesom zmiešavania.

7. Ak môže miešanie nepriaznivo ovplyvniť stabilitu, vykoná sa skúška stability konečných zmiešaných šarží.

8. Dátum exspirácie alebo dátum opätovného skúšania zmiešanej šarže sa odvodzujú od dátumu výroby najstarších zvyškov alebo najstaršej šarže v zmesi.

Článok 38

Kontrola kontaminácie

1. Prenos zvyškových materiálov do nasledujúcich šarží nesmie viesť k prenosu produktov rozkladu alebo mikrobiálnej kontaminácie, ktoré by mohli nepriaznivo zmeniť profil nečistôt stanovenej účinnej látky.

2. Výrobné operácie sa vykonávajú tak, aby sa zabránilo kontaminácii účinných látok alebo ich medziproduktov inými materiálmi.

3. Pri manipulácii s účinnými látkami po purifikácii sa prijmú preventívne opatrenia na zabránenie kontaminácii.

KAPITOLA IX

BALENIE A OZNAČOVANIE

Článok 39

Všeobecné požiadavky na balenie a označovanie

1. Zavedú sa písomné postupy, v ktorých sa opíše príjem, identifikácia, karanténa, odber vzoriek, preskúmanie alebo skúšanie, uvoľňovanie a manipulácia s obalovým materiálom a materiálom na označovanie.

2. Obalové materiály a materiály na označovanie zodpovedajú stanoveným špecifikáciám. Obalové materiály a materiály na označovanie, ktoré nie sú v súlade so špecifikáciami, sa zamietnu, aby sa zabránilo ich použitiu pri operáciách, na ktoré nie sú vhodné.

Článok 40

Nádoby

1. Nádoby musia poskytovať primeranú ochranu pred znehodnotením alebo kontamináciou účinných látok alebo ich medziproduktov, ku ktorým môže dôjsť počas prepravy a skladovania.

2. Nádoby musia byť čisté, a ak to vyplýva z povahy účinných látok alebo ich medziproduktov, musia byť dezinfikované, aby sa zabezpečilo, že sú vhodné na zamýšľané použitie. Tieto nádoby nesmú byť reaktívne, aditívne ani absorpčné, aby nemenili kvalitu účinných látok ani ich medziproduktov nad stanovené limity.

3. Pri každom opätovnom použití sa nádoby vyčistia v súlade so zdokumentovanými postupmi a všetky predchádzajúce etikety sa odstránia alebo znehodnotia.

Článok 41

Vydávanie a kontrola etikiet

1. Prístup do priestorov, v ktorých sú uložené etikety, majú len oprávnení pracovníci.

2. Používajú sa postupy na zosúladenie množstva vydaných, použitých a vrátených etikiet a na zistenie nezrovnalostí medzi počtom označených nádob a počtom vydaných etikiet. Takéto nezrovnalosti sa vyšetria a vyšetrenie schváli oddelenie kvality.

3. Všetky nadbytočné etikety s číslami šarží alebo inou tlačou súvisiacou so šaržami sa musia zničiť. Vrátené etikety sa udržiavajú a skladujú spôsobom, ktorým sa zabezpečuje správna identifikácia a zabraňuje zámene etikiet.

4. Zastarané a neaktuálne etikety sa musia zničiť a o ich likvidácii sa musí vyhotoviť záznam.

5. Tlačiarenské zariadenia používané na tlač etikiet pre baliace operácie sa kontrolujú, aby sa zabezpečilo, že všetka tlač zodpovedá tlači špecifikovanej v zázname o výrobe šarží.

6. Vytlačené etikety vydané pre šaržu sa starostlivo preskúmajú z hľadiska správnej identity a zhody so špecifikáciami v hlavnom zázname o výrobe. Výsledky tohto preskúmania sa zdokumentujú.

7. Vytlačená etiketa, ktorá sa používa pre príslušnú šaržu, sa zahrnie do záznamu o výrobe šarže.

Článok 42

Balenie a označovanie

1. Zavedú sa zdokumentované postupy na zabezpečenie používania správnych obalových materiálov a etikiet.

2. Vykonajú sa vhodné opatrenia, aby sa zabránilo zámene obalových materiálov alebo etikiet. Operácie zahŕňajúce rôzne medziprodukty alebo účinné látky musia byť fyzicky alebo priestorovo oddelené.

3. Na etiketách používaných na nádobách s medziproduktmi alebo účinnými látkami sa uvádza názov alebo identifikačný kód, číslo šarže produktu a podmienky skladovania, ak sú tieto informácie rozhodujúce na zabezpečenie kvality účinnej látky alebo jej medziproduktov.

4. Vždy keď sú medziprodukt alebo účinná látka určené na prenos na miesto mimo kontroly výrobcu, etiketa musí obsahovať aj názov a adresu výrobcu, množstvo obsahu, osobitné podmienky prepravy a akékoľvek osobitné právne požiadavky. V prípade medziproduktov alebo účinných látok s dátumom exspirácie sa tento dátum uvedie na etikete a v analytickom certifikáte. V prípade medziproduktov alebo účinných látok s dátumom opätovného skúšania sa tento dátum uvedie na etikete a v analytickom certifikáte.

5. V priestoroch na balenie a označovanie sa bezprostredne pred použitím uskutoční inšpekcia s cieľom uistiť sa, či boli odstránené všetky materiály, ktoré nie sú potrebné na ďalšie balenie. Táto inšpekcia sa zdokumentuje v záznamoch o výrobe šarží, v denníku prevádzky alebo v inom systéme dokumentácie.

6. Balené a označené medziprodukty alebo účinné látky sa skontrolujú, aby sa zabezpečilo, že nádoby a obaly v šarži majú správne označenie. Táto kontrola je súčasťou operácií balenia. Výsledky uvedených kontrol sa zaznamenávajú do záznamov o výrobe alebo kontrole šarží.

7. Nádoby na medziprodukty alebo účinné látky, ktoré sa prepravujú na miesta mimo kontroly výrobcu, musia byť zapečatené takým spôsobom, aby v prípade porušenia alebo chýbajúcej plomby bol príjemca upozornený na možnosť, že obsah mohol byť zmenený.

KAPITOLA X

SKLADOVANIE A DISTRIBÚCIA

Článok 43

Podmienky skladovania a uskladňovacie postupy

1. Všetky materiály používané na výrobu účinných látok sa skladujú a manipuluje sa s nimi za vhodných podmienok (napr. v prípade potreby pri kontrolovanej teplote a vlhkosti), aby sa zabezpečila ich kvalita a zabránilo sa ich degradácii, kontaminácii a krížovej kontaminácii.

2. Vždy keď sú podmienky skladovania rozhodujúce pre zachovanie vlastností materiálu, musia sa viesť záznamy o týchto podmienkach.

