



2025/2091

27.10.2025

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2025/2091

af 17. oktober 2025

om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF ⁽¹⁾, særlig artikel 93, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Forordning (EU) 2019/6 foreskriver, at indehavere af en fremstillingstilladelse (»fremstillere«) skal overholde god fremstillingspraksis. Reglen om overholdelse af god fremstillingspraksis gælder for fremstilling af veterinærlægemidler i Unionen, herunder fremstilling af veterinærlægemidler bestemt til eksport, samt for import af veterinærlægemidler til Unionen.
- (2) Kommissionen skal vedtage god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, som skal anvendes i Unionen. Det bør sikres, at den gode fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, der skal anvendes i Unionen, forbliver i tråd med de relevante internationale standarder.
- (3) Fremstilling af visse typer af veterinærlægemidler kræver særlige hensyn. Der bør knyttes supplerende krav til fremstilling af sterile veterinærlægemidler og til aseptisk fremstilling. En test af slutproduktet for sterilitet er af begrænset værdi som metode til at påvise kontaminering. Data tilvejebragt ved in process-kontrol og ved monitorering af relevante steriliseringsparametre kan derimod give mere nøjagtige og relevante oplysninger til støtte for sterilitetssikringen af produktet. Det bør derfor ikke være muligt alene at basere sig på afsluttende test til eftervisning af sterilitet.
- (4) Der bør også indføres supplerende krav til fremstilling af biologiske og immunologiske veterinærlægemidler, herunder foranstaltninger til beskyttelse af arbejdstagerne og miljøet, samt specifikke kvalitets- og sporbarhedskrav vedrørende anvendelse af materialer af biologisk oprindelse. I tilfælde, hvor der finder en kontinuerlig proces sted fra oprindelse eller isolering af det virksomme stof fra en biologisk kilde til fremstillingen af færdigvaren (f.eks. veterinærlægemidler bestående af celler, virusbaserede vacciner eller fager), bør kravene til god fremstillingspraksis for virksomme stoffer ikke finde anvendelse; i stedet bør kravene i denne forordning gælde for hele fremstillingsprocessen. Denne forordning bør imidlertid ikke finde anvendelse på fremstilling af inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der fremstilles af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendes til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse.
- (5) Fremstilling af veterinærlægemidler fra drogemateriale, veterinærlægemidler bestemt til inkorporering i foderlægemidler, veterinærlægemidler mod ektoparasitter til ekstern anvendelse, væsker, cremer og salver, medicinske gasser og veterinærlægemidler i form af inhalationsaerosoler til trykdulst dosering kræver særlige hensyn. Det er derfor nødvendigt på visse punkter at justere kravene til god fremstillingspraksis eller, i det omfang det er relevant, fastsætte supplerende krav til nævnte produkter.

⁽¹⁾ EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Fremstilling af homøopatiske veterinærlægemidler, der er omfattet af en registreringsprocedure i henhold til artikel 86, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6, skal ske i overensstemmelse med god fremstillingspraksis. Denne forordnings krav bør finde anvendelse på en sådan måde, at der tages hensyn til, at de pågældende produkter ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse. Følgelig bør henvisninger til betingelserne i markedsføringstilladelsen for disse produkters vedkommende forstås som henvisninger til registreringsbetingelserne.
- (7) Forordning (EU) 2019/6 foreskriver, at der skal udstedes certifikat for god fremstillingspraksis, hvis det er godtgjort, at forordningens krav er overholdt. For at undgå, at der lægges hindringer i vejen for udvikling af nye koncepter eller nye teknologier, bør fremstillere kun have mulighed for at anvende andre tilgange end dem, der fastsættes ved denne forordning; dog kun hvis de kan eftervise, at den pågældende alternative tilgang gør det muligt at opfylde de samme mål, og at veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning samt dets overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen er sikret.
- (8) Der bør anvendes god fremstillingspraksis i hele veterinærlægemidlets livscyklus, herunder i forbindelse med teknologioverførsel og indtil produktionens ophør.
- (9) Samarbejde mellem fremstilleren og indehaveren af markedsføringstilladelsen er en forudsætning for, at fremstilleren kan overholde god fremstillingspraksis. Hvis fremstilleren og indehaveren af markedsføringstilladelsen er forskellige juridiske enheder, bør fremstillere og markedsføringstilladelsesindehaverens forpligtelser over for hinanden præciseres i en teknisk aftale mellem dem.
- (10) Fremstillere bør sikre, at produkterne er egnede til den påtænkte anvendelse, opfylder kravene i markedsføringstilladelsen og ikke afstedkommer risici for de behandlede dyr eller brugeren som følge af utilstrækkelig kvalitet. Fremstillere bør med henblik på at nå dette mål indføre et omfattende farmaceutisk kvalitetssystem.
- (11) Fremstillere bør ved hjælp af produktkvalitetsgennemgange verificere de eksisterende processers ensartethed og hensigtsmæssigheden af de gældende specifikationer, observere tendenser og udpege produkt- og procesforbedringer. Resultaterne af disse gennemgange bør som fornødent give anledning til gennemførelse af korrigerende eller forebyggende foranstaltninger. Der bør også regelmæssigt gennemføres selvinspektion med det formål at verificere effektiviteten af det farmaceutiske kvalitetssystem.
- (12) Med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidler bør fremstillere råde over et tilstrækkeligt antal kompetente medarbejdere med klare ansvarsområder. Medarbejderne bør tilbydes grundlæggende og fortsat træning som relevant for de opgaver, de varetager.
- (13) Med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidler bør fremstillere have passende lokaler og udstyr til fremstilling af og kontrol med veterinærlægemidler samt passende lokaler til opbevaring af materialer og produkter. De pågældende lokaler og det pågældende udstyr bør vedligeholdes på passende vis. Kvalificering og validering af lokaler og udstyr, herunder forsyningsinfrastruktur og systemer, der anvendes i forbindelse med fremstilling af veterinærlægemidler, bør være et helt grundlæggende krav for så vidt angår god fremstillingspraksis.
- (14) Med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidler bør fremstillere sikre, at der til enhver tid opretholdes passende hygiejnestandarder under fremstillingsprocessen.
- (15) Der bør som et centralt element i det farmaceutiske kvalitetssystem etableres et omfattende dokumentationssystem. Dokumentationssystemet bør sikre, at der opereres med passende instruktioner og specifikationer, herunder de(n) relevante kontrol og monitoreringsprocedurer, med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidler og overholdelse af betingelserne i markedsføringstilladelsen. Dokumentationssystemet bør desuden sikre, at alle aktiviteter, der direkte eller indirekte vil kunne påvirke veterinærlægemidlers kvalitet, registreres behørigt, og at dataenes integritet opretholdes i hele den relevante opbevaringsperiode.
- (16) Fremstillere bør ved hjælp af procesvalidering sørge for, at de kritiske aspekter af fremstillingsprocessen kontrolleres behørigt, og at der sikres en ensartet produktion i overensstemmelse med de kvalitetskrav, der er fastsat i markedsføringstilladelsen.

