2025/2154

27.10.2025

IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2025/2154

z dne 17. oktobra 2025

o določitvi dobre proizvodne prakse za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, v skladu z Uredbo (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. decembra 2018 o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in razveljavitvi Direktive 2001/82/ES ([1]) ter zlasti člena 93(2) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) V skladu z Uredbo (EU) 2019/6 se zdravila za uporabo v veterinarski medicini, proizvedena v Uniji, vključno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, namenjenimi za izvoz, in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, uvoženimi v Unijo, proizvajajo v skladu z dobro proizvodno prakso in kot vhodne snovi vsebujejo samo učinkovine, ki so bile proizvedene v skladu z dobro proizvodno prakso za učinkovine.

(2) Komisija mora sprejeti dobro proizvodno prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: učinkovine), ki se uporabljajo v Uniji. Dobre proizvodne prakse, ki se uporabljajo v Uniji, bi morale biti še naprej usklajene z ustreznimi mednarodnimi standardi.

(3) Proizvajalci učinkovin (v nadaljnjem besedilu: proizvajalci) bi morali zagotoviti skladnost z zahtevami dobre proizvodne prakse za učinkovine, ki se uporabljajo v Uniji. Da ne bi omejevali razvoja novih konceptov ali tehnologij, bi bilo treba proizvajalcem učinkovin dovoliti, da namesto pristopov iz te uredbe uporabljajo alternativne pristope le, če lahko dokažejo, da je z alternativnim pristopom mogoče izpolniti iste cilje ter da sta zagotovljeni kakovost in čistost učinkovin.

(4) Proizvodnja sterilnih učinkovin pomeni posebna tveganja, ki bi jih bilo treba obravnavati, da se zagotovi kakovost takih učinkovin. V ta namen bi bilo treba sterilizacijo in aseptično procesiranje sterilnih učinkovin izvajati v skladu z zahtevami iz Priloge I k Izvedbeni uredbi Komisije (EU) 2025/2091 ([2]) o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(5) Proizvodnja učinkovin biološkega izvora ima posebne značilnosti, ki bi jih bilo treba obravnavati, da se zagotovi kakovost takih učinkovin. V ta namen bi bilo treba ustrezno uporabljati zahteve iz Priloge II k Izvedbeni uredbi (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(6) Proizvodnja učinkovin rastlinskega izvora ima posebne značilnosti, ki bi jih bilo treba obravnavati, da se zagotovi kakovost takih učinkovin. V ta namen bi bilo treba ustrezno uporabljati zahteve iz Priloge III k Izvedbeni uredbi (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

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

([2]) Izvedbena uredba Komisije (EU) 2025/2091 z dne 17. oktobra 2025 o določitvi dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu z Uredbo (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Učinkovine, ki se uporabljajo v paraziticidnih veterinarskih zdravilih za ciljne vrste čebel, in učinkovine, ki se uporabljajo v ektoparaziticidnih veterinarskih zdravilih za zunanjo uporabo, se pogosto proizvajajo za uporabo v drugih vrstah izdelkov, količina, potrebna za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pa je premajhna, da bi bila ekonomsko vzdržna. Da bi se zagotovila razpoložljivost paraziticidnih veterinarskih zdravil za čebele in ektoparaziticidnih veterinarskih zdravil, se ta uredba ne bi smela uporabljati za proizvodnjo navedenih učinkovin. Vendar bi moral biti proces njihove proizvodnje ustrezen za zagotovitev kakovosti in čistosti učinkovin. Poleg tega bi bilo treba upoštevati specifikacije, ki jih določi proizvajalec zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(8) Kadar proces od pridobivanja ali izolacije učinkovine iz biološkega vira do proizvodnje končnega izdelka poteka neprekinjeno, tako kot na primer pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so sestavljena iz celic, virusnih cepiv ali fagov, za celoten proizvodni proces velja Izvedbena uredba (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se ta uredba zanje ne bi smela uporabljati.

(9) Kadar proces od proizvodnje plinaste učinkovine do proizvodnje končnega izdelka poteka neprekinjeno, za celoten proizvodni proces velja Izvedbena uredba (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se ta uredba zanje ne bi smela uporabljati.

(10) Proizvajalci bi morali med proizvodnjo zagotoviti istovetnost, celovitost, sledljivost in dosledno kakovost učinkovin. Za dosego tega cilja bi morali proizvajalci izvajati celovit sistem vodenja kakovosti.

(11) Proizvajalci bi morali s pregledi kakovosti izdelkov preverjati doslednost obstoječih procesov in ustreznost trenutnih specifikacij, odkrivati trende ter opredeliti izboljšave izdelkov in procesov. Kadar je ustrezno, bi morali rezultati takih pregledov privesti do izvajanja korektivnih ali preventivnih ukrepov.

(12) Za zagotovitev, da učinkovine izpolnjujejo zahtevane standarde kakovosti ter so v skladu s pogoji dovoljenja za promet in dobro proizvodno prakso, bi morali proizvajalci redno izvajati notranjo presojo.

(13) Za zagotovitev kakovosti učinkovin bi morali imeti proizvajalci zaposleno ustrezno število usposobljenega osebja z jasnimi odgovornostmi. Osebju bi bilo treba zagotoviti začetno in nadaljnje usposabljanje v zvezi z dodeljenimi nalogami.

(14) Med proizvodnim procesom bi bilo treba vseskozi vzdrževati ustrezne higienske standarde.

(15) Za zagotovitev kakovosti učinkovin bi morali imeti proizvajalci ustrezne prostore in opremo za proizvodnjo in nadzor učinkovin ter primerne prostore za skladiščenje snovi in izdelkov. Take prostore in opremo bi bilo treba ustrezno vzdrževati. Kvalifikacija in validacija prostorov in opreme, vključno s pomožnimi in drugimi sistemi, ki se uporabljajo med proizvodnjo učinkovin, bi morala biti določena kot osnovna zahteva dobre proizvodne prakse.

(16) Da bi zagotovili, da se zaradi uporabe računalniško podprtih sistemov ne poveča tveganje za kakovost učinkovin, bi bilo treba določiti nekatere zahteve za uporabo takih sistemov.

(17) Kot ključni sestavni del sistema vodenja kakovosti bi bilo treba vzpostaviti celovit dokumentacijski sistem. Z dokumentacijskim sistemom bi morali zagotoviti, da so določena ustrezna navodila in specifikacije, vključno z ustreznimi postopki nadzora in spremljanja, da se zagotovi kakovost učinkovin. Poleg tega bi bilo treba z dokumentacijskim sistemom zagotoviti, da se vse dejavnosti, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na kakovost učinkovin, ustrezno evidentirajo in da se celovitost podatkov ohrani v celotnem zadevnem obdobju hrambe.

(18) Določiti bi bilo treba zahteve glede ravnanja s snovmi in izdelki, kvalifikacije dobaviteljev, preprečevanja navzkrižne kontaminacije in postopki pakiranja.

(19) Za zagotovitev kakovosti učinkovine in njenih intermediatov bi bilo treba izvajati kontrole proizvodnje in medprocesne kontrole.

(20) Izvajati bi bilo treba postopke laboratorijske kontrole, s katerimi bi se zagotovilo, da se snovi ne sprostijo v uporabo in da se izdelki ne sprostijo v dobavo, dokler se ne preveri njihova kakovost. Laboratorijska kontrola bi morala kot taka zajemati vzorčenje, specifikacije in testiranje ter organizacijske ukrepe, dokumentacijo in postopke sprostitve.

(21) Pravilno vzorčenje je bistveno za zagotavljanje kakovosti proizvedenih izdelkov. Referenčne vzorce bi bilo treba hraniti kot evidenco serije učinkovine in za oceno v primeru preiskav kakovosti.

(22) Da bi zagotovili hitro prepoznavanje in odpravljanje težav s kakovostjo, bi morali proizvajalci vzpostaviti sistem za evidentiranje in preiskovanje domnevnih napak v kakovosti in pritožb glede kakovosti. Poleg tega bi bilo treba vzpostaviti postopke za obravnavo odpoklicev.

(23) Določiti bi bilo treba nekatere zahteve za zagotovitev, da zunanje izvajanje dejavnosti, povezanih s proizvodnjo in nadzorom učinkovin, ne poveča tveganj za kakovost učinkovin. Zunanje izvajanje bi moralo tako potekati v pisni obliki in jasno bi bilo treba razmejiti odgovornosti vsake strani.

(24) Posebno pozornost bi bilo treba nameniti proizvodnji nekaterih vrst učinkovin. Dodatne zahteve bi bilo treba upoštevati pri proizvodnji učinkovin ali njihovih intermediatov, proizvedenih s celično kulturo ali fermentacijo, in pri proizvodnji plinastih učinkovin. Zato je treba določiti nekatere prilagoditve zahtev dobre proizvodne prakse ali po potrebi dodatne zahteve za te izdelke.

(25) Čeprav zahteve dobre proizvodne prakse iz te uredbe ostajajo usklajene z veljavnimi zahtevami iz Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([3]), bi bilo treba pristojnim organom in zadevnim deležnikom dati čas, da se seznanijo z določbami te uredbe. Zato bi bilo treba njeno uporabo odložiti.

(26) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE I

SPLOŠNE DOLOČBE

Člen 1

Predmet urejanja in področje uporabe

1. Ta uredba določa zahteve dobre proizvodne prakse za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: učinkovine).

2. Ta uredba se uporablja za proizvodnjo sterilnih učinkovin samo do točke, tik preden učinkovina postane sterilna. Sterilizacija in aseptično procesiranje se izvajata v skladu z zahtevami iz Priloge I k Izvedbeni uredbi (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

([3]) Direktiva 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Pri proizvodnji bioloških učinkovin se upoštevajo dodatne zahteve iz Priloge II k Izvedbeni uredbi Komisije (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za učinkovine iz odstavka 7.

4. Za proizvodnjo učinkovin rastlinskega izvora veljajo dodatne zahteve iz Priloge III k Izvedbeni uredbi Komisije (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

5. Ta uredba, razen poglavja XVII, se uporablja za proizvajalce učinkovin, ki niso učinkovine iz odstavka 7 tega člena.

6. Poglavje XVII se uporablja za subjekte, vključene v ponovno pakiranje ali ponovno označevanje učinkovin, ki niso učinkovine iz odstavka 7 tega člena.

7. Ta uredba se ne uporablja za naslednje učinkovine:

(a) učinkovine, ki se uporabljajo v paraziticidnih veterinarskih zdravilih za ciljne vrste čebel;

(b) učinkovine, ki se uporabljajo v ektoparaziticidnih veterinarskih zdravilih za lokalno uporabo pri živalih;

(c) biološke učinkovine, kadar proces od pridobivanja ali izolacije učinkovine iz biološkega vira do proizvodnje končnega izdelka poteka neprekinjeno;

(d) pline, pri katerih poteka neprekinjena proizvodnja in ni mogoče vmesno skladiščenje plina med proizvodnjo učinkovine in proizvodnjo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

8. Poglavje VII se ne uporablja za proizvodnjo plinastih učinkovin z zračnim ločevanjem.

9. Člena 48 in 49 se ne uporabljata za proizvodnjo plinastih učinkovin za katere so bile začetne študije stabilnosti nadomeščene z bibliografskimi podatki.

10. Člen 50 se ne uporablja za proizvodnjo plinastih učinkovin, razen če je določeno drugače.

11. Izpolnjevanje zahtev iz te uredbe dokazuje skladnost z dobro proizvodno prakso, vendar lahko proizvajalec učinkovin (v nadaljnjem besedilu: proizvajalec) uporabi alternativne pristope k zahtevam iz te uredbe, kadar je ustrezno utemeljeno, da je z alternativnim pristopom mogoče izpolniti iste cilje ter da sta zagotovljeni kakovost in čistost učinkovine.

Člen 2

Opredelitve pojmov

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

(1) „podpisan“ pomeni evidenco posameznika, ki je izvedel določen ukrep ali pregled. Ta evidenca so lahko začetnice, lastnoročni podpis s celim imenom in priimkom ali napredni elektronski podpis, kot je opredeljen v členu 3(11) Uredbe (EU) št. 910/2014 Evropskega parlamenta in Sveta ([4]);

(2) „obvladovanje tveganj za kakovost“ pomeni sistematičen proces za oceno, nadzor, sporočanje in pregled tveganj za kakovost učinkovine, ki se uporablja proaktivno in retrospektivno;

(3) „intermediat“ pomeni snov, proizvedeno med fazami proizvodnje učinkovine, ki se dodatno molekularno spremeni ali prečisti, preden postane učinkovina;

([4]) Uredba (EU) št. 910/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. julija 2014 o elektronski identifikaciji in storitvah zaupanja za elektronske transakcije na notranjem trgu in o razveljavitvi Direktive 1999/93/ES (UL L 257, 28.8.2014, str. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

(4) „kvalifikacija“ pomeni postopek dokazovanja, da so subjekti, prostori, oprema, pomožni in drugi sistemi ali snovi primerni za predvideno nalogo in je z njimi mogoče zagotoviti pričakovane rezultate;

(5) „medprocesne kontrole“ pomenijo preglede, ki se izvajajo med proizvodnjo za spremljanje in po potrebi prilagoditev procesa, da se zagotovi skladnost intermediata ali učinkovine z zahtevanimi specifikacijami;

(6) „validacija“ pomeni proces dokazovanja, da sta metoda ali proces primerna za predvideno uporabo;

(7) „serija“ pomeni določeno količino snovi ali izdelka, ki so podvrženi istim procesom, tako da se lahko pričakuje, da bodo homogeni. Pri neprekinjeni proizvodnji serija ustreza opredeljenemu delu proizvodnje, za katerega je značilna predvidena homogenost;

(8) „surovina“ pomeni vhodne snovi, reagente in topila, ki so namenjeni za uporabo v proizvodnji intermediatov ali učinkovin;

(9) „območje“ pomeni prostor. Poseben sklop prostorov v stavbi, povezan s proizvodnjo enega ali več izdelkov, ki imajo skupno enoto za obdelavo zraka, se šteje za eno samo območje;

(10) „navzkrižna kontaminacija“ pomeni kontaminacijo snovi ali izdelka z drugo snovjo ali izdelkom;

(11) „karantena“ pomeni fizično ali drugo učinkovito izolacijo snovi, intermediatov ali učinkovin med čakanjem na odločitev o njihovi sprostitvi ali zavrnitvi;

(12) „ponovno procesiranje“ pomeni vnos intermediata ali učinkovine, vključno s tistim oziroma tisto, ki ni v skladu s standardi ali specifikacijami, nazaj v proizvodni proces in ponovitev faze kristalizacije ali drugih ustreznih kemičnih ali fizikalnih manipulacij, ki so del uveljavljenega proizvodnega procesa; izključuje nadaljevanje procesne faze, potem ko se je pri preskušanju medprocesne kontrole pokazalo, da je faza nepopolna;

(13) „kampanjska proizvodnja“ pomeni proizvodnjo niza serij istega izdelka v zaporedju v določenem obdobju, ki ji sledi strogo upoštevanje vnaprej določenih nadzornih ukrepov pred prenosom na drug izdelek. Uporaba iste opreme za različne izdelke je pri kampanjski proizvodnji mogoča pod pogojem, da se uporabljajo ustrezni nadzorni ukrepi;

(14) „nepakiran izdelek“ pomeni vsak izdelek, ki je prešel vse faze procesiranja do končnega pakiranja, vendar ne vključno s končnim pakiranjem;

(15) „mešanje“ pomeni proces združevanja snovi, ki ustrezajo isti specifikaciji, za proizvodnjo homogenega intermediata ali učinkovine;

(16) „primarni referenčni standard“ pomeni snov, za katero je bilo z obsežnim nizom analiznih preskušanj dokazano, da je pristen material visoke čistosti, in ki je pridobljena iz uradno priznanega vira ali pripravljena z neodvisno sintezo ali pridobljena iz obstoječega proizvodnega materiala visoke čistosti ali pripravljena z nadaljnjim prečiščevanjem obstoječega proizvodnega materiala;

(17) „sekundarni referenčni standard“ pomeni snov določene kakovosti in čistosti, kot je razvidno iz primerjave s primarnim referenčnim standardom, ki se uporablja kot referenčni standard za rutinsko laboratorijsko analizo;

(18) „referenčni vzorec“ pomeni vzorec serije snovi, uporabljenih pri proizvodnji učinkovin, uporabljenih kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se med rokom uporabnosti zadevne serije shrani za analizo, če je to potrebno;

(19) „ponovna obdelava“ pomeni, da gre intermediat ali učinkovina, ki ni v skladu s standardi ali specifikacijami, skozi eno ali več procesnih faz, ki se razlikujejo od uveljavljenega proizvodnega procesa, da se pridobi intermediat ali učinkovina sprejemljive kakovosti;

(20) „matična lužnica“ pomeni preostalo tekočino, ki ostane po kristalizaciji ali izolaciji;

(21) „klasična fermentacija“ se nanaša na procese, pri katerih se za proizvodnjo učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi, uporabljajo mikroorganizmi, ki obstajajo v naravi ali so spremenjeni s konvencionalnimi metodami, kot sta obsevanje ali kemična mutageneza.