3. Materiály skladované v lepenkových sudoch, vreciach alebo škatuliach nesmú byť uložené priamo na podlahe a prípadne musia byť vhodne rozmiestnené tak, aby bolo možné čistenie a kontrola.

4. Materiály sa skladujú na obdobie, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na ich kvalitu. Materiály sa spravujú tak, aby sa najprv použili najstaršie zásoby.

5. Určité materiály vo vhodných nádobách sa môžu skladovať mimo budov za predpokladu, že identifikačné etikety zostanú čitateľné a nádoby sa pred otvorením a použitím vhodne vyčistia.

6. Zamietnuté materiály sa identifikujú a spravujú sa v rámci karanténneho systému, ktorý má zabrániť ich neoprávnenému použitiu vo výrobe.

7. Na skladovanie materiálov v karanténe, zamietnutých a vrátených materiálov alebo materiálov stiahnutých od používateľov musia byť k dispozícii oddelené priestory.

Článok 44

Distribučné postupy

1. Účinné látky a ich medziprodukty sa prepúšťajú na distribúciu tretím stranám až po ich prepustení oddelením kvality.

2. Účinné látky a ich medziprodukty sa môžu prenášať v karanténe do inej jednotky pod kontrolou výrobcu, ak to schváli oddelenie kvality a ak sú existujú príslušné kontroly a dokumentácia.

3. Účinné látky a ich medziprodukty sa prepravujú spôsobom, ktorý nemá nepriaznivý vplyv na ich kvalitu.

4. Osobitné podmienky prepravy alebo uchovávania účinnej látky alebo medziproduktu sa uvádzajú na etikete.

5. V prípade externe zabezpečovaných činností uvedených v kapitole XVI výrobca (ďalej len „zadávateľ zákazky“) zabezpečí, aby boli dodávateľovi (ďalej len „prijímateľ zákazky“) odovzdané primerané informácie o vykonávaní externe zabezpečovaných činností a aby prijímateľ zákazky dodržiaval vhodné podmienky prepravy a skladovania.

6. Musí mať zavedený systém, pomocou ktorého je možné sledovať distribúciu každej šarže medziproduktu alebo účinnej látky, aby bolo možné jej stiahnutie od používateľa.

KAPITOLA XI

LABORATÓRNE KONTROLY

Článok 45

Všeobecné kontroly

1. Všetky špecifikácie, plány odberu vzoriek a skúšobné postupy musia byť vedecky odôvodnené a vhodné na to, aby sa zabezpečilo, že suroviny, medziprodukty, účinné látky, etikety a obalové materiály spĺňajú zavedené normy kvality a čistoty.

2. Špecifikácie a skúšobné postupy musia byť v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Okrem špecifikácií uvedených v podmienkach povolenia na uvedenie na trh môžu existovať aj ďalšie špecifikácie.

3. Špecifikácie, plány odberu vzoriek a skúšobné postupy vrátane ich zmien vypracúva príslušná organizačná jednotka a preskúmava a schvaľuje ich oddelenie kvality.

4. Pre účinné látky sa vypracujú vhodné špecifikácie v súlade s prijatými normami a v súlade s výrobným procesom.

5. Špecifikácie pre účinnú látku zahŕňajú kontrolu nečistôt (napr. organických nečistôt, anorganických nečistôt a zvyškových rozpúšťadiel). Ak má účinná látka špecifikáciu, ktorá sa týka mikrobiologickej čistoty, musia sa stanoviť a dodržiavať vhodné akčné limity pre celkový počet mikroorganizmov a nežiaducich organizmov. Ak má účinná látka špecifikáciu, ktorá sa týka endotoxínov, musia sa stanoviť a dodržiavať vhodné akčné limity.

6. Laboratórne kontroly sa monitorujú a dokumentujú v čase výkonu.

7. Vypracujú sa postupy na vyšetrenie a dokumentáciu výsledkov mimo špecifikácie. Tieto postupy si vyžadujú analýzu údajov, posúdenie kritickosti výsledku mimo špecifikácie, pridelenie úloh pre nápravné opatrenia a závery. Každý opätovný odber vzoriek alebo opätovné skúšanie po získaní výsledkov mimo špecifikácie sa vykoná podľa zdokumentovaného postupu.

8. Vypracujú sa postupy na prípravu činidiel a štandardných roztokov a ich označovanie. Dátumy exspirácie sa uplatňujú podľa potreby pre analytické činidlá alebo štandardné roztoky.

9. Primárne referenčné štandardy musia byť vhodné na zamýšľané použitie. Zdroj každého primárneho referenčného štandardu sa zdokumentuje. O skladovaní a používaní každého primárneho referenčného štandardu sa vedú záznamy v súlade s odporúčaniami dodávateľa.

10. Primárne referenčné štandardy získané z úradne uznaného zdroja sa môžu používať bez skúšania, ak sa skladujú za podmienok v súlade s odporúčaniami dodávateľa.

11. Ak primárny referenčný štandard nie je k dispozícii z úradne uznaného zdroja, stanoví sa „vlastný primárny referenčný štandard“. Na úplné stanovenie identity a čistoty vlastného primárneho referenčného štandardu sa vykonajú vhodné skúšky. O týchto skúškach sa vedie vhodná dokumentácia.

12. Sekundárne referenčné štandardy musia byť vhodne pripravené, identifikované, skúšané, schválené a skladované. Vhodnosť každej šarže sekundárneho referenčného štandardu sa určí pred prvým použitím porovnaním s primárnym referenčným štandardom. Každá šarža sekundárneho referenčného štandardu sa pravidelne rekvalifikuje v súlade s písomným protokolom.

Článok 46

Skúšanie

1. V prípade každej šarže účinnej látky a jej medziproduktov sa vykonajú príslušné laboratórne skúšky na určenie zhody so špecifikáciami.

2. V prípade každej účinnej látky sa stanoví profil nečistôt opisujúci identifikované a neidentifikované nečistoty prítomné v typickej šarži vyrobenej špecifickým kontrolovaným výrobným procesom. Profil nečistôt obsahuje:

a) identitu nečistoty alebo niektoré kvalitatívne analytické označenie (napr. retenčný čas);

b) rozsah každej identifikovanej nečistoty;

c) klasifikáciu každej identifikovanej nečistoty (napr. anorganická, organická, rozpúšťadlo).

3. Odchylne od odseku 2 profily nečistôt v prípade účinných látok rastlinného alebo živočíšneho pôvodu nie sú potrebné.

4. Profil nečistôt sa vo vhodných intervaloch porovnáva s profilom nečistôt v podmienkach povolenia na uvedenie na trh alebo sa porovnáva s historickými údajmi s cieľom zistiť zmeny účinnej látky vyplývajúce zo zmien surovín, prevádzkových parametrov zariadenia alebo výrobného procesu.

5. Na každej šarži medziproduktu a účinnej látky sa vykonajú príslušné mikrobiologické skúšky, ak je stanovená mikrobiálna kvalita.