- (17) Der bør fastsættes krav vedrørende håndtering af materialer og produkter, kvalificering af leverandører, forebyggelse af krydskontaminering og pakning.
- (18) Der bør implementeres kvalitetskontrolprocedurer med det formål at sikre, at materialer ikke frigives til brug og produkter ikke frigives til levering, før deres kvalitet er blevet verificeret. Kvalitetskontrol bør derfor omfatte prøveudtagning, specifikationer og testning samt organisatoriske foranstaltninger, dokumentation og frigivelsesprocedurer.
- (19) Korrekt prøveudtagning er af afgørende betydning for at kunne sikre kvaliteten af veterinærlægemidler. Referenceprøver og retentionsprøver bør opbevares som en fortegnelse for den pågældende batch af færdigvaren eller for batcher af de materialer, der er anvendt til fremstilling af veterinærlægemidlet, og med henblik på vurdering i forbindelse med kvalitetsundersøgelser.
- (20) Med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidler og overholdelse af betingelserne i markedsføringstilladelsen bør fremstillere udføre batchfrigivelsestest og in process-kontrol. Der bør tillige gennemføres et løbende stabilitetsprogram.
- (21) Realtidsfrigivelsestestning og testning med henblik på parametrisk frigivelse bør kunne accepteres på visse betingelser.
- (22) Der bør fastsættes detaljerede regler vedrørende proceduren for certificering fra den sagkyndige persons side og frigivelse af batcher. For så vidt angår veterinærlægemidler fremstillet uden for Unionen bør certificeringsproceduren betragtes som det sidste trin i fremstillingsprocessen forud for den faktiske markedsføring.
- (23) For at sikre, at anvendelse af IT-systemer ikke øger risikoen for forringelse af veterinærlægemidlers kvalitet, bør der fastsættes visse krav til anvendelsen af sådanne systemer.
- (24) Med henblik på at sikre, at outsourcing af aktiviteter vedrørende fremstilling og kontrol af veterinærlægemidler ikke øger risikoen for forringelse af det pågældende produkts kvalitet, bør der fastsættes visse krav desangående. Først og fremmest bør outsourcing ske på grundlag af skriftlige aftaler og med en klar ansvarsfordeling mellem parterne.
- (25) For at sikre, at kvalitetsproblemer hurtigt opdages og afhjælpes, bør fremstillere indføre et system til registrering og undersøgelse af mistanke om kvalitetsfejl og kvalitetsrelaterede klager. Der bør desuden fastlægges tilbagekaldelsesprocedurer.
- (26) Der bør fastsættes specifikke krav vedrørende brug af ioniserende stråling ved fremstilling af veterinærlægemidler.
- (27) Selv om de krav til god fremstillingspraksis, der fastsættes ved denne forordning, er i overensstemmelse med de gældende krav i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ^(*), bør de kompetente myndigheder og berørte interessenter have tid til at gøre sig bekendt med bestemmelserne i denne forordning. Dens anvendelse bør derfor udskydes.
- (28) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

^(*) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

1. Ved denne forordning fastsættes kravene til god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.
2. Fremstilling af sterile veterinærlægemidler og aseptisk fremstilling skal ske i overensstemmelse med de supplerende krav i bilag I.
3. Fremstilling af biologiske og immunologiske veterinærlægemidler skal ske i overensstemmelse med de supplerende krav i bilag II. Denne forordning finder imidlertid ikke anvendelse på fremstilling af inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der fremstilles af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendes til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse.
4. Bilag III indeholder supplerende krav og visse tilpasninger af denne forordnings krav for følgende veterinærlægemidler:
 - a) veterinærlægemidler fra drogemateriale
 - b) veterinærlægemidler bestemt til inkorporering i foderlægemidler
 - c) veterinærlægemidler mod ektoparasitter til ekstern anvendelse
 - d) væsker, cremer og salver
 - e) medicinske gasser
 - f) inhalationsaerosoler til trykdløst dosering.
5. Opfyldelse af kravene i denne forordning er ensbetydende med overholdelse af god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, men der kan også anvendes andre tilgange end dem, der fastsættes ved denne forordning, hvis det på tilfredsstillende vis er godtgjort, at den alternative tilgang gør det muligt at opfylde de samme mål, og at det pågældende veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning er sikret, og betingelserne i markedsføringstilladelsen er overholdt.

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

- 1) »farmaceutisk kvalitetssystem«: samtlige de foranstaltninger, der træffes som led i fremstillingsprocessen for at sikre, at lægemidler har den kvalitet, der er nødvendig for den påtænkte anvendelse
- 2) »kvalitetsrisikostyring«: en systematisk proces, der anvendes både proaktivt og retrospektivt, til vurdering, kontrol, kommunikation og løbende gennemgang af risici for veterinærlægemidlets kvalitet i hele dets livscyklus
- 3) »fremstillingssite«: et site, der udfører en af de aktiviteter, for hvilke der kræves en fremstillingstilladelse i henhold til artikel 88, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6

- 4) »batch«: en bestemt mængde materialer eller produkter, som undergår de(n) samme proces(ser), således at den kan forventes at være homogen. I forbindelse med kontrol af færdigvaren forstås ved en batch af et veterinærlægemiddel alle enheder af en lægemiddelform, som stammer fra samme oprindelige materialemasse, og som har undergået den samme serie af fremstillingsprocesser eller samme steriliseringsproces, eller — i tilfælde af en kontinuerlig produktionsproces — samtlige enheder fremstillet inden for et bestemt tidsrum. Ved kontinuerlig fremstilling svarer en batch til en nærmere bestemt del af produktionen, som er karakteriseret ved den tilsigtede homogenitet
- 5) »bulkprodukt«: ethvert produkt, for hvilket alle procestrin, bortset fra den endelige pakning, er afsluttet
- 6) »mellemprodukt«: delvist forarbejdet materiale, som skal undergå yderligere fremstillingstrin, inden det bliver et bulkprodukt
- 7) »færdigvare«: et veterinærlægemiddel, der har undergået alle produktionstrin, herunder pakning i den endelige beholder
- 8) »pakning«: alle processer, herunder påfyldning (med undtagelse af steril påfyldning) og mærkning, som et bulkprodukt skal undergå for at blive en færdigvare
- 9) »pakkemateriale«: ethvert materiale, der anvendes ved pakning af et veterinærlægemiddel, bortset fra ydre emballage, som anvendes til transport eller forsendelse. Pakkemateriale kan vedrøre indre eller ydre emballage
- 10) »in process-kontrol«: den kontrol, der udføres under produktionen for at monitorere og om nødvendigt justere processen med henblik på at sikre, at produktet er i overensstemmelse med de krævede specifikationer. Miljømonitorering og udstyrskontrol er en del af in process-kontrollen
- 11) »kvalificering«: processen med at eftervise, at enheder, lokaler, udstyr, forsyningsinfrastruktur, systemer eller materialer er egnede til den påtænkte opgave og kan yde det forventede
- 12) »validering«: en proces til eftervisning af, at en metode eller proces er egnet til den påtænkte anvendelse
- 13) »referenceprøve«: en prøve af en batch af materialer, der er anvendt til fremstilling af et veterinærlægemiddel eller en færdigvare, og som opbevares med henblik på om nødvendigt at kunne underkastes analyser inden for den pågældende batchs holdbarhedstid
- 14) »retentionsprøve«: en prøve af en færdigpakket enhed fra en batch af færdigvaren, som opbevares til identifikationsformål
- 15) »reprocessering«: behandling af hele eller en del af en batch af et produkt af en uacceptabel kvalitet fra et bestemt produktionstrin med det formål at gøre kvaliteten acceptabel gennem et eller flere yderligere procestrin
- 16) »område«: et bestemt areal. En gruppe lokaler i en bygning, som benyttes i forbindelse med fremstilling af et eller flere produkter, og som er tilsluttet det samme ventilationsanlæg, betragtes som ét område
- 17) »rent område«: et område, der er udformet samt vedligeholdes og kontrolleres med det formål at forhindre partikelkontaminering og mikrobiologisk kontaminering
- 18) »indesluttet område«: et område, der er udformet (inkl. ventilationsanlæg og luftfiltrering) samt vedligeholdes og kontrolleres med det formål at forhindre kontaminering af det omgivende miljø med biologiske eller andre agenser
- 19) »segregeret område«: et område på et fremstillingssite med separat lager, separat produktionslokale med separat HVAC (varme-, ventilations- og klimaanlæg), dedikeret udstyr, som er forbeholdt produktion af én type produkt med en bestemt risikoprofil, samt begrænsninger for, hvordan personale og udstyr kan bevæge sig rundt og flyttes omkring