Člen 3

Izhodiščna točka za proizvodnjo učinkovin

1. Izhodiščna točka, na kateri se začne proizvodnja učinkovine, se določi v skladu s prilogo k tej uredbi. Razlogi za izvedeni pristop se dokumentirajo.

2. Od točke, določene v skladu z odstavkom 1, se uporabljajo zahteve iz te uredbe.

POGLAVJE II

SISTEM VODENJA KAKOVOSTI

Člen 4

Sprejetje sistema vodenja kakovosti

1. Proizvajalci morajo imeti vzpostavljen celovit sistem vodenja kakovosti, namenjen zagotavljanju kakovosti učinkovin.

2. Skladnost z dobro proizvodno prakso in po potrebi pogoji dovoljenja za promet je bistveni del sistema vodenja kakovosti.

Člen 5

Zahteve sistema vodenja kakovosti

1. Zasnova sistema vodenja kakovosti mora temeljiti na naslednjih načelih obvladovanja tveganja:

(a) ocena tveganja za kakovost temelji na znanstvenih spoznanjih in izkušnjah s procesom ter je v bistvu povezana z varstvom uporabnika in varnostjo zdravljenih živali;

(b) raven prizadevanj, formalnosti in dokumentiranja procesa obvladovanja tveganj za kakovost je sorazmerna s stopnjo tveganja.

2. Proizvajalec dokumentira sistem vodenja kakovosti in spremlja njegovo učinkovitost.

3. Sistem vodenja kakovosti določa:

(a) organizacijsko strukturo proizvajalca;

(b) postopke, procese ter vire in dejavnosti, potrebne za zagotavljanje kakovosti in čistosti učinkovine;

(c) osebe, pooblaščene za sproščanje učinkovin in njihovih intermediatov.

4. Sistem vodenja kakovosti zagotavlja:

(a) ustrezno število osebja s potrebnimi kvalifikacijami in opravljenim ustreznim usposabljanjem ter jasno razdelitvijo odgovornosti, vključno z vodstvenimi odgovornostmi;

(b) da je vzpostavljena enota za kakovost, ki je neodvisna od proizvodnje ter izpolnjuje odgovornosti za zagotavljanje in nadzor kakovosti;

(c) da so prostori in oprema primerni za predvideno uporabo in ustrezno vzdrževani;

(d) da so vse dejavnosti, povezane s kakovostjo, evidentirane v času, ko se izvajajo, in da je v evidencah identificirana oseba, ki vnese podatke;

(e) da obstaja ustrezen dokumentacijski sistem, s katerim se zagotavlja, da so določene ustrezne specifikacije za snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine in njenih intermediatov, da so postopki proizvodnje in nadzora kakovosti jasno opredeljeni ter da se vodijo ustrezne evidence;

(f) da se proizvodni proces sistematično pregleduje za zagotovitev, da je mogoče z njimi vedno pridobiti izdelek zahtevane kakovosti v skladu z ustreznimi specifikacijami;

(g) da se izvajajo ustrezne kontrole, vključno z medprocesnimi kontrolami in validacijami;

(h) da se rezultati spremljanja izdelka in procesa upoštevajo v okviru sprostitve serij in pri preiskavi odstopanj;

(i) da se ugotovijo napake v kakovosti, odstopanja in druge težave ali neobičajni dogodki, ki lahko vplivajo na kakovost učinkovine, raziščejo vzroki ter sprejmejo ustrezni korektivni in/ali preventivni ukrepi;

(j) da se vzpostavi ureditev za predvideno oceno načrtovanih sprememb in njihovo odobritev pred njihovo izvedbo, pri čemer se upoštevajo veljavne regulativne zahteve, ter za oceno izvedenih sprememb (nadzor sprememb);

(k) da se snovi ne sprostijo ali uporabijo, dokler enota za kakovost ne oceni, da so zadovoljive, razen če so vzpostavljeni ustrezni sistemi, ki omogočajo tako uporabo;

(l) da so vzpostavljeni postopki za pravočasno obveščanje vodstva o regulativnih inšpekcijskih pregledih, resnih pomanjkljivostih dobre proizvodne prakse, napakah izdelkov in s tem povezanih ukrepih;

(m) da obstaja postopek notranje presoje in/ali presoje kakovosti, s katerim se redno ocenjuje učinkovitost sistema vodenja kakovosti.

Člen 6

Odgovornosti enote za kakovost

1. Enota za kakovost je odgovorna za zagotavljanje in nadzor kakovosti.

2. Odgovornosti enote za kakovost med drugim vključujejo naslednje elemente:

(a) sproščanje ali zavrnitev učinkovin in njihovih intermediatov;

(b) vzpostavitev sistema za sprostitev ali zavrnitev surovin, intermediatov, materialov za pakiranje in označevanje;

(c) pregled evidenc o proizvodnih serijah in laboratorijskih kontrolah glede kritičnih procesnih parametrov pred sprostitvijo učinkovine;

(d) odobritev:

  (i) specifikacij in glavnih navodil za proizvodnjo;

  (ii) postopkov, ki vplivajo na kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov;

  (iii) pogodbenih proizvajalcev intermediatov in učinkovin;

  (iv) sprememb, ki lahko vplivajo na kakovost učinkovine ali njenih intermediatov;

(e) pregled in odobritev vseh ustreznih dokumentov, povezanih s kakovostjo;

(f) zagotavljanje, da:

  (i) se kritična odstopanja raziščejo in odpravijo;

  (ii) se izvajajo notranje presoje in/ali notranje revizije;

  (iii) se pritožbe, povezane s kakovostjo, raziščejo in rešujejo;

  (iv) se za vzdrževanje in umerjanje kritične opreme uporabljajo učinkoviti sistemi;

(v) se snovi ustrezno testirajo in se o rezultatih poroča;

(vi) so na voljo podatki o stabilnosti v podporo ponovnemu testiranju učinkovin ali intermediatov, kadar je ustrezno;

(g) izvajanje pregledov kakovosti izdelkov iz člena 8.

3. Odgovornosti enote za kakovost morajo biti pisno dokumentirane in se ne smejo prenesti drugam.

Člen 7

Odgovornosti proizvodne enote

Odgovornosti za proizvodne dejavnosti se pisno dokumentirajo in vključujejo vsaj naslednje elemente:

— pripravo, pregled, odobritev in distribucijo navodil za proizvodnjo učinkovin ali njihovih intermediatov v skladu s pisnimi postopki,

— proizvodnjo učinkovin in po potrebi intermediatov v skladu s predhodno odobrenimi navodili,

— pregled vseh evidenc o proizvodnji serij in zagotovitev, da so dokončane in podpisane,

— poročanje o vseh odstopanjih pri proizvodnji in njihovo ocenjevanje, preiskovanje kritičnih odstopanj in evidentiranje zaključkov,

— čiščenje in po potrebi razkuževanje proizvodnih prostorov,

— izvajanje umerjanj in vodenje evidenc o teh umerjanjih,

— vzdrževanje prostorov in opreme ter vodenje evidenc o dejavnostih vzdrževanja,

— pregled in odobritev validacijskih protokolov in poročil,

— ocenjevanje predlaganih sprememb izdelka, procesa ali opreme,

— zagotavljanje kvalifikacije novih in spremenjenih objektov in opreme.

Člen 8

Pregledi kakovosti izdelkov

1. Pregledi kakovosti izdelkov se izvajajo in dokumentirajo vsako leto za vsako učinkovino, pri čemer se upoštevajo prejšnji pregledi, in vključujejo najmanj pregled naslednjih elementov:

(a) kritičnih medprocesnih kontrol in rezultatov testiranja kritičnih učinkovin;

(b) vseh serij, ki niso izpolnile določenih specifikacij;

(c) vseh kritičnih odstopanj ali neskladnosti in njihove preiskave;

(d) vseh sprememb proizvodnega procesa ali analiznih metod;

(e) rezultatov programa spremljanja stabilnosti;

(f) vseh vračil, pritožb in odpoklicev, povezanih s kakovostjo;

(g) ustreznosti korektivnih ukrepov.

2. Rezultati pregleda kakovosti izdelka se ovrednotijo in oceni se, ali so potrebni korektivni in/ali preventivni ukrepi. Razlogi za korektivne ukrepe se dokumentirajo, dogovorjeni korektivni ukrepi pa se izvedejo pravočasno in učinkovito.

Člen 9

Notranja presoja

1. Za spremljanje izvajanja ureditev v zvezi z osebjem, prostori, opremo, dokumentacijo, proizvodnjo, nadzorom kakovosti, sistemom vodenja kakovosti, sprostitvijo serij ter ureditvami za obravnavanje pritožb in odpoklicev v zvezi s kakovostjo se izvaja redna notranja presoja.

2. Z notranjo presojo se preveri ustreznost ureditev iz odstavka 1, s čimer se zagotovi, da učinkovine izpolnjujejo zahtevane standarde kakovosti in so v skladu z dobro proizvodno prakso.

3. Notranje presoje se evidentirajo. Poročila vključujejo ugotovitve in po potrebi predloge za korektivne ukrepe. Zabeležijo se tudi naknadno sprejeti ukrepi.

POGLAVJE III

OSEBJE

Člen 10

Splošne zahteve za osebje

1. Na vsakem mestu proizvodnje mora biti dovolj osebja s potrebnimi kvalifikacijami in praktičnimi izkušnjami v zvezi s predvidenimi postopki. Individualne odgovornosti osebja morajo biti jasno določene.

2. Svetovalci morajo imeti ustrezno izobrazbo, usposobljenost in izkušnje za svetovanje o temi, za katero so najeti. Vodi se evidenca o kvalifikacijah in vrsti storitve, ki jo zagotavljajo svetovalci.

Člen 11

Usposabljanje

1. Vse osebje prejme začetno in nadaljnje usposabljanje, ki je povezano z dodeljenimi nalogami. Usposabljanje o sistemu vodenja kakovosti in dobri proizvodni praksi se zagotovi osebju, ki svoje naloge opravlja v proizvodnih in skladiščnih prostorih ali kontrolnih laboratorijih. Osebje, ki dela na območjih, kjer obstaja nevarnost kontaminacije, kot so čista območja ali območja, kjer se ravna z zelo aktivnimi, strupenimi ali kužnimi snovmi ali snovmi, ki povzročajo preobčutljivost, prejme posebno usposabljanje. Usposabljanje vključuje tudi higienske programe iz člena 12.

2. Praktična učinkovitost usposabljanja se redno ocenjuje. Vodi se evidenca o usposabljanjih.

Člen 12

Higiena

1. Določijo se podrobni higienski programi, prilagojene različnim potrebam na mestu proizvodnje. Taki programi vključujejo postopke, ki se nanašajo na zdravje, higienske prakse in oblačila za osebje. Posebna pozornost se nameni higienskim ukrepom, potrebnim za proizvodnjo sterilnih in bioloških pripravkov. Higienske postopke strogo upošteva vsaka oseba, ki vstopa na proizvodna in kontrolna območja.

2. Osebe, ki so zbolele za nalezljivo boleznijo ali imajo odprte rane na izpostavljeni površini telesa, ne smejo biti vključene v dejavnosti, ki bi lahko ogrozile varnost ali kakovost učinkovin.

3. Vsaka oseba, ki vstopa v proizvodna območja, nosi zaščitna oblačila, primerna za postopke, ki se bodo izvajali, in jih po potrebi zamenja. Oblačila in njihova kakovost ustrezajo procesu in razredu delovnega območja. Nosijo se tako, da je izdelek zaščiten pred tveganjem kontaminacije.

4. Prepreči se neposreden stik med operaterjem in izpostavljenim izdelkom ter katerim koli delom opreme, ki pride v stik z izdelki.

5. Na proizvodnih in skladiščnih območjih je prepovedano jesti, piti, žvečiti, kaditi ali shranjevati hrano, pijačo ali tobačne izdelke.

POGLAVJE IV

PROSTORI

Člen 13

Splošne zahteve za prostore

1. Prostori, ki se uporabljajo za proizvodnjo učinkovin, morajo biti primerni za predvidene postopke. Prostori morajo biti zasnovani ali prilagojeni, opremljeni, upravljani, očiščeni in vzdrževani tako, da se čim bolj zmanjšajo možnosti za zunanjo kontaminacijo, navzkrižno kontaminacijo, tveganje napak in kakršne koli škodljive učinke na kakovost učinkovin.

2. Pretok snovi in osebja po prostorih mora biti zasnovan tako, da se prepreči zamenjava ali kontaminacija.

3. Za naslednje dejavnosti morajo biti vzpostavljena opredeljena območja ali kontrolni sistemi:

(a) prejem, identifikacija, vzorčenje in karantena vhodnih snovi do njihove sprostitve ali zavrnitve;

(b) proizvodne dejavnosti;

(c) laboratorijske dejavnosti;

(d) dejavnosti pakiranja in označevanja;

(e) karantena pred sprostitvijo ali zavrnitvijo učinkovin in njihovih intermediatov;

(f) vzorčenje učinkovin in njihovih intermediatov;

(g) shranjevanje sproščenih snovi;

(h) zadržanje zavrnjenih snovi pred nadaljnjo odstranitvijo (npr. vračilo, ponovno procesiranje ali uničenje).