Článok 47

Certifikáty o analýze

1. Na požiadanie sa pre každú šaržu medziproduktu alebo účinnej látky vystavujú certifikáty o analýze.

2. Analytický certifikát musí obsahovať aspoň:

a) názov medziproduktu alebo účinnej látky vrátane jej triedy, ak je to vhodné;

b) číslo šarže;

c) dátum prepustenia;

d) dátum exspirácie v prípade medziproduktov alebo účinných látok s dátumom exspirácie;

e) dátum opätovného skúšania v prípade medziproduktov alebo účinných látok s dátumom opätovného skúšania;

f) každú skúšku vykonanú v súlade s požiadavkami kompendiálneho charakteru alebo s požiadavkami zákazníka vrátane hraníc prijateľnosti a prípadne získaných číselných výsledkov.

3. Certifikáty musia dátumom označiť a podpísať oprávnení pracovníci oddelenia kvality a musia obsahovať názov, adresu a telefónne číslo pôvodného výrobcu.

4. Ak analýzu vykonali subjekty zapojené do prebaľovania alebo opätovného spracovania, analytický certifikát musí obsahovať názov, adresu a telefónne číslo subjektu zapojeného do prebaľovania alebo opätovného spracovania a odkaz na názov pôvodného výrobcu.

5. Vždy keď nové certifikáty vydávajú subjekty zapojené do prebaľovania alebo opätovného spracovania alebo keď sa tieto certifikáty vydávajú v ich mene, certifikáty obsahujú názov, adresu a telefónne číslo laboratória, ktoré vykonalo analýzu. Okrem toho obsahujú odkaz na názov a adresu pôvodného výrobcu a na pôvodný certifikát šarže, ktorého kópia sa priloží.

Článok 48

Priebežný program monitorovania stability

1. Výrobcovia zavedú zdokumentovaný, priebežný program stability na monitorovanie údajov o stabilite účinných látok. Výsledky sa použijú na potvrdenie vhodných podmienok skladovania, ako aj dátumu opätovného skúšania a dátumu exspirácie.

2. Skúšobné postupy použité v štúdiách stability musia byť vhodné pre účinnú látku a musia byť validované.

3. Stabilitné vzorky sa uchovávajú v nádobách, ktoré simulujú trhovú nádobu.

4. Prvé tri výrobné šarže sa zaradia do priebežného programu stability, aby sa potvrdil dátum opätovného skúšania alebo dátum exspirácie.

5. Odchylne od odseku 4, ak z údajov z predchádzajúcich štúdií vyplýva predpoklad, že účinná látka zostane stabilná najmenej dva roky, možno použiť menej ako tri dávky.

6. Po zaradení prvých troch výrobných šarží do programu priebežnej stability sa do tohto programu zaradí aspoň jedna šarža vyrábanej účinnej látky ročne, pokiaľ sa v danom roku nevyrobí žiadna šarža alebo ak nie je odôvodnená iná frekvencia.

7. V prípade účinných látok s krátkym časom použiteľnosti sa skúšky stability vykonávajú častejšie. Ak existujú údaje potvrdzujúce, že stabilita účinnej látky nie je ohrozená, možno zvážiť odstránenie špecifických intervalov skúšok.

8. V prípade potreby sa skúšky stability účinných látok vykonávajú v súlade s podmienkami stanovenými v usmernení o stabilite: skúšky stability nových veterinárnych liečiv a liekov ([5]).

Článok 49

Stanovenie dátumu exspirácie a dátumu opätovného skúšania

1. Ak je medziprodukt určený na prenos mimo kontroly výrobcu a je určený dátum exspirácie alebo dátum opätovného skúšania, musia byť k dispozícii podporné informácie o stabilite (napr. uverejnené údaje, výsledky skúšok).

2. Dátum exspirácie alebo dátum opätovného skúšania účinnej látky sa zakladá na vyhodnotení údajov získaných zo štúdií stability.

3. Predbežné dátumy exspirácie alebo opätovného skúšania účinnej látky môžu vychádzať z poloprevádzkových šarží, ak sú splnené tieto podmienky:

a) v poloprevádzkových šaržiach sa využíva metóda výroby a postup, ktorý simuluje konečný proces, ktorý sa má použiť pre šaržu výrobnej veľkosti;

b) kvalita účinnej látky predstavuje materiál, ktorý sa má vyrábať v rozsahu výroby.

Článok 50

Uchovávanie vzoriek

1. Referenčné vzorky sa uchovávajú na účely možného budúceho hodnotenia kvality šarží účinnej látky, a nie na účely budúcich skúšok stability.

2. Referenčné vzorky každej šarže účinnej látky sa uchovávajú jeden rok po dátume exspirácie šarže alebo tri roky po distribúcii šarže, a to podľa toho, čo je dlhšie.

3. V prípade účinných látok s dátumom opätovného skúšania sa referenčné vzorky uchovávajú tri roky po tom, ako výrobca úplne distribuuje šaržu.

4. Referenčné vzorky sa uchovávajú v rovnakom systéme balenia, v akom sa uchováva účinná látka, alebo v takom systéme balenia, ktorý je rovnocenný s obalovým systémom uvedeným na trh alebo ktorý poskytuje vyššiu ochranu.

5. Ponechajú sa dostatočné množstvá na vykonanie najmenej dvoch úplných analýz kompendiálneho charakteru alebo dvoch úplných analýz špecifikácie, ak neexistuje liekopisná monografia.

([5]) Usmernenie Európskej agentúry pre lieky k stabilite: skúšky stability nových veterinárnych liečiv a liekov (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

KAPITOLA XII

VALIDÁCIA

Článok 51

Zásady a metodika validácie

1. Vypracujú sa a zdokumentujú celkové zásady a metodika výrobcu v oblasti validácie vrátane validácie výrobných procesov, čistiacich postupov, analytických metód, kontrolných medzioperačných skúšok, počítačových systémov a určenia osôb zodpovedných za návrh, preskúmanie, schválenie a dokumentáciu každej fázy validácie.

2. Kritické parametre procesu alebo vlastnosti účinných látok sa určia počas fázy vývoja alebo na základe historických údajov a vymedzia sa rozsahy potrebné na reprodukovateľnú prevádzku, a to vrátane:

a) kritických vlastností účinnej látky;

b) parametrov procesu, ktoré môžu ovplyvniť kritické atribúty kvality účinnej látky;

c) rozsahu pre každý kritický parameter procesu, ktorý sa má používať pri bežnej výrobe a kontrole procesu.

3. Validácia sa rozšíri na tie operácie, ktoré sa považujú za kritické pre kvalitu a čistotu účinnej látky.

Článok 52

Validačná dokumentácia

1. Vypracuje sa písomný validačný protokol, v ktorom sa uvedie, ako sa bude vykonávať validácia konkrétneho procesu. Protokol preskúma a schváli oddelenie kvality a ďalšie určené útvary.