- 20) »sluse«: et lukket rum med døre med interlock, dvs. døre, der ikke kan åbnes samtidig, som er konstrueret med henblik på at sikre kontrollen med lufttrykket mellem lokaler, der støder op til hinanden (normalt med forskellige luftrenhedsgrader). Formålet med en sluse er at forhindre indtrængen af partikler og kontaminering med mikroorganismer fra et mindre kontrolleret område. En gennemrækningssluse er det samme som en »sluse«, men er typisk mindre
- 21) »lukket system«: et system, der er udformet og anvendes med henblik på at undgå, at produktet eller materialet udsættes for rummiljøet. Det er muligt at tilsætte materialer til et lukket system, men tilsætningen skal ske på en sådan måde, at produktet ikke udsættes for rummiljøet (f.eks. ved hjælp af sterile konnektorer eller fusionerings-systemer). Det kan være nødvendigt at åbne et lukket system (f.eks. for at montere et filter eller udføre en samling), men den lukkede tilstand reetableres — vha. sanitering eller sterilisering — inden procesanvendelse
- 22) »krydskontaminering«: kontaminering af et materiale eller et produkt med et andet materiale eller produkt
- 23) »isolator«: en lukket enhed, som kan underkastes reproducerbar indvendig biodekontaminering, med et internt arbejdsområde, som opfylder klasse A-betingelser og sikrer ukompromitteret, vedvarende isolation af facilitetens indre fra det omgivende miljø (f.eks. omgivende renrumsluft og personale). Der findes to hovedtyper af isolatorer:
- a) lukkede isolatorer, som forhindrer kontaminering af isolationsenhedens indre udefra, derved at materiale overføres via aseptisk forbindelse til hjælpeudstyr frem for ved brug af åbninger ud imod det omgivende miljø. Lukkede systemer forbliver hermetisk lukkede under hele driften
 - b) åbne isolatorer, som er udformet med henblik på at muliggøre kontinuerlig eller semikontinuerlig tilførsel eller udtagning af materialer under processerne gennem en eller flere åbninger. Åbningerne er udformet, så det (f.eks. ved hjælp af kontinuerligt overtryk) forhindres, at kontaminering trænger ind i isolatoren udefra
- 24) »kampagnefremstilling«: fremstilling af en serie af batcher af samme produkt inden for et bestemt tidsrum, efterfulgt af nøje overholdelse af på forhånd fastsatte kontrolforanstaltninger inden skift til et andet produkt. Det er muligt at anvende det samme udstyr til flere forskellige produkter ved kampagnefremstilling, forudsat at der træffes passende kontrolforanstaltninger
- 25) »aseptisk behandling/fremstilling«: forarbejdnings- eller fremstillingsaktiviteter, der udføres under forhold, der forhindrer kontaminering
- 26) »karantæne«: isolering — fysisk eller på anden effektiv vis — af materialer, mellemprodukter, bulkprodukter eller færdigvarer, i afventning af en beslutning om enten frigivelse eller kassering
- 27) »rekonciliering«: afstemning, under behørig hensyntagen til normal variation, af den teoretiske mængde produkt eller materialer og den faktisk producerede eller anvendte mængde
- 28) »bracketing«: en tilgang, hvor kun yderpunkterne af visse på forhånd fastsatte faktorer testes eller valideres. Med denne udformning antages det, at testene eller valideringen af yderpunkterne også dækker validering af alle mellemliggende niveauer
- 29) »matrixmetode«: en tilgang, hvor en delmængde af det samlede antal mulige prøver for alle faktorkombinationer testes på et bestemt tidspunkt, og prøver af en anden delmængde testes for alle faktorkombinationer på et efterfølgende tidspunkt. Resultaterne for hver delmængde af prøver antages at være repræsentative for alle prøver på et givet tidspunkt
- 30) »underskrevet«: registrering af den person, der udførte en bestemt handling eller gennemgang. Denne registrering kan være initialer, en fuldstændig, håndskreven underskrift, et personligt segl eller en avanceret elektronisk signatur som defineret i artikel 3, nr. 11), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 910/2014 ⁽³⁾.

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 910/2014 af 23. juli 2014 om elektronisk identifikation og tillidstjenester til brug for elektroniske transaktioner på det indre marked og om ophævelse af direktiv 1999/93/EF (EUT L 257 af 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Artikel 3***Markedsføringstilladelsesindehaverens rolle med hensyn til god fremstillingspraksis**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at de specifikationer og instruktioner, der gives til fremstilleren, er i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Ændringer i specifikationerne eller instruktionerne, der er nødvendige for at kunne operere i overensstemmelse med en variation af betingelserne i markedsføringstilladelsen, skal straks meddeles til fremstilleren.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal hurtigt meddele fremstilleren alle oplysninger af relevans for fremstillingsprocessen samt alle relevante oplysninger af potentiel betydning for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. Fremstilleren skal derefter underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen om alle oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med fremstillingsaktiviteterne og er relevante for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.
3. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen er en anden enhed end fremstilleren, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen evaluere resultaterne af den i artikel 6 omhandlede produktkvalitetsgennemgang og vurdere, om der eventuelt skal træffes passende foranstaltninger.
4. De forpligtelser, indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstilleren har over for hinanden, skal fastlægges skriftligt.

KAPITEL II

FARMACEUTISK KVALITETSSYSTEM*Artikel 4***Implementering af et farmaceutisk kvalitetssystem**

1. Fremstilleren skal operere med et omfattende farmaceutisk kvalitetssystem udformet med henblik på at sikre kvaliteten af veterinærlægemidlerne.
2. Overholdelse af god fremstillingspraksis og betingelserne i markedsføringstilladelsen skal være et hovedelement i det farmaceutiske kvalitetssystem.

*Artikel 5***Krav til det farmaceutiske kvalitetssystem**

1. Udformningen af det farmaceutiske kvalitetssystem skal være baseret på følgende risikostyringsprincipper:
 - a) Vurderingen af risici for forringelse af kvaliteten skal baseres på videnskabelig viden, erfaringer med processen og i sidste ende sammenhængen med beskyttelse af brugeren og de behandlede dyrs sikkerhed.
 - b) Indsatsniveauet og omfanget af formaliteter og dokumentation for kvalitetsrisikostyringsprocessen skal stå i et rimeligt forhold til risikoniveauet.
2. Om end nogle aspekter kan gælde hele virksomheden, skal det farmaceutiske kvalitetssystem udvikles og implementeres på siteniveau.
3. Der skal tages hensyn til virksomhedens størrelse og kompleksiteten af de relevante aktiviteter i forbindelse med udvikling af et farmaceutisk kvalitetssystem eller ændring af et eksisterende system. Den øverste ledelse har det endelige ansvar for at sikre effektiviteten af det farmaceutiske kvalitetssystem og skal i det øjemed sørge for, at der afsættes passende ressourcer.
4. Det farmaceutiske kvalitetssystem skal være behørigt dokumenteret, ligesom effektiviteten af det skal monitoreres.