4. Za osebje se zagotovijo ustrezni umivalni in toaletni prostori. Umivalni prostori se vzdržujejo v čistem stanju in so opremljeni s toplo in hladno vodo, milom ali detergentom ter sušilniki za roke ali brisačami za enkratno uporabo. Umivalni in toaletni prostori so ločeni od proizvodnih prostorov.

5. Po potrebi se zagotovijo ustrezni prostori za prhanje ali preoblačenje.

6. Laboratorijska območja in dejavnosti morajo biti na splošno ločeni od proizvodnih območij.

7. Z odstopanjem od odstavka 6 se lahko laboratorijska območja nahajajo na proizvodnih območjih, če sta izpolnjena naslednja pogoja:

(a) operacije proizvodnega procesa ne vplivajo negativno na točnost laboratorijskih meritev;

(b) laboratorij in njegove dejavnosti ne vplivajo negativno na proizvodni proces ali učinkovine ali njihove intermediate.

8. Vsi pomožni sistemi, ki vplivajo na kakovost izdelkov, morajo biti kvalificirani in se spremljajo (npr. para, plini, stisnjen zrak, ogrevanje, prezračevanje in hlajenje). Kadar so mejne vrednosti za te pomožne sisteme presežene, se sprejmejo ukrepi. Za te pomožne sisteme morajo biti na voljo risbe.

9. Po potrebi se zagotovijo ustrezni prezračevalni sistemi, sistemi za filtriranje zraka in odsesovalni sistemi. Navedeni sistemi so zasnovani in izdelani tako, da se čim bolj zmanjšajo tveganja kontaminacije in navzkrižne kontaminacije, ter vključujejo opremo za nadzor zračnega tlaka, mikroorganizmov, če je ustrezno, prahu, vlažnosti in temperature, kot je ustrezno glede na fazo proizvodnje. Posebna pozornost se nameni območjem, kjer so učinkovine izpostavljene okolju, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije in navzkrižne kontaminacije.

10. Če se zrak vrača na proizvodna območja, se sprejmejo ustrezni ukrepi za nadzor tveganja kontaminacije in navzkrižne kontaminacije.

11. Fiksni cevovodi se ustrezno označijo z identifikacijo posameznih vodov, dokumentacijo, računalniškimi nadzornimi sistemi ali drugimi sredstvi.

12. Odtoki morajo biti ustrezne velikosti in, kjer je primerno, opremljeni z zračno pregrado ali ustrezno napravo za preprečevanje povratnega toka.

13. Na vseh območjih mora biti zagotovljena ustrezna razsvetljava, da se olajša čiščenje, vzdrževanje in pravilno delovanje.

14. Odplake, odpadki in drugi ostanki v stavbah ter neposredni okolici se varno, pravočasno in higiensko odstranijo. Posode in cevi za odpadne snovi morajo biti jasno označene.

15. Za vsako mesto proizvodnje se pripravi glavni dosje lokacije, ki vsebuje splošen opis prostorov, dejavnosti, ki se izvajajo na mestu proizvodnje, in sistema kakovosti, ki se izvaja. Glavni dosje lokacije mora biti pripravljen v skladu s predlogo iz Priloge VI k Izvedbeni uredbi (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Člen 14

Voda

1. Voda, ki se uporablja v procesu proizvodnje učinkovin, mora biti primerna za predvideno uporabo.

2. Voda, ki se uporablja pri proizvodnji učinkovin, mora biti vsaj take kakovosti kot pitna voda, razen če je utemeljeno drugače.

3. Kadar kakovost pitne vode ni zadostna za zagotovitev kakovosti učinkovine in so potrebne strožje specifikacije kakovosti vode, se določijo ustrezne specifikacije za fizikalne, kemijske in mikrobiološke atribute, nesprejemljive organizme in endotoksine.

4. Kadar proizvajalec predela vodo, ki se uporablja pri proizvodnji učinkovin, da bi dosegel določeno kakovost, se proces, ki se uporablja za vodo, validira in spremlja, določijo pa se tudi mejne vrednosti ukrepanja, da se zagotovi kakovost vode.

5. Voda, uporabljena v končnih fazah izolacije in čiščenja pri proizvodnji nesterilne učinkovine, namenjene za proizvodnjo sterilnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se spremlja in nadzoruje glede skupnega števila mikrobov, nesprejemljivih organizmov in endotoksinov.

Člen 15

Obvladovanje območja

1. Če niso vzpostavljeni in vzdrževani validirani postopki inaktivacije in čiščenja, se v primeru infekcijskih snovi ali snovi z visoko farmakološko aktivnostjo ali toksičnostjo uporabljajo namenska proizvodna območja.

2. Vzpostavijo in izvajajo se ustrezni ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije, med drugim zaradi premikanja osebja ali snovi z enega območja na drugo.

3. Proizvodne dejavnosti (vključno s tehtanjem, drobljenjem ali pakiranjem) v zvezi z zelo strupenimi nefarmacevtskimi snovmi, kot so biocidi in fitofarmacevtska sredstva, se ne smejo izvajati v prostorih, ki se uporabljajo za proizvodnjo učinkovin.

4. Ravnanje z zelo strupenimi nefarmacevtskimi snovmi in njihovo shranjevanje se ločita od učinkovin.

5. Za določitev potrebe po proizvodnji več učinkovin in obsega, v katerem se proizvodna območja lahko uporabljajo za proizvodnjo več učinkovin, ter za zmanjšanje tveganja kontaminacije se uporablja celovit in učinkovit sistem kakovosti, ki vključuje ustrezen nadzor kakovosti in obvladovanje tveganj za kakovost.

Člen 16

Sanitacija in vzdrževanje

1. Vzpostavijo se pisni postopki za dodelitev odgovornosti za sanitacijo in opis časovnih razporedov čiščenja, metod, opreme in materialov, ki se uporabljajo pri čiščenju stavb in prostorov.

2. Vzpostavijo se pisni postopki za uporabo ustreznih rodenticidov, insekticidov, fungicidov, sredstev za zaplinjevanje, sredstev za čiščenje in razkuževanje, da se prepreči kontaminacija opreme, surovin, materialov za pakiranje ali označevanje, učinkovin ali njihovih intermediatov.

POGLAVJE V

OPREMA

Člen 17

Zasnova in sestava

1. Oprema za proizvodne postopke za učinkovine ali njihove intermediate izpolnjuje naslednje pogoje:

(a) biti mora ustrezno zasnovana in primerne velikosti ter pravilno nameščena in kvalificirana za predvideno uporabo;

(b) biti mora očiščena, po potrebi razkužena in vzdrževana;

(c) izdelana mora biti tako, da stične površine ne spreminjajo kakovosti izdelkov ter s tem ne povzročijo odstopanja od določenih specifikacij za učinkovino;

(d) uporabljati se mora znotraj kvalificiranega obratovalnega razpona.

2. Glavna oprema in stalno nameščene linije procesiranja, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovin ali njihovih intermediatov, morajo biti ustrezno označene.

3. Snovi, potrebne za delovanje opreme, ki se uporablja v proizvodnih postopkih, kot so maziva, grelne tekočine ali hladilna sredstva, ne smejo priti v stik z učinkovinami ali njihovimi intermediati. Odstopanja od te zahteve se ocenijo, da se preveri, ali ni škodljivih učinkov na primernost učinkovin ali njihovih intermediatov glede na njihov namen. Kadar je mogoče, se med delovanjem opreme, ki se uporablja v proizvodnih postopkih, uporabljajo maziva in olja, primerna za živila.

4. Kadar je ustrezno, se uporablja zaprta ali zamejena oprema. Kadar se uporablja odprta oprema ali se oprema odpira, se sprejmejo ustrezni previdnostni ukrepi za zmanjšanje tveganja kontaminacije.

5. Proizvajalec zagotovi, da se hranijo posodobljene risbe opreme, ki se uporablja v proizvodnih postopkih, in kritičnih objektov, kot so instrumenti in pomožni sistemi.

Člen 18

Vzdrževanje in čiščenje

1. Proizvajalci določijo:

(a) časovne razporede in postopke, vključno z dodelitvijo odgovornosti, za vzdrževanje opreme, ki se uporablja v proizvodnih postopkih;

(b) pisne postopke za čiščenje opreme in njeno naknadno sprostitev za uporabo pri proizvodnji učinkovin in njihovih intermediatov.

2. Postopki čiščenja morajo biti dovolj podrobni, da omogočajo čiščenje vsake vrste opreme na ponovljiv in učinkovit način, ter morajo vključevati opis naslednjega:

(a) dodelitve odgovornosti za čiščenje opreme;

(b) časovnih razporedov čiščenja, vključno s časovnimi razporedi sanitizacije, kadar je to ustrezno;

(c) metod in snovi, vključno z redčenjem čistilnih sredstev, ki se uporabljajo za čiščenje opreme;

(d) navodil za razstavljanje in ponovno sestavljanje vsakega kosa opreme, da se po potrebi zagotovi ustrezno čiščenje;

(e) navodil za odstranitev ali izbris identifikacije prejšnje serije;

(f) navodil za zaščito čiste opreme pred kontaminacijo pred uporabo;

(g) pregleda čistoče opreme neposredno pred uporabo, če je to izvedljivo;

(h) najdaljšega časa, ki lahko preteče od zaključka procesiranja do čiščenja opreme, kadar je ustrezno.

3. Oprema in pripomočki se očistijo, shranijo in, kadar je primerno, sanitizirajo ali sterilizirajo, da se prepreči kontaminacija ali prenos snovi, ki bi spremenila kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov ter s tem povzročila odstopanja od določenih specifikacij za učinkovine ali njihove intermediate.

4. Kadar je oprema namenjena neprekinjeni proizvodnji ali kampanjski proizvodnji zaporednih serij iste učinkovine ali njenega intermediata, se oprema čisti v ustreznih časovnih intervalih, da se prepreči kopičenje in prenos onesnaževal.

5. Oprema, ki ni namenjena neprekinjeni proizvodnji ali kampanjskih proizvodnji zaporednih serij iste učinkovine ali njenega intermediata, se v vmesnem času med proizvodnjo različnih snovi očisti, da se prepreči navzkrižna kontaminacija.

6. Opredelijo se merila sprejemljivosti za ostanke ter izbira postopkov čiščenja in čistilnih sredstev, razlogi za njihovo izbiro pa se dokumentirajo.

7. Oprema se označi glede na njeno vsebino in stanje čistoče.

Člen 19

Umerjanje

1. Proizvajalci zagotovijo, da so izpolnjene naslednje zahteve:

(a) oprema za nadzor, tehtanje, merjenje, spremljanje in testiranje, ki je ključna za zagotavljanje kakovosti učinkovin ali njihovih intermediatov, se umeri v skladu s pisnimi postopki in vzpostavljenim časovnim razporedom;

(b) umerjanje opreme se izvaja z uporabo standardov, ki zagotavljajo sledljivost do certificiranih standardov, če so na voljo;

(c) o umerjanju iz točke (b) se vodi evidenca;

(d) stanje umerjanja opreme, ki je ključna za kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov, je znano in preverljivo;

(e) instrumenti, ki ne izpolnjujejo meril za umerjanje, se ne uporabljajo.

2. Preučijo se odstopanja od certificiranih standardov za umerjanje kritične opreme, da se določi morebitni vpliv na kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov, proizvedenih z uporabo zadevne opreme od zadnjega uspešnega umerjanja.

Člen 20

Računalniško podprti sistemi

1. Računalniško podprti sistemi, povezani z dobrimi proizvodnimi praksami za učinkovine, se validirajo ob upoštevanju raznolikosti, kompleksnosti in kritičnosti računalniško podprtega sistema.

2. Iz kvalifikacije namestitve in obratovanja mora biti razvidno, da je računalniška strojna in programska oprema ustrezna za izvajanje dodeljenih nalog.

3. Za komercialno dostopno programsko opremo, ki je bila kvalificirana, se ne zahteva enaka raven testiranja kot za nekomercialno dostopno programsko opremo. Kadar obstoječi računalniško podprti sistem v času namestitve ni validiran, se izvede retrospektivna validacija, če je na voljo ustrezna dokumentacija.

4. Računalniško podprti sistemi morajo imeti kontrolne elemente, ki preprečujejo nepooblaščen dostop, spremembe podatkov in izpuste podatkov. Vse spremembe podatkov se evidentirajo in pregledajo v revizijski sledi.

5. Za obratovanje in vzdrževanje računalniško podprtih sistemov morajo biti na voljo pisni postopki.

6. Kadar se kritični podatki vnesejo ročno, mora drugi operater ali sistem sam dodatno preveriti točnost vnosa.

7. Incidenti, povezani z računalniško podprtimi sistemi, ki bi lahko vplivali na kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov ali na zanesljivost evidenc ali rezultatov testov, se evidentirajo in raziščejo.

8. Spremembe računalniško podprtega sistema se izvedejo v skladu s postopkom za nadzor sprememb ter se uradno odobrijo, dokumentirajo in testirajo, kjer je ustrezno. Vodi se evidenca vseh sprememb računalniško podprtega sistema, vključno s spremembami in izboljšavami strojne in programske opreme ter vseh drugih kritičnih komponent sistema. Ta evidenca dokazuje, da se računalniško podprti sistem vzdržuje v validiranem stanju.

9. Vzpostavljen mora biti nadomestni sistem, da se preprečijo okvare računalniško podprtega sistema ali napake, ki bi povzročile trajno izgubo evidenc.

10. Za vse računalniške sisteme mora biti zagotovljeno varstvo podatkov.

11. Poleg računalniško podprtega sistema se lahko podatki beležijo tudi na druge načine.

POGLAVJE VI

DOKUMENTACIJA

Člen 21

Dokumentacijski sistem

1. Vzpostavi in vzdržuje se dokumentacijski sistem, ki je primeren za doseganje ciljev sistema vodenja kakovosti.

2. Dokumentacijski sistem celovito zajema navodila in specifikacije v zvezi s proizvodnjo učinkovin in njihovih intermediatov ter drugo dokumentacijo, pomembno za sistem vodenja kakovosti, in zagotavlja, da se vodijo evidence o dejavnostih, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov. V dokumentacijskem sistemu se določi obdobje hrambe za vsak dokument ali evidenco.

3. Vse evidence o proizvodnji, nadzoru in distribuciji serije se hranijo vsaj eno leto po datumu izteka roka uporabnosti serije.

4. Z odstopanjem od odstavka 3 se evidence za učinkovine z datumi ponovnega testiranja hranijo vsaj tri leta po tem, ko je bila serija v celoti distribuirana.