2. Vo validačnom protokole sa stanovia:

a) kritické stupne procesu a kritériá prijateľnosti;

b) typ validácie, ktorá sa má vykonať (napr. prospektívna, súbežná);

c) počet cyklov procesu.

3. Vypracuje sa správa o validácii, ktorá vychádza z validačného protokolu. Táto správa o validácii musí obsahovať:

a) zhrnutie získaných výsledkov;

b) všetky zistené odchýlky od validačného protokolu;

c) pripomienky a závery k odchýlkam uvedeným v písmene b);

d) odporúčania na zmenu s cieľom odstrániť nedostatky.

4. Všetky odchýlky od validačného protokolu sa zdokumentujú s príslušným odôvodnením.

Článok 53

Kvalifikácia

1. Pred začatím validácie procesu sa dokončí príslušná kvalifikácia kritických zariadení a pomocných systémov.

2. Kvalifikácia sa môže vykonať prostredníctvom týchto činností, a to buď jednotlivo, alebo v kombinácii:

a) dizajnová kvalifikácia: zdokumentované overenie, že navrhovaná konštrukcia prevádzok, zariadení alebo systémov je vhodná na zamýšľaný účel;

b) inštalačná kvalifikácia: zdokumentované overenie, že nainštalované alebo upravené zariadenia alebo systémy sú v súlade so schválenou konštrukciou, odporúčaniami výrobcu a/alebo požiadavkami používateľa;

c) prevádzková kvalifikácia: zdokumentované overenie, že nainštalované alebo upravené zariadenia alebo systémy fungujú v predpokladanom prevádzkovom rozsahu tak, ako to bolo naplánované;

d) výkonnostná kvalifikácia: zdokumentované overenie, že zariadenia a pomocné systémy, ako sú navzájom prepojené, fungujú efektívne a reprodukovateľne na základe schválenej metódy a špecifikácií procesu.

Článok 54

Validácia procesu

1. Prospektívna validácia sa používa pri všetkých procesoch s účinnou látkou.

2. Prospektívna validácia vykonaná v súvislosti s procesom výroby účinnej látky sa dokončí pred komerčnou distribúciou veterinárneho lieku vyrobeného z tejto účinnej látky.

3. Odchylne od odseku 1 sa súbežná validácia môže vykonať v týchto prípadoch:

a) údaje z opakovaných výrobných cyklov nie sú k dispozícii, pretože bol vyrobený len obmedzený počet šarží účinnej látky;

b) šarže účinnej látky sa vyrábajú zriedkavo alebo

c) šarže účinnej látky sa vyrábajú prostredníctvom validovaného procesu, ktorý bol upravený.

4. Pred ukončením súbežnej validácie sa môžu šarže prepustiť a použiť pri výrobe veterinárneho lieku na základe dôkladného monitorovania a skúšania šarží účinnej látky.

5. Ďalej odchylne od odseku 1 sa v prípade osvedčených procesov, ktoré sa používali bez významných zmien kvality účinnej látky v dôsledku zmien surovín, zariadení, systémov, priestorov alebo výrobného procesu, môže vykonať retrospektívna validácia. Tento validačný prístup sa môže použiť, ak sú splnené všetky tieto podmienky:

a) boli identifikované kritické atribúty kvality a kritické parametre procesu;

b) boli stanovené vhodné medzioperačné kritériá prijateľnosti a medzioperačné kontroly;

c) nedošlo k významným zlyhaniam procesu alebo produktu, ktoré by bolo možné pripísať inej príčine ako chybe obsluhy alebo zlyhaniu zariadenia, ktoré nesúvisí s vhodnosťou zariadenia;

d) pre existujúcu účinnú látku boli stanovené profily nečistôt.

6. Šarže vybrané na retrospektívnu validáciu sú:

a) reprezentatívne pre všetky šarže vyrobené počas obdobia preskúmania vrátane všetkých šarží, ktoré nevyhoveli špecifikáciám;

b) dostatočne veľké na preukázanie konzistentnosti procesu.

7. Na retrospektívne validačné skúšky sa môžu použiť uchovávané vzorky.

Článok 55

Program validácie procesu

1. Počet cyklov procesu na validáciu závisí od zložitosti procesu alebo od kritickosti zvažovanej zmeny procesu.

2. Na prospektívnu a súbežnú validáciu sa použijú minimálne tri po sebe nasledujúce úspešné výrobné šarže. V situáciách, keď sú na preukázanie konzistentnosti procesu opodstatnené ďalšie cykly procesu (napr. komplexné procesy s účinnou látkou alebo procesy s účinnou látkou s predĺženým časom ukončenia), sa tento počet zvýši.

3. Pri retrospektívnej validácii sa na posúdenie konzistentnosti procesu preskúmajú údaje z desiatich až tridsiatich po sebe nasledujúcich šarží.

4. Odchylne od odseku 3 možno v odôvodnených prípadoch v rámci retrospektívnej validácie preskúmať menej šarží.

5. Kritické parametre procesu sa kontrolujú a monitorujú počas štúdií validácie procesu. Parametre procesu, ktoré nesúvisia s kvalitou, ako napríklad premenné kontrolované s cieľom minimalizovať spotrebu energie alebo používanie zariadení, môžu byť z validácie procesu vylúčené.

6. Validáciou procesu sa potvrdí, že profil nečistôt pre každú účinnú látku je v rámci stanovených limitov. Profil nečistôt musí byť porovnateľný alebo lepší ako historické údaje a prípadne porovnateľný alebo lepší ako profil stanovený počas vývoja procesu alebo pre šarže použité pre pivotné klinické a toxikologické štúdie.

Článok 56

Pravidelné preskúmanie validovaných systémov

1. Validované systémy a procesy sa pravidelne preskúmavajú.

2. Ak v systéme alebo procese nedošlo k žiadnym významným zmenám a preskúmaním kvality sa potvrdí, že prostredníctvom systému alebo procesu sa trvalo vyrába materiál, ktorý spĺňa svoje špecifikácie, nie je potrebné žiadne opakovanie validácie.

Článok 57

Validácia čistenia

1. Postupy čistenia sa validujú. Validácia čistenia sa zameriava na situácie alebo stupne procesu, v ktorých kontaminácia alebo prenos materiálov predstavujú najväčšie riziko pre kvalitu účinnej látky.

2. Validácia postupov čistenia musí odrážať skutočné spôsoby používania zariadenia. Ak sa v tom istom zariadení vyrábajú rôzne účinné látky alebo medziprodukty a zariadenie sa čistí tým istým procesom, na validáciu čistenia sa môže vybrať reprezentatívny medziprodukt alebo účinná látka. Tento výber sa uskutoční na základe:

a) rozpustnosti medziproduktu alebo účinnej látky;

b) náročnosti čistenia;

c) výpočtu limitov rezíduí na základe účinnosti, toxicity a stability.