5. Det farmaceutiske kvalitetssystem skal sikre:
- a) at der er et tilstrækkeligt antal medarbejdere med de nødvendige kvalifikationer og den fornødne træning, og at der er en klar ansvarsfordeling, som også skal omfatte ledelsesansvar
 - b) at lokaler og udstyr er egnede til den påtænkte anvendelse og vedligeholdes på passende vis
 - c) at der opereres med et passende dokumentationssystem, som sikrer fastsættelse af passende specifikationer for de materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidlet, mellemproduktet, bulkproduktet og færdigvaren, at produktions- og kvalitetskontrolprocedurerne er klart defineret, og at der føres passende fortegnelser
 - d) at der er indført ordninger for udvælgelse og monitorering af leverandører
 - e) at fremstillingsprocessen gennemgås systematisk med henblik på at sikre, at den gør det muligt konsekvent at levere et produkt af den fornødne kvalitet i overensstemmelse med de relevante specifikationer og med betingelserne i markedsføringstilladelsen
 - f) at der foretages passende kontrol af mellemprodukter og eventuel anden in process-kontrol og validering
 - g) at veterinærlægemidler ikke sælges eller leveres, før en sagkyndig person har attesteret, at hver produktionsbatch er produceret og kontrolleret i overensstemmelse med kravene i markedsføringstilladelsen og med god fremstillingspraksis
 - h) at der tages hensyn til resultaterne af produkt- og procesmonitoreringen i forbindelse med batchfrigivelse og undersøgelse af afvigelser
 - i) at kvalitetsfejl, afvigelser og andre problemer eller usædvanlige hændelser, der vil kunne påvirke veterinærlægemidlets kvalitet, identificeres hurtigst muligt, at årsagerne undersøges, og at der træffes passende korigerende og/eller forebyggende foranstaltninger. Effektiviteten af disse foranstaltninger skal monitoreres og vurderes
 - j) at der er indført ordninger for fremadrettet vurdering af planlagte ændringer og for godkendelse heraf forud for deres gennemførelse under hensyntagen til gældende forskriftsmæssige krav samt for evaluering af de gennemførte ændringer (ændringskontrol)
 - k) at der anvendes processer, der skal sikre en passende styring af outsourcete aktiviteter
 - l) at viden om produktet og fremstillingen heraf forvaltes på behørig vis i hele veterinærlægemidlets livscyklus, navnlig i forbindelse med overførsel af aktiviteter og gennemførelse af ændringer i fremstillingsprocessen eller i kontrolprocedurer
 - m) at der opereres med en proces for selvinspektion og/eller kvalitetsaudit til regelmæssig vurdering af kvaliteten af det farmaceutiske kvalitetssystem.

Artikel 6

Produktkvalitetsgennemgang

1. Der skal hvert år for hvert enkelt veterinærlægemiddel foretages en dokumenteret produktkvalitetsgennemgang under hensyntagen til tidligere undersøgelser, idet den som minimum skal omfatte en gennemgang af følgende elementer:
- a) materialer, der er anvendt i fremstillingsprocessen, navnlig materialer fra nye kilder
 - b) sporbarheden i forsyningskæden for virksomme stoffer
 - c) kritisk in process-kontrol og resultaterne for færdigvaren
 - d) alle batcher, der ikke opfyldte de(n) fastsatte specifikation(er), og undersøgelsen heraf
 - e) væsentlige afvigelser eller uoverensstemmelser samt undersøgelsen heraf og effektiviteten af korigerende og forebyggende foranstaltninger truffet i den anledning
 - f) ændringer i fremstillingsprocessen eller i analysemetoder
 - g) variationer af betingelserne i markedsføringstilladelsen, som påvirker kvaliteten, og som der er ansøgt om, som er godkendt, eller som er afvist, samt en gennemgang af forpligtelser efter markedsføringen, der påvirker kvaliteten, herunder forpligtelser af relevans for veterinærlægemidler, der udelukkende er bestemt til eksport

- h) resultaterne af stabilitetsmonitoreringsprogrammet og eventuelle negative tendenser
- i) kvalitetsrelaterede returneringer, klager og tilbagekaldelser og undersøgelser foretaget på det pågældende tidspunkt
- j) tilstrækkeligheden af eventuelle andre, tidligere truffne korrigerende foranstaltninger vedrørende produkter, processer eller udstyr
- k) kvalificeringsstatussen for det/den relevante udstyr og forsyningsinfrastruktur, såsom HVAC, vand eller komprimerede gasser
- l) eventuelle kontraktlige ordninger vedrørende outsourcete aktiviteter med det formål at sikre, at de er ajourført.

2. Der skal fastsættes procedurer for gennemførelse og evaluering af produktkvalitetsgennemgangene, og effektiviteten heraf skal verificeres i forbindelse med de i artikel 7 omhandlede selvinspektioner. Produktkvalitetsgennemgange kan grupperes efter produkttype (f.eks. faste doseringsformer, flydende doseringsformer eller sterile produkter), hvis det er videnskabeligt begrundet.

3. Resultaterne af produktkvalitetsgennemgangen skal evalueres, og det skal vurderes, hvorvidt der er behov for korigerende og/eller forebyggende foranstaltninger eller eventuelt genvalidering. Der skal overvejes muligheder for kvalitetsforbedringer, i det omfang det er relevant.

Artikel 7

Selvinspektion

1. Der skal gennemføres selvinspektioner til monitorering af implementeringen af ordningerne vedrørende personale, lokaler, udstyr, dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, batchfrigivelse og ordninger for behandling af kvalitetsrelaterede klager og tilbagekaldelser med det formål at verificere egnetheden heraf og derigennem sikre, at veterinærlægemidlerne lever op til de fornødne kvalitetsstandarder og overholder betingelserne i markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis.
2. Selvinspektioner skal gennemføres med på forhånd fastsatte intervaller af personer, der ikke er involveret i de auditerede aktiviteter.
3. Selvinspektionerne skal registreres. Den relevante rapportering skal indeholde fremsatte bemærkninger og eventuelle forslag til korigerende foranstaltninger. De foranstaltninger, der træffes efterfølgende, skal ligeledes registreres.

Artikel 8

Ledelsesgennemgang

Det farmaceutiske kvalitetssystemets anvendelse skal gennemgås regelmæssigt med inddragelse af den øverste ledelse med henblik på at identificere muligheder for at forbedre veterinærlægemidlerne, fremstillingsprocessen og selve systemet.

KAPITEL III

PERSONALE

Artikel 9

Generelle krav til personalet

1. Der skal på hvert fremstillingssite være et tilstrækkeligt antal medarbejdere med de nødvendige kvalifikationer og den nødvendige praktiske erfaring i forhold til de påtænkte processer. De enkelte medarbejders respektive ansvarsområder skal være klart beskrevet.
2. Nøglepersonale, herunder de i artikel 97 i forordning (EU) 2019/6 omhandlede sagkyndige personer, produktionslederen, kvalitetskontrollere og, hvor det er relevant, kvalitetssikringslederen eller lederen af kvalitetsenheden, skal udpeges af den øverste ledelse. De skal gives tilstrækkelige ressourcer til udførelsen af deres opgaver.

3. Nøglepersonalets opgaver skal være klart defineret i stillingsbeskrivelserne. De hierarkiske forhold skal være fastlagt i en organisationsplan. Der må ikke være huller eller uforklarlige overlapninger. Produktionslederen er ansvarlig for de i kapitel VI omhandlede aktiviteter samt for træning af personalet og kvalificering og vedligeholdelse af udstyr og lokaler, der anvendes til produktion. Kvalitetskontrollere er ansvarlig for den i kapitel VII omhandlede kvalitetskontrol og for træning af personalet.

4. Produktionslederen og kvalitetskontrollere skal være uafhængige af hinanden. I større organisationer vil det kunne være nødvendigt at uddelegere nogle af deres opgaver. En sådan delegering af opgaver må dog ikke indebære overdragelse af ansvar. Afhængigt af virksomhedens størrelse og organisatoriske struktur kan der desuden udpeges en særskilt kvalitetssikringsleder eller en særskilt leder af en kvalitetsenhed. I så fald kan produktionslederens og kvalitetskontrollere's ansvarsområder deles med kvalitetssikringslederen eller lederen af kvalitetsenheden.