5. Vsebina dokumentov mora biti nedvoumna in se sproti posodabljati.

6. Dokumentacija se lahko hrani v različnih oblikah, zahteve iz tega poglavja pa se uporabljajo ne glede na obliko. Kadar se uporabljajo elektronski, fotografski mediji, videoposnetki ali drugi sistemi za obdelavo podatkov, se zadevni sistemi najprej validirajo, da se zagotovi, da so primerni za ustrezno shranjevanje podatkov v zahtevanem obdobju shranjevanja.

7. Če se za hrambo specifikacij, navodil, postopkov ali evidenc uporabljajo tehnike zmanjševanja, kot so snemanje na mikrofilm ali elektronski zapisi, morajo biti na voljo ustrezna oprema za priklic in sredstva za izdelavo tiskanih kopij.

8. V obdobju hrambe morajo biti dokumenti in evidence na voljo v obratu, kjer so potekale dejavnosti, opisane v teh dokumentih in evidencah.

9. Elektronski podpisi na dokumentih in evidencah morajo biti overjeni in varni.

Člen 22

Specifikacije

1. Specifikacije se določijo in predpišejo za:

(a) surovine;

(b) intermediate;

(c) učinkovine in

(d) materiale za pakiranje ter označevanje.

2. Specifikacije se določijo za vse druge snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovin in njihovih intermediatov ter bi lahko odločilno vplivali na njihovo kakovost.

3. Za medprocesne kontrole se določijo in dokumentirajo merila sprejemljivosti.

Člen 23

Evidence o čiščenju, vzdrževanju in uporabi opreme

1. Vodi se evidenca o uporabi glavne opreme, njenem čiščenju, sanitizaciji, sterilizaciji in vzdrževanju. Ta evidenca vključuje:

(a) datum in, kjer je ustrezno, čas;

(b) izdelek in serijsko številko vsake serije, procesirane v opremi;

(c) osebo, ki je opravila čiščenje in vzdrževanje.

2. Posamezne evidence o opremi se ne zahtevajo za opremo, namenjeno proizvodnji samo ene učinkovine ali njenega intermediata, če serije sledijo v sledljivem zaporedju.

3. Evidenca o uporabi glavne opreme, njenem čiščenju, sanitizaciji ali sterilizaciji in vzdrževanju je lahko del evidence serije ali pa se vodi ločeno.

Člen 24

Evidence o surovinah, intermediatih ter materialih za pakiranje in označevanje za učinkovine

1. Vodijo se ustrezne evidence, ki omogočajo sledljivost celotne zgodovine serije.

2. Evidence o prejemu in procesiranju serije se vodijo za vsako dobavo materialov, ki se uporabljajo v proizvodnji, vključno s surovinami, intermediati ter materiali za pakiranje in označevanje. Te evidence vključujejo:

(a) ime proizvajalca dobavljenega materiala;

(b) identiteto in količino vsake pošiljke vsake serije surovin, intermediatov ali materialov za pakiranje in označevanje učinkovin;

(c) ime dobavitelja;

(d) identifikacijsko številko dobavitelja;

(e) identifikacijsko številko, dodeljeno ob prejemu, in datum prejema;

(f) rezultate vseh opravljenih preskusov ali preiskav in ugotovitve v zvezi s tem;

(g) evidence o sledenju uporabe materialov;

(h) dokumentacijo o pregledu in preverjanju materialov za pakiranje in označevanje učinkovin glede skladnosti z določenimi specifikacijami;

(i) končno odločitev glede zavrnjenih surovin, intermediatov ali materialov za pakiranje in označevanje učinkovin.

3. Glavne oznake se ohranijo za primerjavo z izdanimi oznakami.

Člen 25

Glavna navodila za proizvodnjo

1. Glavna navodila za proizvodnjo za vsako učinkovino in njen intermediat pripravi, datira in podpiše ena oseba ter jih neodvisno preveri, datira in podpiše oseba iz enote za kakovost.

2. Glavna navodila za proizvodnjo iz odstavka 1 vključujejo:

(a) ime učinkovine ali njenega intermediata, ki se proizvaja, in po potrebi referenčno oznako identifikacijskega dokumenta;

(b) popoln seznam surovin in intermediatov, označenih z imeni ali oznakami, ki so dovolj specifične za opredelitev kakršnih koli posebnih kakovostnih značilnosti;

(c) natančno navedbo količine ali razmerja vsake surovine ali intermediata, ki se bosta uporabila, vključno z mersko enoto. Kadar količina ni določena, se vključi izračun za vsako velikost serije ali stopnjo proizvodnje. Spremembe količin uporabljenih surovin ali intermediatov se vključijo, kadar so upravičene;

(d) kraj proizvodnje in glavno proizvodno opremo;

(e) podrobna navodila za proizvodnjo, vključno z:

— zaporedji, ki jih je treba upoštevati,

— razponi procesnih parametrov, ki jih je treba uporabiti,

— navodili za vzorčenje in medprocesnimi kontrolami z njihovimi merili sprejemljivosti, kadar je ustrezno,

— roki za dokončanje posameznih procesnih faz in celotnega procesa, kadar je ustrezno,

— pričakovanimi razponi izkoristka v ustreznih procesnih fazah ali času,

— po potrebi posebnimi opombami in previdnostnimi ukrepi, ki jih je treba upoštevati, ali navzkrižnimi sklici nanje,

— navodili za shranjevanje učinkovine ali njenega intermediata, da se zagotovi primernost za uporabo, vključno z materiali za pakiranje in označevanje ter posebnimi pogoji shranjevanja z roki, kadar je ustrezno.

Člen 26

Evidence o proizvodnji in kontroli serij

1. Za vsako učinkovino in njen intermediat se pripravijo evidence o proizvodnji serij. Te evidence o proizvodnji serij:

(a) za vsako serijo vključujejo vse informacije iz odstavka 2;

(b) se pred izdajo evidence pregledajo, da se zagotovi, da je to prava različica in čitljiva natančna reprodukcija ustreznega glavnega navodila za proizvodnjo;

(c) vključujejo sklicevanje na glavna navodila za proizvodnjo, ki se uporabljajo, če se evidenca o proizvodnji serij pripravi iz ločenega dela glavnega navodila za proizvodnjo;

(d) se oštevilčijo z edinstveno serijsko ali identifikacijsko številko ter datirajo in podpišejo ob izdaji. Pri neprekinjeni proizvodnji se lahko koda proizvoda skupaj z datumom in časom uporablja kot edinstvena oznaka, dokler se ne dodeli končna številka.

2. Evidence o proizvodnji in kontroli serij vključujejo:

(a) datume in, kjer je ustrezno, čase proizvodnje in kontrole;

(b) identifikacijo glavne opreme (npr. reaktorjev, sušilnikov, drobilnikov itd.), ki se uporablja;

(c) posebno identifikacijo vsake serije, vključno s težo, merami in številkami serij surovin, intermediatov ali katerih koli ponovno procesiranih materialov, uporabljenih med proizvodnjo;

(d) rezultate, zabeležene za kritične procesne parametre;

(e) opravljena vzorčenja;

(f) podpise oseb, ki izvajajo in neposredno nadzorujejo ali preverjajo vsak ključni korak v postopku;

(g) rezultate medprocesnih in laboratorijskih testov;

(h) izkoristek v ustreznih fazah ali času;

(i) opis pakiranja in označevanja učinkovine ali njenega intermediata;

(j) reprezentativno oznako učinkovine ali njenega intermediata, če je na voljo na trgu;

(k) kakršno koli odstopanje od postopkov in navodil ali kakršen koli nenavaden pojav, ki bi lahko vplival na proizvodnjo ali testiranje učinkovine, njeno oceno, izvedeno preiskavo (če je ustrezno) ali sklicevanje na navedeno preiskavo, če se hrani ločeno;

(l) rezultate preskušanja sproščanja.

3. Vzpostavijo in upoštevajo se pisni postopki za preiskovanje kritičnih odstopanj od postopkov in navodil ali kakršnega koli neobičajnega pojava, ki bi lahko vplival na proizvodnjo ali testiranje učinkovine ali na to, da serija učinkovine ali njenega intermediata ne izpolnjuje specifikacij. Preiskava se razširi na druge serije, ki so bile morda povezane s tem odstopanjem ali napako.

Člen 27

Laboratorijske kontrolne evidence

1. Za vsako učinkovino se pripravijo laboratorijske kontrolne evidence. Navedene laboratorijske kontrolne evidence vključujejo vse podatke, pridobljene v okviru vseh testov, izvedenih za zagotovitev skladnosti z določenimi specifikacijami in standardi, vključno s preiskavami in preskusi, ter zlasti naslednje vidike:

(a) opis vzorcev, prejetih za testiranje, vključno z imenom ali virom snovi, številko serije ali drugo razpoznavno kodo, datumom vzorčenja in, kadar je ustrezno, količino in datumom prejema vzorca za testiranje;

(b) opis ali sklicevanje na vsako uporabljeno testno metodo;

(c) izjavo o teži ali meri vzorca, uporabljenega za vsak test, kot je opisano v metodi; podatke o pripravi in testiranju referenčnih standardov, reagentov in standardnih raztopin ali sklicevanje nanju;

(d) popolno evidenco vseh neobdelanih podatkov, pridobljenih med vsakim testom, poleg grafov, diagramov in spektrov iz laboratorijskih instrumentov, ki so ustrezno označeni za prikaz specifične testirane snovi in serije;

(e) evidenco vseh izračunov, opravljenih v zvezi s testom, vključno na primer z merskimi enotami, pretvorbenimi faktorji in faktorji ekvivalentnosti;

(f) izjavo o rezultatih testov in njihovi primerjavi z uveljavljenimi merili sprejemljivosti;

(g) podpis osebe, ki je opravila posamezen test, in datume, ko so bili testi opravljeni;

(h) datum in podpis druge osebe, ki dokazuje, da so bile prvotne evidence pregledane glede točnosti, popolnosti in skladnosti z uveljavljenimi standardi.

2. Laboratorijske kontrolne evidence vključujejo tudi popolne evidence o:

(a) vseh spremembah uveljavljene analizne metode;

(b) periodičnem umerjanju laboratorijskih instrumentov, aparatur, merilnikov in naprav za evidentiranje;

(c) vseh testih stabilnosti, opravljenih na učinkovinah;

(d) preiskavah neskladnosti s specifikacijami.

Člen 28

Pregled evidenc o proizvodnji serij in laboratorijskih kontrolnih evidenc

1. Za pregled in odobritev evidenc o proizvodnji serij iz člena 26 in laboratorijskih kontrolnih evidenc iz člena 27 se vzpostavijo in upoštevajo pisni postopki, da se pred sprostitvijo serije zagotovi skladnost učinkovine ali njenega intermediata z določenimi specifikacijami.

2. Evidence o proizvodnji in laboratorijske kontrolne evidence nekritičnih procesnih faz lahko pregleda usposobljeno proizvodno osebje ali druge enote v skladu s postopki, ki jih odobri enota za kakovost.

3. Vsa poročila o odstopanjih, preiskavah in neskladnosti s specifikacijami se pregledajo v okviru pregleda evidenc serij, preden se serija sprosti.

4. Enota za kakovost lahko odgovornost in pooblastilo za sprostitev intermediatov prenese na proizvodno enoto, razen za intermediate, ki so odpremljeni zunaj nadzora proizvajalca.

POGLAVJE VII

UPRAVLJANJE SNOVI

Člen 29

Ravnanje s snovmi

1. Ravnanje s snovmi, vključno z vidiki, povezanimi s prejemom, identifikacijo, karanteno, shranjevanjem, rokovanjem, vzorčenjem, preskušanjem in odobritvijo ali zavrnitvijo, se izvaja v skladu s pisnimi postopki ali navodili in se po potrebi evidentira.

2. Dobavitelje snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine, odobri enota za kakovost, potem ko preveri njihovo ustreznost. V primeru kritičnih snovi se zahteva kvalifikacija dobaviteljev. Raven nadzora mora biti sorazmerna s tveganji, ki jih predstavljajo posamezne snovi.

3. Vse snovi se nabavijo v skladu z ustrezno specifikacijo.

4. Kadar dobavitelj kritične snovi ni proizvajalec te snovi, mora proizvajalec intermediata ali učinkovine poznati ime in naslov tega proizvajalca.

5. Spremembe vira dobave kritičnih surovin se obravnavajo v skladu s poglavjem XIII.

Člen 30

Prejem in karantena za vhodne snovi

1. Po prejemu se vsak vsebnik ali skupina vsebnikov s snovmi vizualno pregleda, da se ugotovi pravilno označevanje, vključno s korelacijo med imenom, ki ga uporablja dobavitelj, in imenom, ki ga uporablja proizvajalec, če se razlikujeta.

2. Preučijo se poškodbe vsebnikov in vse druge težave (npr. dokazi o nedovoljenem odpiranju pečatov ali dokazi o poseganju v celovitost pakiranja), ki bi lahko škodljivo vplivale na kakovost snovi.

3. Vhodne snovi se takoj po prejemu fizično ali administrativno spravijo v karanteno, dokler odgovorna oseba po preverjanju skladnosti z ustreznimi specifikacijami ne odobri njihove sprostitve.

4. Preden se vhodne snovi zmešajo z obstoječimi zalogami (npr. topila ali zaloge v silosih), se identificirajo kot ustrezne, po potrebi testirajo in nato sprostijo. Na voljo morajo biti postopki za preprečevanje napačnega dodajanja snovi v obstoječo zalogo.

5. Pri dobavah v nepakirani obliki v nenamenskih cisternah je treba zagotoviti, da ni navzkrižne kontaminacije iz cisterne. Tako zagotovilo se lahko poda z enim ali več od naslednjih elementov:

— potrdilo o čiščenju,

— testiranje za sledi nečistoč,

— revizija dobavitelja.

6. Veliki vsebniki za shranjevanje, pripadajoči razdelilniki ter cevi za polnjenje in praznjenje morajo biti ustrezno označeni.

7. Vsakemu vsebniku ali skupini vsebnikov z vhodnimi snovmi se dodeli razpoznavna oznaka, serijska številka ali številka potrdila o prejemu, s katero se označi ta vsebnik oziroma skupina. Ta številka se uporabi pri evidentiranju razpolaganja z vsako serijo.

8. Vzpostavljen mora biti sistem za ugotavljanje stanja vsake serije med prejemom in karanteno.

Člen 31

Testiranje vhodnih snovi

1. Izvede se vsaj en test za preverjanje identitete vsake serije vhodnih snovi. Namesto izvajanja testov se lahko uporabi dobaviteljevo potrdilo o analizi, če ima proizvajalec vzpostavljen sistem za ocenjevanje dobaviteljev.

2. Odobritev dobavitelja vključuje oceno, ki zagotavlja ustrezne dokaze (npr. zgodovino skladnosti), da proizvajalec dosledno dobavlja material, ki izpolnjuje ustrezne specifikacije.

3. Pred zmanjšanjem internega preskušanja te snovi se opravi popolna analiza vsaj treh serij vhodne snovi. Ta popolna analiza se izvaja v ustreznih časovnih intervalih in se primerja z dobaviteljevimi potrdili o analizi.