3. V protokole o validácii čistenia sa opíše:

a) zariadenie, ktoré sa má čistiť;

b) postupy;

c) materiály;

d) prijateľné úrovne čistenia;

e) parametre, ktoré sa majú monitorovať a kontrolovať;

f) analytické metódy, ktoré sa majú použiť;

g) typ vzoriek, ktoré sa majú získať, a spôsob ich odberu a označovania.

4. Odber vzoriek zahŕňa podľa potreby odber sterov, oplachovanie alebo alternatívne metódy (napr. priamu extrakciu) na zistenie nerozpustných aj rozpustných rezíduí. Použité metódy odberu vzoriek musia umožňovať kvantitatívne meranie hladín rezíduí, ktoré zostávajú na povrchu zariadenia po čistení.

5. Na zistenie rezíduí alebo kontaminantov sa použijú validované analytické metódy. Detekčný limit pre každú analytickú metódu musí byť dostatočne citlivý na zistenie stanovenej prijateľnej hladiny rezíduí alebo kontaminantov. Stanoví sa dosiahnuteľná úroveň výťažnosti metódy. Limity rezíduí musia byť praktické, dosiahnuteľné, overiteľné a založené na najškodlivejších rezíduách. Limity sa môžu stanoviť na základe minimálnej známej farmakologickej, toxikologickej alebo fyziologickej aktivity účinnej látky alebo jej najškodlivejšej zložky.

6. Skúšky čistenia alebo sanitácie zariadení sa musia zaoberať mikrobiologickou kontamináciou a kontamináciou endotoxínmi v prípade procesov, pri ktorých je potrebné znížiť celkový počet mikroorganizmov alebo množstvo endotoxínov v účinnej látke, alebo v prípade iných procesov, pri ktorých by takáto kontaminácia mohla vyvolávať obavy (napr. nesterilné účinné látky používané na výrobu sterilných produktov).

7. Postupy čistenia sa po validácii monitorujú v primeraných intervaloch, aby sa zabezpečilo, že sú účinné, keď sa uplatňujú počas bežnej výroby. Čistota zariadenia sa dá monitorovať analytickým testovaním a vizuálnou prehliadkou, ak je to možné. Vizuálna prehliadka môže pomôcť odhaliť hrubú kontamináciu koncentrovanú v malých oblastiach, ktorá by inak pri odbere vzoriek alebo analýzy mohla zostať neodhalená.

Článok 58

Validácia analytických metód

1. Analytické metódy sa validujú, pokiaľ použitá metóda nie je zahrnutá v príslušnom liekopise alebo v inej uznávanej referenčnej norme. Vhodnosť všetkých použitých skúšobných metód sa overí v skutočných podmienkach používania a toto overenie vhodnosti sa zdokumentuje.

2. Validácia analytických metód sa vykonáva v súlade s požiadavkami stanovenými v usmernení k validácii analytických postupov: metodika ([6]). Úroveň vykonanej validácie analytických metód musí odrážať účel analýzy a fázu výrobného procesu účinnej látky.

3. O každej úprave validovanej analytickej metódy sa musia viesť úplné záznamy. Takéto záznamy musia obsahovať dôvod úpravy a príslušné údaje na overenie toho, či úprava poskytuje výsledky, ktoré sú rovnako presné a spoľahlivé ako zavedená metóda.

KAPITOLA XIII

KONTROLA ZMIEN

Článok 59

Všeobecné požiadavky na kontrolu zmien

1. Zavedie sa formálny systém kontroly zmien na vyhodnocovanie všetkých zmien, ktoré môžu ovplyvniť výrobu a kontrolu medziproduktu alebo účinnej látky.

([6]) Usmernenie Európskej agentúry pre lieky k validácii analytických postupov: metodika (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. V písomných postupoch sa opíše identifikácia, dokumentácia, príslušné preskúmanie a schválenie zmien surovín, špecifikácií, analytických metód, priestorov, podporných systémov, zariadení (vrátane počítačového hardvéru a softvéru), stupňov spracovania, materiálov na označovanie a obalových materiálov.

3. Všetky návrhy na zmeny týkajúce sa správnej výrobnej praxe vypracuje, preskúma a schváli príslušná organizačná jednotka a preskúma a schváli ich oddelenie kvality.

4. Vyhodnotí sa potenciálny vplyv navrhovaných zmien na kvalitu účinných látok alebo ich medziproduktov. Postup klasifikácie môže prispieť k určeniu úrovne testovania, validácie a dokumentácie potrebnej na odôvodnenie zmien validovaného procesu. Zmeny sa klasifikujú (napr. ako menšie alebo väčšie) v závislosti od povahy a rozsahu zmien a účinkov, ktoré tieto zmeny môžu mať na proces.

5. Vykoná sa vedecké posúdenie s cieľom určiť, ktoré dodatočné skúšky a validačné štúdie sú vhodné na odôvodnenie zmeny validovaného procesu.

6. Všetky dokumenty, ktorých sa zmeny týkajú, sa v prípade vykonania schválených zmien revidujú a aktualizujú.

7. Po vykonaní zmeny sa vykoná hodnotenie prvých šarží vyrobených alebo skúšaných v rámci zmeny.

8. Vyhodnotí sa možnosť, že kritické zmeny ovplyvnia stanovené dátumy opätovného skúšania alebo exspirácie. V prípade potreby sa vzorky účinných látok alebo ich medziproduktov vyrobených upraveným procesom zaradia do zrýchleného programu stability a pridajú sa do priebežného programu stability.

9. Výrobcovia veterinárnych liekov sú informovaní o zmenách zavedených postupov výroby a kontroly procesu, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu účinnej látky použitej vo veterinárnom lieku.

KAPITOLA XIV

ZAMIETNUTIE A OPÄTOVNÉ POUŽITIE MATERIÁLOV

Článok 60

Zamietnutie

Účinné látky a ich medziprodukty, ktoré nespĺňajú stanovené špecifikácie, sa ako také identifikujú a umiestnia do karantény. Konečná likvidácia zamietnutých materiálov sa zaznamená.

Článok 61

Opätovné spracovanie

1. Medziprodukt alebo účinnú látku vrátane tých, ktoré nevyhovujú normám alebo špecifikáciám, možno vrátiť do výrobného procesu a opätovne spracovať opakovaním kryštalizačného stupňa alebo iných vhodných stupňov chemickej či fyzikálnej manipulácie (napr. destiláciou, filtráciou, chromatografiou, mletím), ktoré sú súčasťou zavedeného výrobného procesu. Vždy keď sa takéto opätovné spracovanie používa pri väčšine šarží, musí byť toto opätovné spracovanie súčasťou štandardného výrobného procesu.