5. Konsulenter skal have den fornødne uddannelse, træning og erhvervs erfaring til at kunne rådgive om det område, deres kontrakt vedrører. Der skal føres fortegnelser over konsulenters kvalifikationer og typen af de tjenester, de leverer.

Artikel 10

Træning

1. Alt personale skal gennemgå grundlæggende og fortsat træning som relevant for de opgaver, de varetager. Personale, der som led i deres arbejde har deres gang i produktions- og lagerområder eller i kontrollaboratorier, og andet personale, hvis aktiviteter vil kunne påvirke produktets kvalitet, skal være trænet i det farmaceutiske kvalitetssystem og god fremstillingspraksis. Personale, der arbejder i områder, hvor der er fare for kontaminering, f.eks. rene områder eller områder, hvor der håndteres højaktive, giftige, infektiøse eller sensibiliserende materialer, skal gennemgå særlig træning. Træningen skal også omfatte de i artikel 11 omhandlede hygiejneprogrammer.

2. Effektiviteten af træningen i praksis skal vurderes med jævne mellemrum. Der skal føres fortegnelser over træningsforløbene.

Artikel 11

Hygiejne

1. Der skal udarbejdes detaljerede hygiejneprogrammer i overensstemmelse med de forskellige behov på fremstillingssitet. Programmerne skal omfatte procedurer for personalets sundhed, hygiejnepraksis og påklædning. Der skal lægges særlig vægt på hygiejneforanstaltninger, der er nødvendige ved fremstilling af sterile og biologiske præparater. Alle personer, der kommer ind i produktions- og kontrolområder, skal nøje overholde hygiejneprocedurerne.

2. Personalet skal tilbydes en lægeundersøgelse i forbindelse med ansættelsen og efterfølgende sundhedsmonitorering, som står i et rimeligt forhold til de risici, der er forbundet med det fremstillede produkts specifikke karakteristika og personalets opgaver. Personalet skal opfordres til at oplyse fremstilleren om helbredstilstande, der kan være af betydning for produkternes kvalitet.

3. Personer, der er ramt af en infektionssygdom eller har åbne sår på de eksponerede dele af kroppen, må så vidt muligt ikke være involveret i fremstilling af veterinærlægemidler.

4. Enhver person, der kommer ind i fremstillingsområder, skal bære beskyttelsesbeklædning, som er passende til de processer, der skal udføres, idet den skal udskiftes som fornødent. Beklædningen og kvaliteten heraf skal være passende i forhold til processen i arbejdsområdet og dets klassifikation. Den skal bæres på en sådan måde, at operatøren og produktet beskyttes mod risiko for kontaminering.

5. Direkte kontakt mellem operatørens hænder og det eksponerede produkt eller det udstyr, der kommer i kontakt med produktet, skal undgås.

6. Det er forbudt at spise, drikke, tygge eller ryge eller opbevare fødevarer, drikkevarer, rygeprodukter eller medicin til personlig brug i produktions- og lagerområder. Enhver uhygiejnisk praksis i fremstillingsområdet eller i ethvert andet område, hvor der ville kunne ske en negativ påvirkning af produktet, er ligeledes forbudt.

7. Besøgende og ikke-trænede personale må generelt ikke have adgang til produktions- eller kvalitetskontrolområder. Er sådan adgang uundgåelig, skal de besøgende eller det ikke-trænede personale på forhånd informeres om især personlig hygiejne og foreskrevne beskyttelsesbeklædning, ligesom de skal holdes under tæt opsyn.

KAPITEL IV

LOKALER OG Udstyr

Artikel 12

Generelle krav til lokaler

1. Lokaler, der anvendes til fremstilling eller import af veterinærlægemidler, skal være egnede til de påtænkte processer. Lokalerne skal først og fremmest være udformet eller tilpasset, være udstyret samt anvendes, rengøres og vedligeholdes med henblik på at minimere risikoen for udefrakommende kontaminering, krydskontaminering, fejl og enhver negativ indvirkning på produkternes kvalitet.
2. Lokaler skal være udformet og udstyret, så de er bedst muligt beskyttet mod insekter og andre dyr. Der skal træffes foranstaltninger til at forhindre uautoriseret adgang til lokalerne.
3. Produktions-, lager- og kvalitetskontrolområder må ikke benyttes som gennemgangsområde af personale, der ikke arbejder i disse områder.

Artikel 13

Produktionsområder

1. Krydskontaminering skal forhindres gennem passende udformning og anvendelse af lokalerne. Foranstaltningerne til forebyggelse af krydskontaminering skal stå i et rimeligt forhold til risiciene. Risici skal vurderes og kontrolleres under anvendelse af kvalitetsrisikostyringsprincipperne.
2. Det vil, afhængigt af risikoniveauet og på grundlag af resultatet af en kvalitetsrisikostyringsvurdering, kunne være nødvendigt at lade nogle lokaler og noget udstyr være forbeholdt fremstilling eller pakning af et bestemt produkt eller en bestemt produktklasse. Brug af sådanne dedikerede lokaler er påkrævet, når en risiko ikke kan kontrolleres på tilfredsstillende vis hjælp af driftsmæssige eller tekniske foranstaltninger.
3. Lokalerne skal være indrettet på en sådan måde, at produktionen kan finde sted i områder, der er forbundet i en logisk rækkefølge svarende til rækkefølgen af processerne og det fornødne renhedsniveau.
4. Det arbejdsareal og den lagerplads, der anvendes i produktionen, skal være indrettet på passende vis med henblik på at minimere risikoen for forveksling af forskellige produkter eller deres komponenter, forhindre krydskontaminering og minimere risikoen for udeladelse eller forkert anvendelse af fremstillings- eller kontroltrin.
5. Hvor materialer, der anvendes til produktion af et veterinærlægemiddel, et mellemprodukt eller et bulkprodukt, eksponeres for det omgivende miljø, skal områdets indvendige overflader (vægge, gulve og lofter) være glatte, frie for revner/sprækker og åbne fuger/samlinger, ligesom de ikke må afgive partikler og skal være nemme at gøre ordentligt rene samt om nødvendigt desinficere.

6. Rørinstallationer, belysning, ventilationssteder og andre forsyningsfaciliteter skal være udformet og placeret på en sådan måde, at der ikke opstår fordybninger/indhak, som er vanskelige at rengøre. De skal i vedligeholdelsesøjemed så vidt muligt være tilgængelige fra arealer uden for fremstillingsområderne.
7. Afløb skal have en passende størrelse og være forsynet med vandlås. Åbne kanaler skal så vidt muligt undgås og skal, såfremt de er nødvendige, have lav dybde, så de er nemme at rengøre og desinficere.
8. Produktionsområder skal være effektivt ventileret og forsynet med luftkontrollfaciliteter (til kontrol af temperatur samt om nødvendigt luftfugtighed og filtrering), der er passende i forhold til de håndterede produkter, de processer, der udføres i dem, og det omgivende miljø.
9. I tilfælde, hvor der genereres støv, f.eks. i forbindelse med prøveudtagning, vejning, blanding og forarbejdning eller pakning af tørre produkter, skal der træffes foranstaltninger til at forhindre krydskontaminering og lette rengøring.