4. Zanesljivost potrdil o analizi se preverja v rednih časovnih intervalih.

5. Z odstopanjem od odstavka 1 procesnih pripomočkov, nevarnih ali zelo strupenih surovin, drugih posebnih snovi ali snovi, prenesenih v drugo enoto pod nadzorom proizvajalca, ni treba testirati, če se pridobi dobaviteljevo potrdilo o analizi, ki dokazuje, da navedeni materiali ustrezajo določenim specifikacijam. Vizualni pregled vsebnikov in oznak ter evidentiranje serijskih številk prispevata k ugotavljanju identitete navedenih snovi. Neizvedba preskusov teh snovi na kraju samem mora biti utemeljena in dokumentirana.

Člen 32

Vzorčenje vhodnih snovi

1. Osebje, zadolženo za odvzem vzorcev, se usposobi glede tehnike in opreme za vzorčenje, tveganj navzkrižne kontaminacije, varnostnih ukrepov v zvezi z nestabilnimi ali sterilnimi snovmi, potrebe po evidentiranju vseh nepričakovanih ali neobičajnih okoliščin ter drugih vidikov, pomembnih za izvajanje postopkov vzorčenja.

2. Vzorci morajo biti reprezentativni za serijo snovi, iz katerih so odvzeti. Odvzem vzorca se opravi v skladu s pisnimi postopki, v katerih je opisano vsaj naslednje:

(a) število vsebnikov za vzorčenje;

(b) kateri del vsebnika vzorčiti;

(c) količina vzorca, ki se odvzame iz vsakega vsebnika.

3. Število vsebnikov za vzorčenje in velikost vzorca temeljita na načrtu vzorčenja, v katerem se upošteva naslednje:

(a) kritičnost vhodne snovi,

(b) variabilnost snovi;

(c) zgodovina skladnosti dobavitelja;

(d) količina vzorca, potrebna za analizo.

4. Vzorčenje se izvaja na določenih mestih in po postopkih, zasnovanih za preprečevanje kontaminacije vzorčene snovi in drugih snovi.

5. Vsebniki, iz katerih se zbirajo vzorci, se previdno odprejo in nato ponovno zaprejo. Označeni morajo biti tako, da je razvidno, da je bil odvzet vzorec.

6. Vsebniki za vzorce morajo biti opremljeni z oznako, na kateri so navedeni vsebina, številka serije, datum vzorčenja in vsebniki, iz katerih so bili vzorci odvzeti.

Člen 33

Ponovna ocena snovi

Vse snovi se po potrebi ponovno ocenijo, da se določi njihova primernost za uporabo (npr. po daljšem shranjevanju ali izpostavljenosti vročini ali vlažnosti).

POGLAVJE VIII

PROIZVODNE IN MEDPROCESNE KONTROLE

Člen 34

Proizvodne dejavnosti

1. Surovine za proizvodnjo učinkovin ali njihovih intermediatov se stehtajo ali izmerijo pod ustreznimi pogoji, ki ne vplivajo na njihovo primernost za uporabo.

2. Tehtnice in merilna oprema morajo imeti ustrezen obseg in natančnost, da se zagotovi točnost tehtanja.

3. Kadar koli se snov razdeli za poznejšo uporabo v proizvodnih postopkih, mora biti vsebnik, v katerega gre snov, ustrezen in označen tako, da so na voljo naslednje informacije:

(a) ime snovi ali oznaka predmeta;

(b) sprejemna ali kontrolna številka;

(c) teža ali mere snovi v novem vsebniku;

(d) datum ponovne ocene ali ponovnega testiranja, če je ustrezno.

4. Kritične dejavnosti, vključno s kritičnim tehtanjem, merjenjem ali razdeljevanjem, se preverijo ali se zanje izvede enakovreden nadzor. Pred uporabo proizvajalec zagotovi, da njegovo proizvodno osebje preveri, ali gre za snovi, ki so navedene v evidenci serije za predvideno učinkovino ali njen intermediat.

5. Dejanski izkoristki se primerjajo s pričakovanimi izkoristki v določenih fazah proizvodnega procesa. Pričakovani izkoristki z ustreznimi razponi se določijo na podlagi predhodnih laboratorijskih, pilotnih ali proizvodnih podatkov. Preučijo se odstopanja pri izkoristku, povezana s kritičnimi procesnimi fazami, da se določi njihov vpliv ali morebiten vpliv na posledično kakovost zadevnih serij.

6. Vsako odstopanje pri izkoristku se dokumentira in pojasni. Vsako kritično odstopanje se preuči.

7. Status procesiranja glavnih enot opreme se navede na posameznih enotah opreme ali z ustrezno dokumentacijo, računalniškimi kontrolnimi sistemi ali drugimi sredstvi.

8. Snovi, ki jih je treba ponovno procesirati ali ponovno obdelati, se ustrezno nadzorujejo, da se prepreči nepooblaščena uporaba.

Člen 35

Roki

Kadar so roki določeni v glavnih navodilih za proizvodnjo, jih je treba upoštevati, da se zagotovi kakovost učinkovin in njihovih intermediatov. Odstopanja od rokov se dokumentirajo in ocenijo.

Člen 36

Medprocesne kontrole in medprocesno vzorčenje

1. Vzpostaviti je treba pisne postopke za spremljanje napredka in nadzor izvajanja procesnih faz, ki povzročajo razlike v kakovosti učinkovin in njihovih intermediatov. Medprocesne kontrole in njihova merila sprejemljivosti se opredelijo na podlagi informacij, pridobljenih v fazi razvoja, ali preteklih podatkov.

2. Merila sprejemljivosti ter vrsta in obseg testiranja so lahko odvisni od:

(a) vrste intermediata ali učinkovine, ki se proizvaja;

(b) reakcije ali procesne faze, ki se izvaja;

(c) stopnje, do katere proces povzroča razlike v kakovosti učinkovine ali njenega intermediata.

3. V zgodnjih procesnih fazah so lahko ustrezne manj stroge medprocesne kontrole, v poznejših fazah (npr. v fazah izolacije in čiščenja) pa strožje.

4. Kritične medprocesne kontrole in spremljanje kritičnega procesa, vključno s kontrolnimi točkami in metodami, se navedejo v pisni obliki in jih odobri enota za kakovost.

5. Medprocesne kontrole lahko izvaja usposobljeno osebje proizvodnega oddelka. Postopek se lahko prilagodi brez predhodne odobritve enote za kakovost, kadar se te prilagoditve izvedejo v okviru določenih mejnih vrednosti, ki jih odobri enota za kakovost. Vsi preskusi in rezultati se v celoti dokumentirajo kot del evidence serije.

6. Pisni postopki opisujejo metode vzorčenja za medprocesne snovi, intermediate in učinkovine. Ti postopki so zasnovani tako, da se prepreči kontaminacija vzorčene snovi in drugih intermediatov ali učinkovin. Vzpostavijo se postopki za zagotovitev celovitosti vzorcev po odvzemu.

7. Pri neskladnostih s specifikacijami se izvedejo preiskave.

8. Z odstopanjem od odstavka 7 preiskave neskladnosti s specifikacijami niso potrebne za medprocesne teste, ki se izvajajo za namene spremljanja ali prilagajanja procesa.

Člen 37

Mešanje serij intermediatov ali učinkovin

1. Serij, ki niso skladne s specifikacijami, se ne sme mešati z drugimi serijami, da bi na ta način dosegli skladnost s specifikacijami.

2. Vsaka serija, vključena v mešanico, mora:

(a) biti proizvedena po uveljavljenem procesu in

(b) biti pred mešanjem posamično testirana ter mora biti ugotovljeno, da izpolnjuje ustrezne specifikacije.

3. Sprejemljivi postopki mešanja vključujejo:

(a) mešanje majhnih serij za povečanje velikosti serij;

(b) mešanje ostankov (npr. razmeroma majhnih količin izolirane snovi) iz serij istega intermediata ali učinkovine v eno samo serijo.

4. Procesi mešanja se ustrezno nadzorujejo in dokumentirajo, mešana serija pa se po potrebi testira glede skladnosti z določenimi specifikacijami.

5. Evidenca serije iz procesa mešanja mora omogočati sledljivost do posameznih serij, ki sestavljajo mešanico.

6. Kadar so fizični atributi učinkovine kritični (npr. učinkovine, namenjene uporabi v trdnih farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo ali suspenzijah), se postopki mešanja validirajo, da se dokaže homogenost kombinirane serije. Validacija vključuje testiranje kritičnih atributov (npr. porazdelitev delcev glede na velikost, nasipna gostota in zbita gostota), na katere lahko vpliva proces mešanja.

7. Kadar lahko mešanje škodljivo vpliva na stabilnost, se izvede testiranje stabilnosti končnih mešanih serij.

8. Datum izteka roka uporabnosti ali ponovnega testiranja mešane serije mora temeljiti na datumu proizvodnje najstarejših ostankov ali serije v mešanici.

Člen 38

Nadzor kontaminacije

1. Prenos ostankov snovi v naslednje serije ne sme povzročiti prenosa razgradnih produktov ali mikrobiološke kontaminacije, ki bi lahko škodljivo spremenila določeni profil nečistoč učinkovine.

2. Proizvodne dejavnosti se izvajajo tako, da se prepreči kontaminacija učinkovin ali njihovih intermediatov z drugimi materiali.

3. Pri ravnanju z učinkovinami po čiščenju se sprejmejo previdnostni ukrepi za preprečitev kontaminacije.

POGLAVJE IX

PAKIRANJE IN OZNAČEVANJE

Člen 39

Splošne zahteve glede pakiranja in označevanja

1. Vzpostavijo se pisni postopki za opis prejema, identifikacije, karantene, vzorčenja, pregleda ali testiranja, sprostitve ter ravnanja z materiali za pakiranje ali označevanje.

2. Materiali za pakiranje in označevanje morajo biti v skladu z določenimi specifikacijami. Materiali za pakiranje in označevanje, ki niso v skladu s specifikacijami, se zavrnejo, da se prepreči njihova uporaba pri postopkih, za katere niso primerni.

Člen 40

Vsebniki

1. Vsebniki morajo zagotavljati ustrezno zaščito pred kvarjenjem ali kontaminacijo učinkovin ali njihovih intermediatov, do katerih lahko pride med prevozom in shranjevanjem.

2. Vsebniki morajo biti čisti in, kadar to določa narava učinkovin ali njihovih intermediatov, razkuženi, da se zagotovi njihova primernost za predvideno uporabo. Ti vsebniki ne smejo biti reaktivni, imeti aditivnega učinka ali biti absorpcijski, tako da bi spremenili kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov prek določenih mejnih vrednosti.

3. Kadar koli se vsebniki ponovno uporabijo, se očistijo v skladu z dokumentiranimi postopki, vse prejšnje oznake pa se odstranijo ali uničijo.

Člen 41

Izdajanje in nadzor oznak

1. Dostop do prostorov, kjer se hranijo oznake, je omejen na pooblaščeno osebje.

2. Uporabijo se postopki za uskladitev količin izdanih, uporabljenih in vrnjenih oznak ter za ugotavljanje razlik med številom označenih vsebnikov in številom izdanih oznak. Takšna neskladja se raziščejo, preiskavo pa odobri enota za kakovost.

3. Vse odvečne oznake s serijskimi številkami ali drugim tiskom, povezanim s serijo, se uničijo. Vrnjene oznake se vzdržujejo in hranijo na način, ki zagotavlja ustrezno identifikacijo in preprečuje zamenjavo oznak.

4. Zastarele in neaktualne oznake se uničijo, takšna odstranitev pa se evidentira.

5. Tiskalne naprave, ki se uporabljajo za tiskanje oznak za postopke pakiranja, se nadzorujejo, da se zagotovi, da je ves tisk v skladu s tiskom, določenim v evidenci o proizvodnji serij.

6. Natisnjene oznake, izdane za serijo, se skrbno pregledajo, da se preveri njihova ustrezna identiteta in skladnost s specifikacijami v glavnem poročilu o proizvodnji. Rezultati tega pregleda se dokumentirajo.

7. Natisnjena oznaka, ki se uporablja za zadevno serijo, se vključi v evidenco o proizvodnji serije.

Člen 42

Postopki pakiranja in označevanja

1. Vzpostavijo se dokumentirani postopki za zagotovitev, da se uporabljajo pravilni pakirni materiali in oznake.

2. Izvajajo se ustrezni ukrepi za preprečevanje zamenjave pakirnih materialov ali oznak. Poskrbi se za fizično ali prostorsko ločitev od postopkov, ki vključujejo druge intermediate ali učinkovine.

3. Na oznakah, ki se uporabljajo na vsebnikih intermediatov ali učinkovin, se navedejo ime ali identifikacijska oznaka, serijska številka izdelka in pogoji shranjevanja, kadar so te informacije ključne za zagotovitev kakovosti učinkovine ali njenih intermediatov.

4. Kadar sta intermediat ali učinkovina namenjena za prenos izven nadzora proizvajalca, mora oznaka vsebovati tudi ime in naslov proizvajalca, količino vsebine, posebne pogoje prevoza in morebitne posebne zakonske zahteve. Za intermediate ali učinkovine z datumom izteka roka uporabnosti se datum izteka roka uporabnosti navede na oznaki in potrdilu o analizi. Za intermediate ali učinkovine z datumom ponovnega testiranja se datum ponovnega testiranja navede na nalepki in potrdilu o analizi.

5. Prostori za pakiranje in označevanje se pregledajo tik pred uporabo, da se zagotovi, da so odstranjeni vsi materiali, ki niso potrebni za naslednji postopek pakiranja. Ta pregled se dokumentira v evidencah o proizvodnji serije, dnevniku obrata ali drugem sistemu dokumentacije.

6. Pakirani in označeni intermediati ali učinkovine se pregledajo, da se zagotovi, da so vsebniki in pakiranja v seriji pravilno označeni. Ta pregled je del postopka pakiranja. Rezultati navedenih pregledov se zabeležijo v evidenco o proizvodnji serije ali kontrolno evidenco.

7. Vsebniki z intermediati ali učinkovinami, ki se prevažajo zunaj nadzora proizvajalca, se zapečatijo tako, da je v primeru, da pečat manjka ali je poškodovan, prejemnik opozorjen na možnost, da je bila vsebina spremenjena.

POGLAVJE X

SHRANJEVANJE IN DISTRIBUCIJA

Člen 43

Pogoji shranjevanja in postopki skladiščenja

1. Vse snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo učinkovin, se shranijo in z njimi se ravna v ustreznih pogojih (npr. nadzorovana temperatura in vlažnost, kadar je potrebno), da se zagotovi njihova kakovost ter preprečijo razgradnja, kontaminacija in navzkrižna kontaminacija.

2. Kadar so pogoji shranjevanja ključni za ohranitev značilnosti snovi, se vodijo evidence o teh pogojih.

3. Snovi, shranjene v celuloznih sodih, vrečah ali škatlah, se shranjujejo nad tlemi in se po potrebi ustrezno razporedijo, da se omogočita čiščenje in pregledovanje.

4. Snovi se shranjujejo tako dolgo, da to ne vpliva negativno na njihovo kakovost. Nadzorujejo se tako, da se najprej porabijo najstarejše zaloge.