2. Zavedenie nezreagovaného materiálu späť do procesu a opakovanie chemickej reakcie sa považuje za opätovné spracovanie, pokiaľ nie je súčasťou zavedeného procesu. Takémuto opätovnému spracovaniu musí predchádzať dôkladné hodnotenie, aby sa zabezpečilo, že kvalita účinnej látky alebo jej medziproduktov nebude nepriaznivo ovplyvnená v dôsledku možnej tvorby vedľajších produktov a nadmerne zreagovaných materiálov.

Článok 62

Prepracovanie

1. Šarže, ktoré nevyhovujú zavedeným normám alebo špecifikáciám, sa nesmú prepracovať, pokiaľ sa nevyšetrili dôvody nezhody.

2. Šarže, ktoré boli prepracované, podliehajú príslušnému hodnoteniu, skúškam vrátane skúšok stability, ak sú opodstatnené, a dokumentácii s cieľom preukázať, že prepracovaný výrobok má rovnakú kvalitu ako výrobok vyrobený pôvodným procesom.

3. V prípade postupov prepracovania sa ako validačný prístup môže použiť súbežná validácia. V prípade, že sa prepracuje len jedna šarža, môže sa vypracovať písomná správa a šarža sa môže prepustiť, keď sa preukáže, že je prijateľná.

4. V postupoch sa stanoví porovnanie profilu nečistôt každej prepracovanej šarže so šaržami vyrobenými zavedeným procesom. Ak sú bežné analytické metódy nedostatočné na charakterizáciu prepracovanej šarže, použijú sa ďalšie metódy.

Článok 63

Opätovné získanie materiálov a rozpúšťadiel

1. Činidlá, medziprodukty alebo účinnú látku možno opätovne získavať (napr. z materského roztoku alebo z filtrátov) za predpokladu, že existujú schválené postupy opätovného získavania a takto získané materiály spĺňajú požadované špecifikácie.

2. Rozpúšťadlá sa môžu opätovne získavať a opätovne používať v tých istých procesoch alebo v rôznych procesoch za predpokladu, že postupy opätovného získavania sú kontrolované a monitorované, aby sa zabezpečilo, že rozpúšťadlá pred opätovným použitím alebo zmiešaním s inými schválenými materiálmi spĺňajú zavedené normy.

3. Čerstvé a opätovne získané rozpúšťadlá a činidlá sa môžu kombinovať za predpokladu, že sa primeranými skúškami preukázala ich vhodnosť na zamýšľané použitie.

4. Používanie opätovne získaných rozpúšťadiel, materských roztokov a iných opätovne získaných materiálov sa musí primerane zdokumentovať.

Článok 64

Vrátenie

1. Vrátené medziprodukty alebo účinné látky sa ako také jasne označia a umiestnia do karantény.

2. Ak podmienky, za ktorých boli vrátené medziprodukty alebo účinné látky skladované alebo prepravované pred ich vrátením alebo počas neho, alebo stav ich obalov vyvolávajú pochybnosti o ich kvalite, vrátené medziprodukty alebo účinné látky sa podľa potreby opätovne spracujú, prepracujú alebo zničia.

3. Záznamy o vrátených medziproduktoch alebo účinných látkach sa vedú v súlade s ustanoveniami článku 21 ods. 4 vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2021/1280 ([7]).

([7]) Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2021/1280 z 2. augusta 2021 o opatreniach týkajúcich sa správnej distribučnej praxe pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 (Ú. v. EÚ L 279, 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITOLA XV

SŤAŽNOSTI A STIAHNUTIE OD POUŽÍVATEĽA

Článok 65

Postupy výrobcov týkajúce sa sťažností a stiahnutia od používateľa

1. Zavedie sa systém, ktorým sa zabezpečí, aby sa všetky sťažnosti týkajúce sa kvality, či už prijaté ústne alebo písomne, zaznamenali a dôkladne vyšetrili a aby sa vykonali príslušné opatrenia vrátane prípadného stiahnutia účinnej látky od používateľa. Vypracujú sa prevádzkové postupy, v ktorých sa opíšu opatrenia, ktoré sa majú prijať po prijatí sťažnosti týkajúcej sa kvality.

2. Záznamy o sťažnostiach musia obsahovať tieto údaje:

a) meno alebo obchodný názov a trvalú adresu alebo adresu registrovaného miesta podnikania sťažovateľa;

b) meno, prípadne titul a kontaktné údaje osoby predkladajúcej sťažnosť;

c) povaha sťažnosti vrátane názvu a čísla šarže účinnej látky;

d) dátum doručenia sťažnosti;

e) prvé prijaté opatrenia vrátane dátumov a totožnosti osoby, ktorá ich vykonala;

f) všetky následné vykonané opatrenia;

g) odpoveď poskytnutá predkladateľovi sťažnosti, vrátane dátumu odpovede;

h) konečné rozhodnutie o šarži medziproduktu alebo účinnej látky.

3. Ak sa v šarži zistí kvalitatívny nedostatok alebo podozrenie naň, zváži sa, či je potrebné skontrolovať ďalšie šarže alebo prípadne iné produkty, aby sa zistilo, či sú tiež postihnuté. Šarže, ktoré môžu obsahovať časti chybnej dávky alebo zložiek, sa vyšetria.

4. Prioritou počas vyšetrovania je zabezpečiť prijatie vhodných opatrení na minimalizáciu rizík. Všetky prijaté rozhodnutia a opatrenia musia odrážať úroveň rizika a byť zdokumentované. Účinnosť vykonaných nápravných a preventívnych opatrení sa monitoruje.

5. Stanovia sa postupy na stiahnutie účinných látok od používateľa, ktoré zahŕňajú spôsob, akým sa má takéto stiahnutie začať, kto má byť v prípade stiahnutia od používateľa informovaný (vrátane príslušných orgánov) a ako sa má so stiahnutým materiálom zaobchádzať.

KAPITOLA XVI

EXTERNE ZABEZPEČOVANÉ ČINNOSTI

Článok 66

Požiadavky na externe zabezpečované činnosti

1. Externé zabezpečovanie činností súvisiacich s výrobou alebo kontrolou účinných látok sa uskutočňuje prostredníctvom písomnej zmluvy, v ktorej sa jasne vymedzujú povinnosti každej strany.

2. Zmluva sa vzťahuje na tieto ďalšie aspekty:

a) prijímateľ zákazky musí dodržiavať správnu výrobnú prax pre účinné látky;

b) prijímateľ zákazky umožní zadávateľovi zákazky audity v súvislosti s externe zabezpečovanými činnosťami;

c) všetky záznamy týkajúce sa externe zabezpečovaných činností sa musia uchovávať na mieste, kde sa činnosť vykonáva, a musia byť ľahko dostupné;

d) prijímateľ zákazky nesmie ďalej zadať žiadnu časť prác, ktorými bol poverený podľa zmluvy, bez písomného povolenia zadávateľa zákazky;

e) prijímateľ zákazky nesmie bez písomného povolenia zadávateľa zákazky vykonať zmeny v procese, zariadení, skúšobných metódach, špecifikáciách alebo iných zmluvných požiadavkách.