Artikel 14

Kvalitetskontrolområder

1. Kvalitetskontrolområder skal generelt være adskilt fra produktionsområder. Laboratorier til kontrol af biologiske og mikrobiologiske produkter og radioisotoper skal ligeledes være adskilt fra hinanden. Der kan dog foretages in process-kontrol inden for produktionsområdet, forudsat at den ikke indebærer nogen risiko for produkterne.
2. Kvalitetskontrolområder skal være udformet, så de passer til de processer, der skal udføres i disse områder. Der skal være tilstrækkeligt med plads, så forveksling/sammenblanding og krydskontaminering under testningen undgås. Der skal være tilstrækkelig lagerplads til prøver og fortegnelser. Det vil tillige kunne være nødvendigt med særskilte lokaler med henblik på beskyttelse af følsomme instrumenter mod vibrationer, elektrisk interferens, luftfugtighed eller ethvert andet forhold, der vil kunne have negativ indvirkning på deres ydeevne.
3. Der skal træffes særlige forholdsregler i kvalitetskontrolområder, hvor der håndteres farlige stoffer såsom biologiske prøver.

Artikel 15

Lagerområder

1. Lagerområder skal have tilstrækkelig kapacitet til at sikre korrekt opbevaring af diverse kategorier af materialer og produkter, herunder produkter i karantæne og frigivne, kasserede, returnerede eller tilbagekaldte produkter.
2. I modtagelses- og afsendelsesområder skal materialer og produkter holdes beskyttet mod vejrliget. Modtagelsesområder skal være udformet og udstyret på en sådan måde, at beholdere med indgående materialer kan rengøres som fornødent inden oplagring.
3. Materialer eller produkter, der udgør en specifik risiko, skal opbevares i sikre og beskyttede områder.
4. Hvis karantænestatus sikres ved opbevaring i separate områder, skal disse områder være tydeligt mærket, ligesom kun autoriseret personale må have adgang til dem. Ethvert system, der anvendes i stedet for fysisk karantæne, skal frembyde tilsvarende sikkerhed.
5. Der skal være særskilte områder til opbevaring af kasserede, tilbagekaldte eller returnerede materialer eller produkter. Hvis der udtages prøver i lagerområdet, skal prøveudtagningen foretages på en sådan måde, at kontaminering og krydskontaminering undgås.

Artikel 16

Tilknyttede områder

1. Hvile- og forfriskningsområder skal være adskilt fra produktions-, lager- og kvalitetskontrolområder. Toiletter må ikke ligge i direkte forbindelse med produktions-, lager- eller kvalitetskontrolområder.

2. Vedligeholdelsesværksteder skal så vidt muligt være adskilt fra produktionsområderne. Hvis der opbevares reservedele og værktøj i produktionsområdet, skal de(t) opbevares i lokaler eller skabe, der udelukkende anvendes til dette formål.
3. Dyr skal holdes i separate områder med separat indgang og ventilationsanlæg.

Artikel 17

Temperatur- og miljøkontrol

1. Der skal være passende belysnings-, temperatur-, luftfugtigheds- og ventilationsforhold, som ikke, hverken direkte eller indirekte, indvirker negativt på veterinærlægemidlerne under fremstilling eller opbevaring eller på udstyrets korrekte funktion. Hvor der kræves særlige forhold (f.eks. med hensyn til temperatur, luftfugtighed), skal disse specificeres og monitoreres.
2. Der skal træffes passende foranstaltninger til monitorering af centrale miljøparametre på fremstillingssitet.

Artikel 18

Udstyr

1. Udstyr, der anvendes til produktion eller kontrol, skal være egnet til formålet og må ikke udgøre nogen fare for produktet. De dele af produktionsudstyret, der kommer i kontakt med produktet, må ikke have uønskede reaktive, additive, adsorptive eller absorptive egenskaber, der vil kunne påvirke produktets kvalitet.
2. Udstyr, der er af kritisk betydning for produkternes kvalitet, skal gøres til genstand for passende kvalificering.
3. Vægte og måleudstyr skal have et målespektrum og en præcision, der sikrer nøjagtige vejninger.
4. Udstyr skal anvendes og vedligeholdes på en sådan måde, at risikoen for fejl minimeres, og med henblik på at forhindre kontaminering, krydskontaminering og generelt enhver negativ indvirkning på produktets kvalitet.
5. Udstyr skal kalibreres, inspiceres eller kontrolleres, alt efter hvad der er relevant, med nærmere fastsatte intervaller med henblik på at sikre en tilfredsstillende ydeevne. For så vidt angår IT-systemer skal kontrollen omfatte en vurdering af systemets evne til at sikre dataintegriteten. Der skal føres passende fortegnelser over denne kontrol. Bilag IV indeholder supplerende krav vedrørende anvendelse af IT-systemer.
6. Udstyr skal rengøres på passende vis med henblik på at forhindre risiko for kontaminering af produkterne. Rengørings- eller dekontamineringsprocedurerne skal være nærmere beskrevet på skrift, så det sikres, at rengøringsudstyret ikke bliver en kilde til kontaminering. Udstyr skal til enhver tid opbevares i ren og tør stand.
7. Udstyr skal være placeret og installeret på passende vis med henblik på at minimere risikoen for fejl eller kontaminering. Generelt må udstyr, herunder laboratorieudstyr, ikke flyttes mellem højrisikoområder. Hvis udstyr flyttes mellem højrisikoområder, skal der træffes passende foranstaltninger til at forhindre risiko for krydskontaminering. Det flyttede udstyrs kvalificeringsstatus tages som fornødent også op til fornyet overvejelse.
8. Faste rørinstallationer skal være tydeligt mærket med angivelse af indholdet og, hvor det er relevant, strømningsretningen.
9. Vand til farmaceutisk brug og, i det omfang det er relevant, andre vandrør skal saniteres efter skriftlige procedurer, som beskriver aktionsgrænserne for mikrobiologisk kontaminering og de foranstaltninger, der skal træffes.
10. Defekt udstyr skal fjernes fra produktions- og kvalitetskontrolområderne eller skal, hvis det ikke er muligt at fjerne udstyret, tydeligt mærkes som værende defekt.

*Artikel 19***Kvalificering af lokaler og udstyr**

1. Lokaler og udstyr, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, herunder forsyningsinfrastruktur og systemer, skal være kvalificeret som relevant for at sikre, at de er egnede til de påtænkte processer. Kvalificeringen skal udføres i overensstemmelse med kravene i bilag V.
2. Beslutninger vedrørende genstanden for og omfanget af kvalificering skal være baseret på en risikovurdering, som skal dokumenteres.
3. En fremstiller skal inden påbegyndelse af fremstilling af en ny type veterinærlægemiddel i lokaler, der allerede er blevet kvalificeret, vurdere, om der er behov for rekvalificering under hensyntagen til de specifikke risici og karakteristika ved den nye fremstillingsproces eller det nye produkt.
4. Lokaler og udstyr skal revurderes med passende mellemrum til bekræftelse af, at de(t) fortsat er egnet/egnede til de påtænkte processer.

KAPITEL V

DOKUMENTATION*Artikel 20***Dokumentationssystem**

1. Der skal etableres og opretholdes et dokumentationssystem, der gør det muligt at opfylde målsætningerne for det farmaceutiske kvalitetssystem.
2. Dokumentationssystemet skal på fyldestgørende vis omfatte instruktioner og specifikationer samt anden dokumentation af relevans for det farmaceutiske kvalitetssystem og skal sikre, at der føres fortegnelser over aktiviteter, der direkte eller indirekte kan påvirke veterinærlægemidlernes kvalitet.
3. Dokumenternes indhold skal være entydigt og skal holdes ajour.
4. Dokumentation kan opbevares i forskellige former, og kravene i dette kapitel finder anvendelse uanset formen. Hvor der anvendes elektroniske eller fotografiske systemer, videosystemer eller andre databehandlingssystemer, skal de relevante systemer først valideres for at sikre, at de er egnede til at lagre de pågældende data på passende vis i den krævede opbevaringsperiode.