5. Nekatere snovi v ustreznih vsebnikih se lahko skladiščijo na prostem pod pogojem, da identifikacijske oznake ostanejo čitljive in da se vsebniki pred odpiranjem in uporabo ustrezno očistijo.

6. Zavrnjene snovi se identificirajo in nadzorujejo v okviru sistema karantene, namenjenega preprečevanju njihove nedovoljene uporabe v proizvodnji.

7. Zagotovijo se ločena območja za shranjevanje snovi v karanteni, zavrnjenih, vrnjenih ali odpoklicanih materialov.

Člen 44

Postopki distribucije

1. Učinkovine in njihovi intermediati se za distribucijo tretjim osebam sprostijo šele potem, ko jih sprosti enota za kakovost.

2. Učinkovine in njihovi intermediati se lahko prenesejo v karanteno v drugo enoto pod nadzorom proizvajalca, če to odobri enota za kakovost ter če so vzpostavljene ustrezne kontrole in dokumentacija.

3. Učinkovine in njihovi intermediati se prevažajo na način, ki ne vpliva negativno na njihovo kakovost.

4. Na nalepki se navedejo posebni pogoji prevoza ali shranjevanja učinkovine ali intermediata.

5. V primeru dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje, iz poglavja XVI, proizvajalec (v nadaljnjem besedilu: naročnik) zagotovi, da se izvajalcu (v nadaljnjem besedilu: prevzemnik naročila) posredujejo ustrezne informacije za izvajanje dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje, in da prevzemnik naročila upošteva ustrezne pogoje prevoza in shranjevanja.

6. Vzpostavljen mora biti sistem, s katerim je mogoče izslediti distribucijo vsake serije intermediata ali učinkovine, da se omogoči njen odpoklic.

POGLAVJE XI

LABORATORIJSKE KONTROLE

Člen 45

Splošne kontrole

1. Vse specifikacije, načrti vzorčenja in testni postopki morajo biti znanstveno utemeljeni in ustrezni za zagotovitev, da so surovine, intermediati, učinkovine ter oznake in pakirni materiali v skladu z uveljavljenimi standardi kakovosti in čistosti.

2. Specifikacije in testni postopki morajo biti v skladu s pogoji dovoljenja za promet. Poleg specifikacij v pogojih dovoljenja za promet lahko obstajajo dodatne specifikacije.

3. Specifikacije, načrte vzorčenja in testne postopke, vključno z njihovimi spremembami, pripravi ustrezna organizacijska enota, pregleda in odobri pa jih enota za kakovost.

4. Ustrezne specifikacije za učinkovine se določijo v skladu s sprejetimi standardi in proizvodnim procesom.

5. Specifikacije za učinkovino vključujejo kontrolo nečistoč (npr. organskih nečistoč, anorganskih nečistoč in ostankov topil). Če ima učinkovina specifikacijo za mikrobiološko čistost, se določijo in upoštevajo ustrezne mejne vrednosti ukrepanja za skupno število mikroorganizmov in nesprejemljive organizme. Če ima učinkovina specifikacijo za endotoksine, se določijo in upoštevajo ustrezne mejne vrednosti ukrepanja.

6. Laboratorijske kontrole se v času izvajanja spremljajo in dokumentirajo.

7. Določijo se postopki za preiskavo in dokumentiranje rezultatov, ki niso skladni s specifikacijami. V teh postopkih morajo biti zahteve za analizo podatkov, oceno kritičnosti rezultata, ki ni skladen s specifikacijami, ter dodelitev nalog za korektivne ukrepe in ugotovitve. Vsako ponovno vzorčenje ali ponovno preskušanje po rezultatih, ki niso skladni s specifikacijami, se izvede v skladu z dokumentiranim postopkom.

8. Določijo se postopki za pripravo reagentov in standardnih raztopin ter njihovo označevanje. Datumi izteka roka uporabnosti se ustrezno uporabljajo za analitske reagente ali standardne raztopine.

9. Primarni referenčni standardi morajo biti primerni za predvideno uporabo. Vir vsakega primarnega referenčnega standarda mora biti dokumentiran. Vodi se evidenca o shranjevanju in uporabi vsakega primarnega referenčnega standarda v skladu s priporočili dobavitelja.

10. Primarni referenčni standardi, pridobljeni iz uradno priznanega vira, se lahko uporabljajo brez testiranja, če se shranjujejo v pogojih, skladnimi s priporočili dobavitelja.

11. Kadar primarni referenčni standard ni na voljo iz uradno priznanega vira, se določi „interni primarni referenčni standard“. Izvede se ustrezno testiranje, da se v celoti ugotovita identiteta in čistost internega primarnega referenčnega standarda. Vzdržuje se ustrezna dokumentacija o navedenem testiranju.

12. Sekundarni referenčni standardi se ustrezno pripravijo, opredelijo, testirajo, odobrijo in shranijo. Primernost vsake serije sekundarnega referenčnega standarda se določi pred prvo uporabo s primerjavo s primarnim referenčnim standardom. Vsaka serija sekundarnega referenčnega standarda se periodično ponovno kvalificira v skladu s pisnim protokolom.

Člen 46

Testiranje

1. Za vsako serijo učinkovine in njenih intermediatov se izvedejo ustrezni laboratorijski testi za ugotavljanje skladnosti s specifikacijami.

2. Za vsako učinkovino se določi profil nečistoč, ki opisuje identificirane in neidentificirane nečistoče, prisotne v tipični seriji, proizvedeni s posebnim nadzorovanim proizvodnim procesom. Profil nečistoč vključuje:

(a) identiteto nečistoče ali neko kvalitativno analizno oznako (npr. retencijski čas);

(b) razpon vsake ugotovljene nečistoče;

(c) razvrstitev vsake ugotovljene nečistoče (npr. anorganska, organska, topilo).

3. Z odstopanjem od odstavka 2 profili nečistoč niso potrebni za učinkovine rastlinskega ali živalskega izvora.

4. Profil nečistoč se v ustreznih časovnih intervalih primerja s profilom nečistoč v pogojih dovoljenja za promet ali s preteklimi podatki, da se odkrijejo spremembe učinkovine, ki so posledica sprememb surovin, obratovalnih parametrov opreme ali proizvodnega procesa.

5. Za vsako serijo intermediata in učinkovine, za katero je določena mikrobiološka kakovost, se izvedejo ustrezni mikrobiološki testi.

Člen 47

Potrdila o analizi

1. Na zahtevo se za vsako serijo intermediata ali učinkovine izdajo potrdila o analizi.

2. Potrdilo o analizi mora vsebovati vsaj:

(a) ime intermediata ali učinkovine, po potrebi vključno z njuno kakovostjo;

(b) številko serije;

(c) datum sprostitve;

(d) datum izteka roka uporabnosti za intermediat ali učinkovino z datumom izteka roka uporabnosti;

(e) datum ponovnega testiranja za intermediat ali učinkovino z datumom ponovnega testiranja;

(f) vsak test, opravljen v skladu s farmakopejskimi ali strankinimi zahtevami, vključno z mejami sprejemljivosti, in po potrebi dobljene številčne rezultate.

3. Potrdila morajo imeti datum in podpis pooblaščenega osebja enote za kakovost ter vsebovati ime, naslov in telefonsko številko prvotnega proizvajalca.

4. Če so analizo izvedli subjekti, vključeni v ponovno pakiranje ali ponovno procesiranje, potrdilo o analizi vsebuje ime, naslov in telefonsko številko subjekta, vključenega v ponovno pakiranje ali ponovno procesiranje, ter sklicevanje na ime prvotnega proizvajalca.

5. Kadar subjekti, vključeni v ponovno pakiranje ali ponovno procesiranje, izdajo nova potrdila ali se ta izdajo v njihovem imenu, ta potrdila vključujejo ime, naslov in telefonsko številko laboratorija, ki je opravil analizo. Vsebujejo tudi sklicevanje na ime in naslov prvotnega proizvajalca ter na originalno potrdilo o seriji, katerega kopija mora biti priložena.

Člen 48

Program stalnega spremljanja stabilnosti

1. Proizvajalci vzpostavijo dokumentiran program stalnega spremljanja stabilnosti za spremljanje podatkov o stabilnosti učinkovin. Rezultati se uporabijo za potrditev ustreznih pogojev shranjevanja in datumov ponovnega testiranja ali datumov izteka roka uporabnosti.

2. Testni postopki, uporabljeni v študijah stabilnosti, morajo biti primerni za učinkovino in validirani.

3. Vzorci za testiranje stabilnosti se hranijo v vsebnikih, ki simulirajo tržni vsebnik.

4. Prve tri proizvodne serije se vključijo v program spremljanja stabilnosti za potrditev datuma ponovnega testiranja ali datuma izteka roka uporabnosti.

5. Z odstopanjem od odstavka 4 se lahko uporabijo manj kot tri serije, kadar podatki iz prejšnjih študij kažejo, da se pričakuje, da bo učinkovina ostala stabilna vsaj dve leti.

6. Po vključitvi prvih treh proizvodnih serij v program stalnega spremljanja stabilnosti se v program stalnega spremljanja stabilnosti vključi vsaj ena serija proizvedene učinkovine na leto, razen če se v danem letu ne proizvede nobena serija ali če je upravičena drugačna pogostost.

7. Pri učinkovinah s kratkim rokom uporabnosti se testiranje stabilnosti izvaja pogosteje. Kadar obstajajo podatki, ki potrjujejo, da stabilnost učinkovine ni ogrožena, se lahko razmisli o odpravi določenih testnih intervalov.

8. Kadar je primerno, se testiranje stabilnosti učinkovin izvede v skladu s pogoji, določenimi v smernicah Evropske agencije za zdravila o stabilnosti za preskušanje stabilnosti novih veterinarskih učinkovin in zdravil ([5]).

Člen 49

Datum izteka roka uporabnosti in datum ponovnega testiranja

1. Kadar je predviden prenos intermediata zunaj nadzora proizvajalca in je določen datum izteka roka uporabnosti ali datum ponovnega testiranja, morajo biti na voljo podporne informacije o stabilnosti (npr. objavljeni podatki, rezultati testov).

2. Datum izteka roka uporabnosti ali ponovnega testiranja učinkovine temelji na oceni podatkov, pridobljenih iz študij stabilnosti.

3. Predhodni datumi izteka roka uporabnosti ali ponovnega testiranja učinkovine lahko temeljijo na pilotnih serijah, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

(a) pri pilotnih serijah se uporabljata metoda proizvodnje in postopek, ki simulirata končni proces, ki se bo uporabljal v proizvodnem merilu;

(b) kakovost učinkovine predstavlja material, ki se bo proizvajal v proizvodnem merilu.

Člen 50

Zadržanje vzorcev

1. Referenčni vzorci se hranijo za morebitno prihodnjo oceno kakovosti serij učinkovine in ne za namene prihodnjega testiranja stabilnosti.

2. Referenčni vzorci vsake serije učinkovine se hranijo eno leto po datumu izteka roka uporabnosti serije ali tri leta po distribuciji serije, pri čemer se upošteva daljše obdobje.

3. Za učinkovine z datumi ponovnega testiranja se referenčni vzorci hranijo tri leta po tem, ko je proizvajalec v celoti distribuiral serijo.

4. Referenčni vzorci se hranijo v istem sistemu pakiranja, v katerem se shranjuje učinkovina, ali v sistemu, ki je enakovreden ali zagotavlja večjo zaščito kot sistem pakiranja, ki se trži.

5. Ohranijo se zadostne količine za izvedbo vsaj dveh celovitih farmakopejskih analiz ali, če ni monografije farmakopeje, dveh celovitih analiz specifikacij.

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

POGLAVJE XII

VALIDACIJA

Člen 51

Politika in metodologija validacije

1. Določita in dokumentirata se splošna politika in metodologija proizvajalcev za validacijo, vključno z validacijo proizvodnih procesov, postopkov čiščenja, analiznih metod, testnih postopkov medprocesnih kontrol, računalniško podprtih sistemov in imenovanja oseb, odgovornih za načrtovanje, pregled, odobritev in dokumentiranje vsake faze validacije.

2. Kritični procesni parametri ali atributi učinkovin se opredelijo v fazi razvoja ali na podlagi preteklih podatkov, opredelijo pa se tudi razponi, potrebni za ponovljivo obratovanje, vključno s:

(a) kritičnimi atributi učinkovine;

(b) procesnimi parametri, ki lahko vplivajo na kritične kakovostne atribute učinkovine;

(c) razponom za vsak kritični procesni parameter, za katerega se pričakuje, da se bo uporabljal med rutinsko proizvodnjo in procesno kontrolo.

3. Validacija se razširi na tiste operacije, za katere je ugotovljeno, da so kritične za kakovost in čistost učinkovine.

Člen 52

Validacijska dokumentacija

1. Vzpostaviti je treba pisni validacijski protokol, ki določa, kako se bo izvedla validacija določenega procesa. Protokol pregledajo in odobrijo enota za kakovost in druge določene enote.

2. Validacijski protokol določa:

(a) ključne procesne faze in merila sprejemljivosti;

(b) vrsto validacije, ki jo je treba izvesti (npr. prospektivna, sočasna);

(c) število izvedb procesa.

3. Pripravi se poročilo o validaciji, ki se sklicuje na validacijski protokol. Poročilo o validaciji vsebuje:

(a) povzetek doseženih rezultatov;

(b) vsa ugotovljena odstopanja od validacijskega protokola;

(c) pripombe in ugotovitve o odstopanjih iz točke (b);

(d) priporočila za spremembe, da se odpravijo pomanjkljivosti.

4. Vsa odstopanja od validacijskega protokola se dokumentirajo z ustrezno utemeljitvijo.

Člen 53

Dokaz ustreznosti

1. Pred začetkom validacije procesa se zaključi ustrezna kvalifikacija kritične opreme in pomožnih sistemov.

2. Kvalifikacija se lahko izvaja z naslednjimi dejavnostmi, posamezno ali skupaj:

(a) kvalifikacija zasnove: dokumentirano preverjanje, ali je predlagana zasnova objektov, opreme ali sistemov primerna za predvideni namen;

(b) kvalifikacija namestitve: dokumentirano preverjanje, da so oprema ali sistemi, kot so nameščeni ali spremenjeni, skladni z odobreno zasnovo, priporočili proizvajalca in/ali zahtevami uporabnikov;

(c) kvalifikacija obratovanja: dokumentirano preverjanje, ali oprema ali sistemi, kot so nameščeni ali spremenjeni, delujejo kot predvideno v celotnem predvidenem obratovalnem razponu;

(d) kvalifikacija delovanja: dokumentirano preverjanje, ali lahko oprema in podsistemi, kot so povezani, učinkovito in ponovljivo delujejo na podlagi odobrene metode in specifikacij procesa.

Člen 54

Validacija procesa

1. Za vse procese v zvezi z učinkovinami se uporablja prospektivna validacija.

2. Prospektivna validacija v zvezi z učinkovino se zaključi pred komercialno distribucijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, proizvedenega iz navedene učinkovine.