3. Všetky externe zadávané výrobné alebo kontrolné operácie musia byť v súlade so správnou výrobnou praxou pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch. Osobitná pozornosť sa venuje prevencii krížovej kontaminácie a zabezpečeniu vysledovateľnosti.

4. Zadávateľ zákazky vykonáva audit u prijímateľov zákazky s cieľom zabezpečiť súlad so správnou výrobnou praxou pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch, pokiaľ ide o konkrétne operácie vykonávané na zmluvných miestach.

KAPITOLA XVII

SUBJEKTY ZAPOJENÉ DO PREBAĽOVANIA A PREZNAČOVANIA

Článok 67

Vysledovateľnosť účinných látok a medziproduktov

Subjekty zapojené do prebaľovania alebo preznačovania účinných látok a ich medziproduktov zabezpečia úplnú vysledovateľnosť účinných látok a medziproduktov tým, že povedú záznamy v súlade s článkom 13 ods. 3 vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2021/1280 o správnej distribučnej praxi pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch.

Článok 68

Riadenie kvality

1. Prebaľovanie, preznačovanie a držanie účinných látok a ich medziproduktov sa vykonáva za primeraných kontrol správnej výroby, aby sa zabránilo zámene účinnej látky alebo medziproduktu a strate ich identity alebo čistoty.

2. Prebaľovanie sa vykonáva za vhodných podmienok prostredia, aby sa zabránilo kontaminácii a krížovej kontaminácii.

Článok 69

Štúdie stability

Vždy keď sa účinná látka alebo medziprodukt prebaľuje do iného typu obalu, než aký pôvodne použil výrobca účinnej látky alebo medziproduktu, vykonajú sa štúdie stability na odôvodnenie prideleného dátumu exspirácie alebo dátumu opätovného skúšania.

Článok 70

Prenos informácií

Subjekty zapojené do prebaľovania alebo preznačovania musia:

a) postúpiť príslušné informácie svojim zákazníkom a príslušným orgánom v súlade s ustanoveniami článku 19 vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2021/1280 o správnej distribučnej praxi pre účinné látky používané ako vstupné suroviny vo veterinárnych liekoch;

b) zabezpečiť súlad s článkom 47, pokiaľ ide o certifikáty o analýze.

KAPITOLA XVIII

OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA ÚČINNÉ LÁTKY VYROBENÉ KULTIVÁCIOU BUNIEK ALEBO FERMENTÁCIOU

Článok 71

Všeobecné

1. Táto kapitola sa vzťahuje na účinné látky alebo ich medziprodukty vyrobené kultiváciou buniek alebo fermentáciou pomocou prírodných organizmov alebo organizmov s rekombinovanou DNA.

2. Táto kapitola sa uplatňuje od okamihu, keď sa liekovka z bunkovej banky získa na použitie pri výrobe účinnej látky alebo jej medziproduktov.

3. V prípade účinných látok alebo medziproduktov vyrábaných kultiváciou buniek alebo fermentáciou môže byť potrebná kontrola biologickej záťaže, kontaminácie vírusmi a kontrola endotoxínov počas výroby, ako aj monitorovanie procesu v príslušných stupňoch výroby, a to v závislosti od zdroja, metódy prípravy a zamýšľaného použitia účinnej látky alebo jej medziproduktu.

4. Na minimalizáciu rizika kontaminácie sa použije vhodná kontrola zariadení a prostredia. Kritériá prijateľnosti kvality prostredia a frekvencia monitorovania závisia od kroku výroby a podmienok výroby (otvorené, uzavreté systémy alebo izolované systémy).

5. Pri kontrole procesov sa zohľadňujú:

a) prípadná údržba banky pracovných buniek;

b) správna inokulácia a expanzia kultúry;

c) kontrola kritických prevádzkových parametrov počas fermentácie alebo kultivácie buniek;

d) monitorovanie procesu rastu buniek, životaschopnosti (pri väčšine procesov kultivácie buniek) a produktivity, ak je to vhodné;

e) postupy zberu a purifikácie, ktorými sa odstraňujú bunky, úlomky buniek a zložky média a zároveň sa chránia účinné látky alebo ich medziprodukty pred kontamináciou (najmä mikrobiologickej povahy) a pred stratou kvality;

f) monitorovanie biologickej záťaže a prípadne hladiny endotoxínov v príslušných stupňoch výroby;

g) obavy týkajúce sa vírusovej bezpečnosti, ako je opísané v usmernení Q5A Medzinárodnej rady pre harmonizáciu technických požiadaviek na lieky na humánne použitie (ICH) ([8]), ak je to vhodné.

6. V prípade potreby sa preukáže odstránenie zložiek média, proteínov hostiteľských buniek, iných nečistôt súvisiacich s procesom, nečistôt súvisiacich s produktom alebo kontaminantov.

Článok 72

Údržba bunkovej banky a vedenie záznamov

1. Prístup do bunkových bánk majú len oprávnení pracovníci.

2. Bunkové banky sa udržiavajú v podmienkach skladovania určených na zachovanie životaschopnosti buniek a na zabránenie kontaminácii. Zohľadňuje sa medzinárodné usmernenie ICH Q5A.

3. Vedú sa záznamy o použití liekoviek z bunkových bánk a o podmienkach uchovávania.

4. V prípade potreby sa bunkové banky pravidelne monitorujú, aby sa určila ich vhodnosť na používanie.

([8]) Usmernenie ICH Q5A k hodnoteniu vírusovej bezpečnosti biotechnologických produktov odvodených z bunkových línií ľudského alebo živočíšneho pôvodu.

Článok 73

Kultivácia buniek alebo fermentácia

1. Ak je potrebné aseptické pridávanie bunkových substrátov, médií, pufrov a plynov, použijú sa podľa možnosti uzavreté alebo izolované systémy. Ak sa inokulácia počiatočnej nádoby alebo následné prenosy alebo pridávanie (médií, pufrov) vykonáva v otvorených nádobách, zavedú sa kontroly a postupy na minimalizáciu rizika kontaminácie.

2. Ak môže kvalitu účinnej látky ovplyvniť mikrobiálna kontaminácia, manipulácia s otvorenými nádobami sa vykonáva v biologicky bezpečnom priestore alebo v podobne kontrolovanom prostredí.

3. Pracovníci musia byť vhodne oblečení a pri manipulácii s kultúrami musia dodržiavať osobitné bezpečnostné opatrenia.

4. Kritické prevádzkové parametre (napr. teplota, pH, rýchlosť miešania, pridávanie plynov, tlak) sa monitorujú, aby sa zabezpečilo dodržiavanie zavedeného procesu. Monitoruje sa aj rast buniek, životaschopnosť (pri väčšine procesov kultivácie buniek) a prípadne produktivita. Kritické parametre sa v jednotlivých procesoch líšia a pri klasickej fermentácii sa určité parametre (napr. životaschopnosť buniek) nemusia monitorovať.