*Artikel 21***Specifikationer og instruktioner**

1. Specifikationer og instruktioner skal være velstrukturerede og klart formuleret.
2. Specifikationerne for de materialer, der anvendes til produktion af veterinærlægemidler, og for færdigvaren samt fremstillingsinstruktionerne skal på passende vis sikre overholdelse af betingelserne i markedsføringstilladelsen og det fornødne kvalitetsniveau. Især følgende skal være behørigt dokumenteret:
 - a) specifikationer for virksomme stoffer og andre stoffer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidlet, og for pakkemateriale til indre emballage, herunder følgende:
 - en beskrivelse af de anvendte virksomme stoffer eller andre stoffer, herunder alle relevante oplysninger, der er nødvendige for at undgå risici for fejl (f.eks. brug af interne koder), samt identifikation af den eller de godkendte leverandører. Der skal, hvis det er relevant, henvises til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé

- kvalitets- og kvantitetskrav samt acceptkriterier, alt efter hvad der er relevant
- instruktioner i prøveudtagning og testning, alt efter hvad der er relevant
- opbevaringsbetingelser og, hvor det er relevant, særlige krav til håndteringen
- maksimal opbevaringstid
- b) specifikationer for mellemprodukter og bulkprodukter, herunder frigivelseskriterier og maksimal opbevaringstid, som skal fastsættes for kritiske trin og ved indkøb eller forsendelse af de pågældende produkter
- c) specifikationer for færdigvaren, navnlig:
 - produktets navn eller identifikation og, hvor det er relevant, referencekoden
 - en beskrivelse af lægemiddelform og emballage
 - instruktioner i prøveudtagning og testning
 - kvalitative og kvantitative krav med acceptgrænser
 - opbevaringsbetingelser og, hvor det er relevant, særlige krav til håndteringen
 - udløbsdato
- d) fremstillingsinstruktioner (herunder en beskrivelse af det vigtigste udstyr, der skal anvendes) og in process-kontrol, herunder følgende:
 - produktets navn, med angivelse af en produktreferencekode, der henviser til dets specifikation
 - en beskrivelse af lægemiddelform, styrke og batchstørrelse
 - en liste over alle materialer, der skal anvendes, med angivelse af de relevante mængder af hvert materiale
 - angivelse af det forventede endelige produktionsudbytte med de acceptable grænseværdier og i påkommende tilfælde af relevante mellemudbytter
 - angivelse af, hvor det relevante trin skal finde sted, og hvilket udstyr der primært skal anvendes
 - angivelse af eller henvisning til de metoder, der skal anvendes til klargøring af kritisk udstyr (f.eks. rengøring, samling, kalibrering og sterilisering)
 - detaljerede instruktioner for hvert enkelt trin, som skal følges (f.eks. verifikation af, at udstyr og arbejdsstation er fri(t) for produkter fra tidligere processer, kontrol af materialer, forbehandling, rækkefølgen for tilsætning af materialer, kritiske procesparametre såsom tid og temperatur osv.)
 - instruktioner i eventuel in process-kontrol samt de relevante grænseværdier
 - om nødvendigt krav vedrørende bulklagring af produkterne, herunder vedrørende beholder, mærkning og, hvor det er relevant, særlige opbevaringsbetingelser
 - eventuelle særlige forholdsregler, der skal overholdes
- e) pakningsinstruktioner for hver(t) veterinærlægemiddel og pakningsstørrelse, herunder:
 - produktets navn samt batchnummer på bulkproduktet og færdigvaren
 - en beskrivelse af lægemiddelform og styrke som relevant
 - pakningsstørrelse udtrykt i antal, vægt eller volumen af produktet i den endelige beholder
 - en fuldstændig liste over alle de nødvendige pakkematerialer, herunder mængder, størrelser og typer, med kode eller referencenummer på specifikationerne for hvert enkelt pakkemateriale

- relevante instruktioner med angivelse af, hvilket udstyr der skal anvendes, og alle fornødne forholdsregler, herunder behovet for en omhyggelig undersøgelse af området og udstyret med det formål at sikre, at linjen er ryddet (*line clearance*), inden processen påbegyndes
 - detaljerede oplysninger om in process-kontrol, med instruktioner i prøveudtagning og de relevante acceptgrænser.
3. Dokumenter indeholdende specifikationer og instruktioner, herunder eventuelle ændringer heri, skal godkendes, underskrives og dateres af autoriserede personer, og ibrugtagningsdatoen skal fastsættes. Der skal træffes foranstaltninger til at sikre, at kun den seneste udgave af et dokument anvendes.

Artikel 22

Fortegnelser

1. Der skal føres fyldestgørende fortegnelser, der muliggør tilbagesporing i hele historikken for en batch. Som minimum følgende skal dokumenteres:
- a) modtagelsesfortegnelser for hver enkelt leverance af materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidlerne, herunder bulkprodukter, mellemprodukter og pakkematerialer. Modtagelsesfortegnelserne skal omfatte:
 - materialets navn som angivet på følgesedlen og beholderne samt i påkommende tilfælde det navn eller den kode, der bruges internt
 - leverandørens og fremstillers navn
 - leverandørens batch- eller referencenummer
 - samlet mængde og antal modtagne beholdere
 - modtagelsesdato
 - det batchnummer, der er tildelt efter modtagelsen
 - alle relevante bemærkninger
 - b) en batchprocesfortegnelse med følgende oplysninger:
 - produktets navn og batchnummer
 - datoer og klokkeslæt for påbegyndelse, kritiske mellemstadier og afslutning af produktionen
 - batchnummer eller analysekontrolnummer og faktisk vejet mængde for hvert anvendt materiale
 - identifikation (f.eks. ved hjælp af initialer eller et andet egnet system) af den operatør, der udførte hvert enkelt vigtigt processtrin, og, hvis det er relevant, den person, der kontrollerede de pågældende processer
 - en fortegnelse over in process-kontrol og initialerne for den operatør, der foretog kontrollen
 - detaljerede oplysninger om de udførte fremstillingsprocesser og angivelse af det vigtigste anvendte udstyr
 - produktudbytte produceret på de relevante fremstillingstrin
 - bemærkninger vedrørende eventuelle problemer eller usædvanlige hændelser, der vil kunne påvirke produktets kvalitet, med de relevante nærmere oplysninger samt en underskrevet tilladelse til en eventuel afvigelse fra fremstillingsinstruktionerne
 - godkendelsen af batchprocesfortegnelsen givet af den ansvarlige for processen.

Såfremt en valideret proces kontinuerligt monitoreres og kontrolleres, kan batchfortegnelsen være begrænset til automatisk genererede rapporter med complianceresuméer og rapporter om afvigelser eller data, der ligger uden for specifikationerne (*Out of Specification-data*);