3. Z odstopanjem od odstavka 1 se lahko v naslednjih primerih izvede sočasna validacija:

(a) podatki iz ponovljenih postopkov izdelave niso na voljo, ker je bilo proizvedeno le omejeno število serij učinkovine;

(b) serije učinkovin se proizvajajo redko ali

(c) serije učinkovin se proizvajajo v validiranem procesu, ki je bil spremenjen.

4. Pred zaključkom sočasne validacije se lahko serije sprostijo in uporabijo pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini na podlagi temeljitega spremljanja in preskušanja serij učinkovine.

5. Z nadaljnjim odstopanjem od odstavka 1 se retrospektivna validacija lahko izvede za dobro uveljavljene procese, ki so se uporabljali brez bistvenih sprememb v kakovosti učinkovine zaradi sprememb surovin, opreme, sistemov, prostorov ali proizvodnega procesa. Ta pristop k validaciji se lahko uporabi, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

(a) opredeljeni so bili kritični kakovostni atributi in kritični procesni parametri;

(b) vzpostavljeni so bili ustrezna medprocesna merila sprejemljivosti in kontrole;

(c) ni bilo bistvenih napak v procesu ali izdelku, ki bi jih bilo mogoče pripisati vzrokom, ki niso napake operaterja ali okvare opreme, ki niso povezane z ustreznostjo opreme;

(d) za obstoječo učinkovino so bili določeni profili nečistoč.

6. Serije, izbrane za retrospektivno validacijo, morajo biti:

(a) reprezentativne za vse serije, izdelane v obdobju pregleda, vključno z vsemi serijami, ki niso izpolnjevale specifikacij;

(b) v zadostnem številu, da se lahko dokaže doslednost procesa.

7. Zadržani vzorci se lahko uporabijo za retrospektivno validacijsko testiranje.

Člen 55

Program za validacijo procesa

1. Število izvedb procesa za validacijo je odvisno od kompleksnosti procesa ali kritičnosti predvidene spremembe procesa.

2. Za prospektivno in sočasno validacijo se uporabijo najmanj tri zaporedne uspešne proizvodne serije. Kadar so potrebne dodatne ponovitve procesa, da se dokaže njegova doslednost (npr. procesi s kompleksnimi učinkovinami ali procesi z učinkovino s podaljšanim časom izvedbe), se to število poveča.

3. Za retrospektivno validacijo se pregledajo podatki od deset do trideset zaporednih serij, da se oceni doslednost procesa.

4. Z odstopanjem od odstavka 3 se lahko za retrospektivno validacijo pregleda manj serij, če je to upravičeno.

5. Kritični procesni parametri se med študijami validacije procesa nadzorujejo in spremljajo. Procesni parametri, ki niso povezani s kakovostjo, kot so spremenljivke, ki se nadzorujejo za zmanjšanje porabe energije ali uporabe opreme, se lahko izključijo iz validacije procesa.

6. Z validacijo procesa se potrdi, da je profil nečistoč za vsako učinkovino v okviru določenih mejnih vrednosti. Profil nečistoč mora biti primerljiv s preteklimi podatki ali boljši od njih in, kadar je ustrezno, primerljiv s profilom, določenim med razvojem procesa ali za serije, uporabljene za ključne klinične študije in toksikološke študije, ali boljši od njega.

Člen 56

Periodični pregled validiranih sistemov

1. Validirani sistemi in procesi se periodično pregledujejo.

2. Kadar sistem ali proces ni bil bistveno spremenjen in pregled kakovosti potrjuje, da se v sistemu ali procesu dosledno proizvaja snov, ki ustreza njegovim specifikacijam, ponovna validacija ni potrebna.

Člen 57

Validacija čiščenja

1. Postopki čiščenja morajo biti validirani. Validacija čiščenja mora biti usmerjena v primere ali procesne faze, v katerih kontaminacija ali prenos snovi predstavlja največje tveganje za kakovost učinkovine.

2. Pri validaciji postopkov čiščenja se upoštevajo dejanski vzorci uporabe opreme. Kadar se različne učinkovine ali intermediati proizvajajo v isti opremi in se oprema čisti v istem procesu, se za validacijo čiščenja lahko izbere reprezentativni intermediat ali učinkovina. Ta izbor temelji na:

(a) topnosti intermediatov ali učinkovine;

(b) težavnosti čiščenja;

(c) izračunu mejnih vrednosti ostankov na podlagi jakosti, toksičnosti in stabilnosti.

3. Validacijski protokol čiščenja mora vsebovati opis:

(a) opreme, ki jo je treba očistiti;

(b) postopkov;

(c) snovi;

(d) sprejemljivih ravni čiščenja;

(e) parametrov, ki jih je treba spremljati in nadzorovati;

(f) analiznih metod, ki jih je treba uporabiti;

(g) vrste vzorcev, ki jih je treba pridobiti, ter načina njihovega zbiranja in označevanja.

4. Vzorčenje vključuje jemanje brisov, izpiranje ali alternativne metode (npr. neposredno ekstrakcijo), kot je ustrezno, za odkrivanje netopnih in topnih ostankov. Uporabljene metode vzorčenja morajo omogočati kvantitativno merjenje ravni ostankov, ki ostanejo na površinah opreme po čiščenju.

5. Uporabiti je treba validirane analizne metode, občutljive za odkrivanje ostankov ali onesnaževal. Meja zaznavnosti za vsako analizno metodo mora biti dovolj nizka, da omogoča zaznavanje določene sprejemljive ravni ostankov ali onesnaževal. Določi se dosegljiva raven izkoristka metode. Mejne vrednosti ostankov morajo biti praktične, dosegljive, preverljive in temeljiti na najbolj škodljivem ostanku. Mejne vrednosti se lahko določijo na podlagi najmanjše znane farmakološke, toksikološke ali fiziološke aktivnosti učinkovine ali njene najbolj škodljive komponente.

6. Testi čiščenja ali sanitizacije opreme obravnavajo mikrobiološko kontaminacijo in kontaminacijo z endotoksini za tiste procese, pri katerih je treba zmanjšati skupno število mikroorganizmov ali endotoksinov v učinkovini, ali za druge procese, pri katerih bi taka kontaminacija lahko bila problematična (npr. nesterilne učinkovine, ki se uporabljajo za proizvodnjo sterilnih izdelkov).

7. Postopki čiščenja se po validaciji spremljajo v ustreznih časovnih intervalih, da se zagotovi, da so učinkoviti, kadar se uporabljajo med rutinsko proizvodnjo. Čistoča opreme se lahko spremlja z analiznim testiranjem in vizualnim pregledom, kadar je to izvedljivo. Z vizualnim pregledom se lahko odkrije velika kontaminacija, skoncentrirana na majhnih območjih, ki bi sicer z vzorčenjem ali analizo lahko ostala neodkrita.

Člen 58

Validacija analiznih metod

1. Analizne metode se validirajo, razen če je uporabljena metoda vključena v ustrezno farmakopejo ali drugo priznano standardno referenco. Primernost vseh uporabljenih testnih metod se preveri v dejanskih pogojih uporabe, to preverjanje primernosti pa se dokumentira.

2. Validacija analiznih metod se izvede v skladu z zahtevami iz smernic Evropske agencije za zdravila za validacijo analiznih postopkov v zvezi z metodologijo ([6]). Stopnja analizne validacije, ki se opravi, odraža namen analize in fazo procesa proizvodnje učinkovine.

3. Vodi se popolna evidenca vseh sprememb validirane analizne metode. Taka evidenca vključuje razlog za spremembo in ustrezne podatke za preverjanje, ali sprememba daje rezultate, ki so enako točni in zanesljivi kot pri uveljavljeni metodi.

POGLAVJE XIII

NADZOR SPREMEMB

Člen 59

Splošne zahteve za nadzor sprememb

1. Vzpostavi se uradni sistem nadzora sprememb za oceno vseh sprememb, ki lahko vplivajo na proizvodnjo in nadzor intermediata ali učinkovine.

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

2. Pisni postopki opisujejo identifikacijo, dokumentacijo, ustrezen pregled in odobritev sprememb surovin, specifikacij, analiznih metod, prostorov, podpornih sistemov, opreme (vključno z računalniško strojno in programsko opremo), procesnih faz ter materialov za pakiranje in označevanje.

3. Vse predloge za spremembe, pomembne za dobro proizvodno prakso, pripravi, pregleda in odobri ustrezna organizacijska enota, nato pa jih pregleda in odobri še enota za kakovost.

4. Oceni se morebitni vpliv predlaganih sprememb na kakovost učinkovin ali njihovih intermediatov. Postopek razvrščanja lahko prispeva k določitvi ravni testiranja, validacije in dokumentiranja, potrebne za utemeljitev sprememb validiranega procesa. Spremembe se razvrstijo (npr. kot manjše ali večje) glede na njihovo naravo in obseg ter učinke, ki jih lahko imajo na proces.

5. Izvede se znanstvena ocena, da se ugotovi, katere dodatne študije testiranja in validacije so primerne za utemeljitev spremembe validiranega procesa.

6. Vsi dokumenti, na katere vplivajo spremembe, se po izvedbi odobrenih sprememb pregledajo in posodobijo.

7. Po uvedbi spremembe se opravi ocena prvih serij, proizvedenih ali testiranih v skladu s to spremembo.

8. Oceni se možnost, da kritične spremembe vplivajo na določene datume ponovnega testiranja ali izteka roka uporabnosti. Po potrebi se vzorci učinkovin ali njihovih intermediatov, proizvedenih s spremenjenim procesom, vključijo v pospešeni program spremljanja stabilnosti in dodajo programu stalnega spremljanja stabilnosti.

9. Proizvajalci zdravila za uporabo v veterinarski medicini morajo biti obveščeni o spremembah uveljavljenih postopkov proizvodnje in procesnih kontrol, ki bi lahko vplivale na kakovost učinkovine, uporabljene v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

POGLAVJE XIV

ZAVRNITEV IN PONOVNA UPORABA SNOVI

Člen 60

Zavrnitev

Učinkovine in njihovi intermediati, ki ne izpolnjujejo določenih specifikacij, se opredelijo kot taki in dajo v karanteno. Končna odstranitev zavrnjenih snovi se evidentira.

Člen 61

Ponovno procesiranje

1. Intermediat ali učinkovina, vključno z intermediatom ali učinkovino, ki ni v skladu s standardi ali specifikacijami, se lahko ponovno vključi v proizvodni proces in ponovno procesira s ponovitvijo faze kristalizacije ali drugih ustreznih kemičnih ali fizikalnih manipulacij (npr. destilacija, filtracija, kromatografija, drobljenje), ki so del vzpostavljenega proizvodnega procesa. Kadar se tako ponovno procesiranje uporabi za večino serij, se vključi kot del standardnega proizvodnega procesa.

2. Vnos nezreagirane snovi nazaj v proces in ponovitev kemijske reakcije se štejeta za ponovno procesiranje, razen če sta del uveljavljenega procesa. Pred takim ponovnim procesiranjem se opravi skrbno ocenjevanje, s katerim se zagotovi, da morebitno nastajanje stranskih produktov in prekomerno reagiranih snovi ne vpliva negativno na kakovost učinkovine ali njenih intermediatov.

Člen 62

Ponovna obdelava

1. Serije, ki niso v skladu z uveljavljenimi standardi ali določenimi specifikacijami, se ne smejo ponovno obdelati, razen če je bila opravljena preiskava razloga za neskladnost.

2. Za serije, ki so bile ponovno obdelane, se opravijo ustrezna ocena, testiranje, testiranje stabilnosti, če je to upravičeno, in pripravi dokumentacija, ki dokazuje, da je ponovno obdelani izdelek enakovredne kakovosti kot izdelek, proizveden s prvotnim procesom.

3. Kot pristop k validaciji za postopke ponovne obdelave se lahko uporabi sočasna validacija. Če se ponovno obdela samo ena serija, se lahko sestavi poročilo, serija pa se lahko sprosti, ko se dokaže, da je sprejemljiva.

4. S postopki se zagotovi primerjava profila nečistoč vsake ponovno obdelane serije s serijami, proizvedenimi z uveljavljenim procesom. Kadar rutinske analizne metode niso ustrezne za opredelitev ponovno obdelane serije, se uporabijo dodatne metode.

Člen 63

Predelava snovi in topil

1. Reaktanti, intermediati ali učinkovina se lahko predelajo (npr. iz matične lužnice ali filtratov), če obstajajo odobreni postopki za predelavo in predelane snovi izpolnjujejo zahtevane specifikacije.

2. Topila se lahko predelajo in ponovno uporabijo v istih ali različnih procesih, če se postopki predelave nadzorujejo in spremljajo za zagotovitev, da topila pred ponovno uporabo ali mešanjem z drugimi odobrenimi snovmi izpolnjujejo uveljavljene standarde.

3. Sveža in predelana topila in reagenti se lahko kombinirajo, če je iz ustreznega preskušanja razvidna njihova primernost za predvideno uporabo.

4. Uporaba predelanih topil, matičnih lužnic in drugih predelanih materialov se ustrezno dokumentira.

Člen 64

Vračila

1. Vrnjeni intermediati ali učinkovine se jasno označijo kot taki in dajo v karanteno.

2. Če pogoji, pod katerimi so bili vrnjeni intermediati ali učinkovine skladiščeni ali odpremljeni pred ali med njihovo vrnitvijo, ali stanje njihovih vsebnikov vzbujajo dvom o njihovi kakovosti, se vrnjeni intermediati ali učinkovine ponovno procesirajo, ponovno obdelajo ali uničijo, kakor je ustrezno.

3. Evidence o vrnjenih intermediatih ali učinkovinah se vodijo v skladu z določbami člena 21(4) Izvedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280. ([7])

([7]) Izvedbena uredba Komisije (EU) 2021/1280 z dne 2. avgusta 2021 v zvezi z ukrepi za dobro distribucijsko prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, v skladu z Uredbo (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 279, 3.8.2021, str. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

POGLAVJE XV

PRITOŽBE IN ODPOKLICI

Člen 65

Postopki za pritožbe in odpoklice za proizvajalce

1. Vzpostavi se sistem, ki zagotavlja, da se vse pritožbe v zvezi s kakovostjo, prejete ustno ali pisno, evidentirajo in temeljito raziščejo ter da se izvajajo ustrezni ukrepi, vključno z odpoklicem učinkovin, kadar je ustrezno. Oblikujejo se operativni postopki, v katerih so opisani ukrepi, ki jih je treba sprejeti po prejemu pritožbe glede kakovosti.

2. Evidence o pritožbah vsebujejo naslednje podatke:

(a) ime ali ime podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja pritožnika;

(b) ime, naziv, kadar je to ustrezno, in kontaktne podatke osebe, ki je vložila pritožbo;

(c) naravo pritožbe, vključno z imenom in številko serije učinkovine;

(d) datum prejetja pritožbe;

(e) prvotno sprejete ukrepe, vključno z datumi in identiteto osebe, ki je navedene ukrepe sprejela;

(f) morebitne nadaljnje sprejete ukrepe;

(g) odgovor pritožniku, vključno z datumom pošiljanja odgovora;

(h) končno odločitev o zadevni seriji intermediata ali učinkovine.