5. Zariadenie na kultiváciu buniek sa po použití vyčistí a sterilizuje. Fermentačné zariadenie sa podľa potreby vyčistí a dezinfikuje alebo sterilizuje.

6. Ak je to vhodné, kultivačné médiá sa pred použitím sterilizujú na ochranu kvality účinnej látky.

7. Zavedú sa vhodné postupy na odhaľovanie kontaminácie a určenie postupu riešenia, ktorý sa má prijať. Tieto postupy musia obsahovať pokyny, ako určiť vplyv kontaminácie na produkt, dekontaminovať zariadenie a uviesť ho do stavu, v ktorom sa môže použiť v nasledujúcich šaržiach. Cudzie organizmy pozorované počas fermentácie sa v relevantných prípadoch identifikujú a v prípade potreby sa posúdi vplyv ich prítomnosti na kvalitu produktu. Výsledky týchto posúdení sa zohľadnia pri nakladaní s vyrobeným materiálom.

8. O prípadoch kontaminácie sa vedú záznamy.

9. Používanie spoločného (viacproduktového) zariadenia sa zakladá na posúdení rizika a môže byť dôvodom na dodatočné skúšky po čistení medzi jednotlivými výrobnými kampaňami, aby sa predišlo riziku krížovej kontaminácie.

Článok 74

Zber, izolácia a purifikácia

1. Kroky zberu, či už na odstránenie buniek alebo bunkových zložiek, alebo na zber bunkových zložiek po rozpojení, sa vykonávajú v zariadeniach a priestoroch navrhnutých tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie.

2. Postupy zberu a purifikácie na odstránenie alebo inaktiváciu produkujúceho organizmu, úlomkov buniek a zložiek média (popri minimalizácii degradácie, kontaminácie a straty kvality) musia byť primerané, aby sa zabezpečilo, že sa medziprodukt alebo účinná látka budú opätovne získavať v stálej kvalite.

3. Všetky zariadenia sa po použití riadne vyčistia a prípadne dezinfikujú. Výroba viacerých po sebe nasledujúcich šarží bez čistenia sa môže použiť, pokiaľ nie je ohrozená kvalita medziproduktu alebo účinnej látky.

4. Ak sa používajú otvorené systémy, purifikácia sa vykonáva v takých podmienkach prostredia, ktoré sú vhodné na zabezpečenie kvality produktu.

5. Ak sa má zariadenie používať pre viacero produktov, môže byť vhodné zaviesť dodatočné kontroly, ako napríklad použitie špeciálnych chromatografických živíc alebo dodatočné skúšanie. Zavedenie týchto metód podlieha posúdeniu rizika.

Článok 75

Kroky na odstránenie a inaktiváciu vírusov

1. Kroky na odstránenie a inaktiváciu vírusov sa vykonávajú v rámci ich validovaných parametrov.

2. Na zabránenie potenciálnej kontaminácii vírusmi z krokov pred odstránením alebo inaktiváciou vírusov po kroky po týchto procesoch sa prijmú vhodné preventívne opatrenia. Otvorené spracovanie sa vykonáva v priestoroch, ktoré sú oddelené od ostatných spracovateľských činností a majú samostatnú vzduchotechnickú jednotku.

3. Na jednotlivé kroky purifikácie sa zvyčajne nepoužíva to isté zariadenie. V prípadoch, keď sa používa to isté zariadenie, sa zariadenie pred opätovným použitím vhodne vyčistí a dezinfikuje.

4. Na zabránenie možnému prenosu vírusu (napr. prostredníctvom zariadenia alebo prostredím) z predchádzajúcich stupňov procesu sa prijmú vhodné preventívne opatrenia.

KAPITOLA XIX

OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA ÚČINNÉ LÁTKY VO FORME PLYNU

Článok 76

Účinné látky vo forme plynu

1. Výroba účinných látok vo forme plynu prostredníctvom kontinuálneho procesu (napr. separáciou vzduchu) sa musí nepretržite monitorovať z hľadiska kvality. Výsledky tohto monitorovania sa uchovávajú tak, aby bolo možné vyhodnocovať trendy.

2. Preprava a dodávky kryogénneho a skvapalneného plynu a plnenie a označovanie bômb na plyn a mobilných kryogénnych nádob musia spĺňať požiadavky stanovené v oddieloch V.6.1 a V.6.2 prílohy III k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2025/2091 o správnej výrobnej praxi pre veterinárne lieky.

KAPITOLA XX

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Článok 77

Nadobudnutie účinnosti a uplatňovanie

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom nasledujúcim po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od 16. júla 2026.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 17. októbra 2025

Za Komisiu
predsedníčka
Ursula VON DER LEYEN

PRÍLOHA

Východiskový bod výroby účinných látok

Bod, v ktorom sa vstupná surovina účinnej látky zvyčajne zavádza do výrobného procesu, je uvedený v nasledujúcej tabuľke.

Typ výroby	Kroky výroby účinných látok				
Chemická výroba	výroba vstupnej suroviny účinnej látky	zavedenie vstupnej suroviny účinnej látky do procesu	výroba medziproduktov	izolácia a purifikácia	fyzické spracovanie a balenie
Účinná látka živočíšneho pôvodu	odber orgánu, tekutiny alebo tkaniva	rezanie, miešanie a/alebo prvotné spracovanie	zavedenie vstupnej suroviny účinnej látky do procesu	izolácia a purifikácia	fyzické spracovanie a balenie
Účinná látka extrahovaná z rastlín	zber rastlín	rezanie a úvodná extrakcia	zavedenie vstupnej suroviny účinnej látky do procesu	izolácia a purifikácia	fyzické spracovanie a balenie
Rastlinné extrakty používané ako účinná látka	zber rastlín	rezanie a úvodná extrakcia		ďalšia extrakcia	fyzické spracovanie a balenie
Účinná látka pozostávajúca z drvených alebo na prášok rozomletých rastlín	zber rastlín a/alebo pestovanie a zber	rezanie/drvenie			fyzické spracovanie a balenie
Biotechnológie: fermentácia/kultivácia buniek	vytvorenie banky materských buniek a banky pracovných buniek	údržba banky pracovných buniek	kultivácia buniek a/alebo fermentácia	izolácia a purifikácia	fyzické spracovanie a balenie
„Klasická“ fermentácia na výrobu účinnej látky	vytvorenie bunkovej banky	údržba bunkovej banky	zavedenie buniek do fermentácie	izolácia a purifikácia	fyzické spracovanie a balenie

Kroky výroby účinných látok, na ktoré sa vzťahuje toto nariadenie, sú označené sivou farbou.