3. Kadar se v seriji odkrije ali sumi, da je prišlo do napake v kakovosti, se preuči, ali je treba preveriti druge serije ali, če je to primerno, druge izdelke, da se ugotovi, ali so prav tako prizadeti. Serije, ki lahko vsebujejo dele pomanjkljive serije ali pomanjkljive komponente, se preiščejo.

4. Prednostna naloga med preiskavo je zagotoviti, da se sprejmejo ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja. Vse sprejete odločitve in ukrepi odražajo stopnjo tveganja in se dokumentirajo. Spremlja se učinkovitost izvedenih korektivnih in preventivnih ukrepov.

5. Določijo se postopki za odpoklic učinkovin, v katerih je določeno, kako se začne odpoklic, koga je treba obvestiti v primeru odpoklica (vključno z ustreznimi organi) in kako je treba ravnati z odpoklicanimi snovmi.

POGLAVJE XVI

DEJAVNOSTI, ODDANE V ZUNANJE IZVAJANJE

Člen 66

Zahteve za dejavnosti, oddane v zunanje izvajanje

1. Zunanje izvajanje dejavnosti, povezanih s proizvodnjo ali nadzorom učinkovin, se izvede s pisno pogodbo, v kateri je določena jasna razmejitev odgovornosti vsake stranke.

2. V pogodbi morajo biti zajeti naslednji dodatni vidiki:

(a) prevzemnik naročila ravna v skladu z dobro proizvodno prakso za učinkovine;

(b) prevzemnik naročila naročniku dovoli revizije v zvezi z dejavnostmi, oddanimi v zunanje izvajanje;

(c) vse evidence v zvezi z dejavnostmi, oddanimi v zunanje izvajanje, se hranijo na lokaciji, kjer se dejavnost izvaja, in so lahko dostopne;

(d) prevzemnik naročila dela, ki mu je bilo s pogodbo zaupano, ne odstopi drugemu podizvajalcu brez pisnega dovoljenja naročnika;

(e) prevzemnik naročila ne spreminja procesa, opreme, testnih metod, specifikacij ali drugih pogodbenih zahtev brez pisnega dovoljenja naročnika.

3. Vsi postopki proizvodnje ali nadzora, oddani v zunanje izvajanje, morajo biti skladni z dobro proizvodno prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini. Posebna pozornost se nameni preprečevanju navzkrižne kontaminacije in zagotavljanju sledljivosti.

4. Naročnik revidira prevzemnike naročila, da zagotovi skladnost z dobrimi proizvodnimi praksami za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, kar zadeva posebne operacije, ki se izvajajo na pogodbenih lokacijah.

POGLAVJE XVII

SUBJEKTI, VKLJUČENI V PONOVNO PAKIRANJE IN PONOVNO OZNAČEVANJE

Člen 67

Sledljivost učinkovin in intermediatov

Subjekti, vključeni v ponovno pakiranje ali ponovno označevanje učinkovin in njihovih intermediatov, zagotovijo popolno sledljivost učinkovin in intermediatov z vodenjem evidenc v skladu s členom 13(3) Izvedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280 v zvezi z ukrepi za dobro distribucijsko prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

Člen 68

Vodenje kakovosti

1. Ponovno pakiranje, ponovno označevanje in hramba učinkovin in njihovih intermediatov se izvajajo v skladu z ustreznimi dobrimi proizvodnimi kontrolami, da se prepreči zamenjava in izguba identitete ali čistosti učinkovine ali intermediata.

2. Ponovno pakiranje se izvede v ustreznih okoljskih razmerah, da se preprečita kontaminacija in navzkrižna kontaminacija.

Člen 69

Študije stabilnosti

Kadar se učinkovina ali intermediat ponovno pakira v drugo vrsto vsebnika, kot ga je prvotno uporabil proizvajalec učinkovine ali intermediata, se izvedejo študije stabilnosti, da se upravičijo določeni datumi izteka roka uporabnosti ali ponovnega testiranja.

Člen 70

Prenos informacij

Subjekti, vključeni v ponovno pakiranje ali ponovno označevanje:

(a) prenesejo ustrezne informacije svojim strankam in pristojnim organom v skladu z določbami člena 19 Izvedbene uredbe Komisije (EU) 2021/1280 v zvezi z ukrepi za dobro distribucijsko prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini;

(b) zagotovijo skladnost s členom 47 glede potrdil o analizi.

POGLAVJE XVIII

POSEBNE ZAHTEVE ZA UČINKOVINE, PROIZVEDENE IZ CELIČNE KULTURE ALI S FERMENTACIJO

Člen 71

Splošno

1. To poglavje se uporablja za učinkovine ali njihove intermediate, proizvedene iz celične kulture ali s fermentacijo z uporabo naravnih ali rekombinantnih organizmov.

2. To poglavje se uporablja od točke, ko se viala iz celične banke uporabi pri proizvodnji učinkovine ali njenih intermediatov.

3. Pri učinkovinah ali intermediatih, proizvedenih iz celične kulture ali s fermentacijo, je lahko med proizvodnjo potreben nadzor mikrobne obremenitve, virusne kontaminacije in endotoksinov ter spremljanje procesa v ustreznih fazah, odvisno od vira, metode priprave in predvidene uporabe učinkovine ali njenega intermediata.

4. Za zmanjšanje tveganja kontaminacije se uporabi ustrezna oprema in izvaja nadzor okolja. Merila sprejemljivosti za kakovost okolja in pogostost spremljanja so odvisna od faze proizvodnje in proizvodnih pogojev (odprti, zaprti ali zamejeni sistemi).

5. V procesnih kontrolah se upoštevajo:

(a) vzdrževanje delovne celične banke, kadar je ustrezno;

(b) ustrezna inokulacija in širitev kulture;

(c) nadzor nad kritičnimi obratovalnimi parametri med fermentacijo ali celično kulturo;

(d) spremljanje procesa rasti celic, viabilnosti (za večino procesov celične kulture) in produktivnosti, kadar je ustrezno;

(e) postopki odvzema in čiščenja, s katerimi se odstranijo celice, celični ostanki in komponente gojišč, hkrati pa se učinkovine ali njihovi intermediati zaščitijo pred kontaminacijo (zlasti mikrobiološko) in izgubo kakovosti;

(f) spremljanje ravni mikrobne obremenitve in po potrebi endotoksinov v ustreznih fazah proizvodnje;

(g) pomisleki glede virusne varnosti, kot so opisani v smernici Q5A Mednarodnega sveta za harmonizacijo tehničnih zahtev za zdravila za uporabo v humani medicini (ICH) ([8]), kjer je ustrezno.

6. Po potrebi se dokaže odstranitev komponent gojišča, beljakovin gostiteljskih celic, drugih nečistoč, povezanih s procesom, nečistoč ali onesnaževal, povezanih z izdelkom.

Člen 72

Vzdrževanje celične banke in vodenje evidenc

1. Dostop do celičnih bank se omeji na pooblaščeno osebje.

2. Celične banke se vzdržujejo v pogojih shranjevanja, ki so zasnovani tako, da ohranjajo viabilnost celic in preprečujejo kontaminacijo. Upošteva se mednarodna smernica ICH Q5A.

3. Vodi se evidenca o uporabi vial iz celičnih bank in pogojih shranjevanja.

4. Kadar je ustrezno, se celične banke periodično spremljajo, da se določi primernost za uporabo.

([8]) ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (smernica ICH Q5A o oceni virusne varnosti biotehnoloških izdelkov, pridobljenih iz celičnih linij človeškega ali živalskega izvora).

Člen 73

Celična kultura ali fermentacija

1. Kadar je potrebno aseptično dodajanje celičnih substratov, gojišč, pufrov in plinov, se uporabijo zaprti ali zamejeni sistemi, kadar je to mogoče. Če se inokulacija začetnega vsebnika ali nadaljnji prenosi ali dodatki (gojišča, pufri) izvajajo v odprtih vsebnikih, se vzpostavijo kontrole in postopki za zmanjšanje tveganja kontaminacije.

2. Kadar lahko mikrobiološka kontaminacija vpliva na kakovost učinkovine, se rokovanja z odprtimi vsebniki izvedejo v biološki varnostni omarici ali podobno nadzorovanem okolju.

3. Osebje je pri ravnanju s kulturami ustrezno oblečeno in izvaja posebne previdnostne ukrepe.

4. Kritični obratovalni parametri (npr. temperatura, pH, stopnje mešanja, dodajanje plinov, tlak) se spremljajo, da se zagotovi skladnost z uveljavljenim procesom. Spremljajo se tudi rast celic, viabilnost (za večino procesov celične kulture) in produktivnost, kadar je ustrezno. Kritični parametri se med posameznimi procesi razlikujejo, pri klasični fermentaciji pa nekaterih parametrov (npr. viabilnosti celic) morda ni treba spremljati.

5. Oprema za celične kulture se po uporabi očisti in sterilizira. Po potrebi se oprema za fermentacijo očisti in razkuži ali sterilizira.

6. Gojišča se pred uporabo sterilizirajo, kadar je to ustrezno za zaščito kakovosti učinkovine.

7. Vzpostavljeni morajo biti ustrezni postopki za odkrivanje kontaminacije in določitev poteka ukrepov, ki jih je treba sprejeti. Ti postopki vključujejo navodila o tem, kako določiti vpliv kontaminacije na izdelek in dekontaminirati opremo ter jo vrniti v stanje, ki omogoča uporabo pri naslednjih serijah. Tuji organizmi, opaženi med procesi fermentacije, se ustrezno identificirajo, po potrebi pa se oceni učinek njihove prisotnosti na kakovost izdelka. Rezultati teh ocen se upoštevajo pri odstranitvi proizvedenih snovi.

8. Vodi se evidenca o primerih kontaminacije.

9. Uporaba skupne opreme (za več izdelkov) temelji na oceni tveganja in lahko zahteva dodatno testiranje po čiščenju med posameznimi proizvodnimi kampanjami, kot je ustrezno, da se prepreči tveganje navzkrižne kontaminacije.

Člen 74

Odvzem, izolacija in čiščenje

1. Faze odvzema za odstranitev celic ali celičnih komponent ali za zbiranje celičnih komponent po motnjah se izvedejo na opremi in območjih, zasnovanih tako, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije.

2. Postopki odvzema in čiščenja za odstranitev ali inaktivacijo proizvodnega organizma, celičnih ostankov in komponent gojišča (ob hkratnem zmanjševanju razgradnje, kontaminacije in izgube kakovosti) morajo biti ustrezni, da zagotovijo, da se intermediat ali učinkovina predela z dosledno kakovostjo.

3. Vsa oprema se po uporabi ustrezno očisti in po potrebi razkuži. Če ni ogrožena kakovost intermediata ali učinkovine, se lahko izvede več zaporednih serij brez čiščenja.

4. Če se uporabljajo odprti sistemi, se čiščenje izvaja v okoljskih razmerah, ki so ustrezne za zagotavljanje kakovosti izdelka.

5. Če se bo oprema uporabljala za več izdelkov, so lahko primerne dodatne kontrole, kot je uporaba namenskih kromatografskih smol ali dodatno testiranje. Pri uvedbi teh metod je potrebna ocena tveganja.

Člen 75

Faze odstranitve in inaktivacije virusov

1. Faze odstranitve in inaktivacije virusov se izvedejo v okviru njihovih validiranih parametrov.

2. Sprejmejo se ustrezni previdnostni ukrepi, da se prepreči morebitna virusna kontaminacija pred fazami odstranitve ali inaktivacije virusov in po njih. Odprto procesiranje se izvaja v prostorih, ki so ločeni od drugih dejavnosti procesiranja in imajo ločeno enoto za obdelavo zraka.

3. Za različne faze čiščenja se običajno ne uporablja ista oprema. V primerih, ko se uporablja ista oprema, jo je treba pred ponovno uporabo ustrezno očistiti in razkužiti.

4. Sprejmejo se ustrezni previdnostni ukrepi, da se prepreči morebiten prenos virusa (npr. prek opreme ali okolja) iz prejšnjih faz.

POGLAVJE XIX

POSEBNE ZAHTEVE ZA PLINASTE UČINKOVINE

Člen 76

Plinaste učinkovine

1. Kakovost proizvodnje plinastih učinkovin v neprekinjenem procesu (npr. zračno ločevanje) se stalno spremlja. Rezultati tega spremljanja se hranijo na način, ki omogoča oceno trendov.

2. Prenosi in dobave kriogenega in utekočinjenega plina ter polnjenje in označevanje jeklenk in premičnih kriogenih posod izpolnjujejo zahteve iz oddelkov V.6.1 in V.6.2 Priloge III k Izvedbeni uredbi (EU) 2025/2091 o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

POGLAVJE XX

KONČNE DOLOČBE

Člen 77

Začetek veljavnosti in uporaba

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 16. julija 2026.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 17. oktobra 2025

Za Komisijo
predsednica
Ursula VON DER LEYEN

PRILOGA

Izhodiščna točka za proizvodnjo učinkovin

Točka, na kateri se vhodna snov učinkovine običajno vnese v proizvodni proces, je navedena v spodnji preglednici.

Vrsta proizvodnje	Proizvodni koraki za učinkovine				
Kemična proizvodnja	Proizvodnja vhodne snovi učinkovine	Vnos vhodne snovi učinkovine v proces	Proizvodnja intermediatov	Izolacija in čiščenje	Fizično procesiranje in pakiranje
Učinkovina, pridobljena iz živalskih virov	Odvzem organa, tekočine ali tkiva	Rezanje, mešanje in/ali začetna obdelava	Vnos vhodne snovi učinkovine v proces	Izolacija in čiščenje	Fizično procesiranje in pakiranje
Učinkovina, ekstrahirana iz rastlin	Nabiranje rastlin	Rezanje in začetna ekstrakcija	Vnos vhodne snovi učinkovine v proces	Izolacija in čiščenje	Fizično procesiranje in pakiranje
Ekstrakti zelišč, ki se uporabljajo kot učinkovina	Nabiranje rastlin	Rezanje in začetna ekstrakcija		Nadaljnja ekstrakcija	Fizično procesiranje in pakiranje
Učinkovina, ki jo sestavljajo zdrobljena zelišča ali zelišča v prahu	Nabiranje rastlin in/ali gojenje in pobiranje	Rezanje/drobljenje			Fizično procesiranje in pakiranje
Biotehnologija: fermentacija/celična kultura	Vzpostavitev osnovne celične banke in delovne celične banke	Vzdrževanje delovne celične banke	Celična kultura in/ali fermentacija	Izolacija in čiščenje	Fizično procesiranje in pakiranje
„Klasična“ fermentacija za proizvodnjo učinkovine	Vzpostavitev celične banke	Vzdrževanje celične banke	Vnos celic v fermentacijo	Izolacija in čiščenje	Fizično procesiranje in pakiranje

Proizvodni koraki za učinkovine, za katere se uporablja ta uredba, so označeni s sivo barvo.