- c) en batchpakningsfortegnelse med følgende oplysninger:
- produktets navn og batchnummer
 - datoer og klokkeslæt for pakningsprocesserne
 - identifikation (f.eks. ved hjælp af initialer eller et andet egnet system) af den operatør, der udførte hvert enkelt vigtigt procestrin, og, hvis det er relevant, den person, der kontrollerede de pågældende processer
 - fortegnelser over kontrol af overensstemmelsen med pakningsinstruktionerne, herunder resultaterne af in process-kontrol
 - detaljerede oplysninger om de udførte pakningsprocesser og angivelse af det vigtigste anvendte udstyr og de anvendte pakkelinjer
 - så vidt muligt prøver af anvendte pakkematerialer med påtryk, herunder batchkodning, udløbsdato og eventuelt tiltryk
 - bemærkninger vedrørende eventuelle problemer eller usædvanlige hændelser, der vil kunne påvirke produktets kvalitet, med de relevante nærmere oplysninger samt en underskrevet tilladelse til en eventuel afvigelse fra pakningsinstruktionerne
 - mængden af samt referencenummer på/identifikation af alle trykte pakkematerialer og bulkprodukter, der er tilvejebragt, anvendt, destrueret eller returneret til lager, samt mængden af det fremstillede produkt — med det formål at sikre behørig rekonciliering. Disse oplysninger kan udelades, såfremt der er indført elektronisk kontrol
 - godkendelsen af batchpakningsfortegnelsen givet af den ansvarlige for pakningen.
2. Fortegnelserne skal udarbejdes eller udfyldes på tidspunktet for hver enkelt handling og på en sådan måde, at alle væsentlige aktiviteter i forbindelse med fremstillingen af et veterinærlægemiddel kan spores.
3. Der skal føres logbøger for vigtige eller kritiske analytiske test, for produktionsudstyr og for områder, hvor et produkt er blevet forarbejdet. I disse skal enhver anvendelse af det/den pågældende område, udstyr eller metode, kalibreringer, vedligeholdelse, rengøring eller reparationer, alt efter hvad der er relevant, registreres i kronologisk rækkefølge, med angivelse af datoer og identiteten af de personer, der udførte de pågældende processer.
4. De relevante fortegnelser skal danne grundlag for vurderingen af egnetheden til certificering og frigivelse for en given batch.

Artikel 23

Anden dokumentation

1. Politikker og procedurer, der anvendes til at sikre produktets kvalitet, skal være behørigt dokumenteret og skal inkludere følgende:
- a) træning
 - b) validering af fremstillingsprocessen og de relevante analysemetoder
 - c) kvalificering af lokaler og udstyr (herunder forsyningsinfrastruktur og systemer)
 - d) procedurer for eller instruktioner i håndtering af materialer og produkter
 - e) procedurer for frigivelse og kassering af materialer og produkter
 - f) rengøringsprocedurer og validering heraf, som skal være i overensstemmelse med kravene i bilag V
 - g) procedurer vedrørende kvalitetskontrol
 - h) vedligeholdelse og kalibrering af udstyr

- i) miljømonitorering
 - j) undersøgelser af afvigelser og uoverensstemmelser
 - k) procedurer for behandling af kvalitetsrelaterede klager og tilbagekaldelse eller returnering af produkter
 - l) procedurer for håndtering af ændringer i fremstillingsprocessen (ændringskontrol)
 - m) interne audit samt audit af leverandører og underkontrahenter
 - n) teknologioverførsel, hvis det er relevant.
2. Der skal foreligge klart beskrevne driftsprocedurer for det primære fremstillings- og testudstyr.
3. Der skal udarbejdes en sitemasterfil for ethvert fremstillingssite, der er involveret i fremstilling af veterinærlægemidler, med en overordnet beskrivelse af lokalerne, de aktiviteter, der udføres på fremstillingssitet, og det anvendte kvalitetssystem. Bilag VI indeholder en standardmodel.

Artikel 24

Opbevaringsperioder

1. Batchdokumentation skal opbevares i et år efter udløbsdatoen for den batch, den vedrører, eller i mindst fem år efter den sagkyndige persons certificering af batchen, hvis dette tidsrum er længere.
2. Kritisk dokumentation, som understøtter oplysninger i markedsføringstilladelsen, skal opbevares, så længe tilladelsen er gyldig, herunder relevante rådata såsom data vedrørende validering eller stabilitet. Det kan være acceptabelt at trække visse former for dokumentation, f.eks. rådata til støtte for valideringsrapporter eller stabilitetsrapporter, tilbage, hvis de pågældende data er blevet erstattet af et komplet sæt nye data. Begrundelsen herfor skal dokumenteres, idet der skal tages hensyn til kravene til opbevaring af batchdokumentation. For så vidt angår procesvalideringsdata skal de ledsagende rådata opbevares mindst lige så længe som fortegnelserne for alle batcher, hvis frigivelse er blevet understøttet af den pågældende valideringsproces.
3. For andre typer dokumentation afhænger opbevaringsperioden af, hvilken forretningsaktivitet dokumentationen understøtter.

Artikel 25

Dataintegritet

1. Der skal træffes passende foranstaltninger til at sikre dataintegriteten fra det tidspunkt, hvor dataene genereres, og i hele den relevante opbevaringsperiode, herunder:
- a) gennemførelse af foranstaltninger til beskyttelse af data mod hændelig(t) tab eller beskadigelse ved hjælp af passende metoder såsom duplikering eller sikkerhedskopiering og overførsel til et andet lagringssystem
 - b) gennemførelse af foranstaltninger til beskyttelse af data mod manipulation eller uautoriserede ændringer. For så vidt angår IT-systemer skal der anvendes passende kontrolforanstaltninger med det formål at begrænse adgangen til kun at omfatte autoriserede personer, f.eks. brug af nøgler, adgangskort, personlige koder med passwords, biometriske identifikatorer eller begrænset adgang til computerudstyr og datalagringsområder. Typen af sikkerhedskontrolforanstaltninger skal være passende i forhold til kritikaliteten af IT-systemet
 - c) gennemførelse af foranstaltninger til sikring af dokumenters nøjagtighed, fuldstændighed, tilgængelighed og læsbarhed i hele opbevaringsperioden. Håndskrevne noter skal være klart formuleret og letlæselige og må ikke kunne slettes.

De gennemførte foranstaltninger skal stå i et rimeligt forhold til risiciene og kritikaliteten af dataene.

2. Der skal føres kontrol med enhver udstedelse, ændring, erstatning og tilbagetrækning af dokumenter, ved at der føres en fortegnelse over alle ændringer (ændringshistorik).
3. Enhver ændring af registrerede dokumentoplysninger skal underskrives og dateres. Ændringen må ikke betyde, at de oprindelige oplysninger ikke kan læses. Hvis det er relevant, skal årsagen til ændringen registreres.

KAPITEL VI

PRODUKTION

Artikel 26

Generelle produktionskrav

1. Fremstillingsprocesser (herunder pakning) og kontrol skal følge klart definerede procedurer udformet med det formål at sikre produktkvaliteten og overholdelse af de krav, der er fastsat i den relevante fremstillingstilladelse og markedsføringstilladelsen.
2. Fremstillingstrin, der vil kunne påvirke kvaliteten af eller reproducerbarheden for produktionen, herunder væsentlige ændringer heri, skal valideres. Valideringen skal gentages regelmæssigt for at sikre, at fremstillingsprocesserne fortsat gør det muligt at nå de tilsigtede resultater. Procesvalideringen skal opfylde kravene i bilag V.
3. Fremstillingsprocesserne skal være behørigt dokumenteret og gennemgås regelmæssigt samt forbedres som fornødent. Virkningerne af ændringer i fremstillingsprocessen for færdigvarens kvalitet og for så vidt angår behovet for at sikre en ensartet produktion skal overvejes forud for gennemførelsen af enhver ændring. Der må ikke foretages ændringer i forhold til de specifikationer og processer, der er beskrevet i dossieret til støtte for markedsføringstilladelsen, før den relevante godkendelse er indhentet fra de kompetente myndigheder, bortset fra variationer, der ikke kræver vurdering, jf. artikel 61 i forordning (EU) 2019/6.
4. Der skal stilles egnede og tilstrækkelige ressourcer til rådighed til in process-kontrol.
5. Afvigelser fra instruktioner eller procedurer skal så vidt muligt undgås. Enhver afvigelse skal godkendes skriftligt af en ansvarlig person, efter at denne har vurderet afvigelsens indvirkning på kvalitet, sikkerhed og virkning, med inddragelse af den sagkyndige person, i det omfang det er relevant. Afvigelser skal undersøges med henblik på at identificere den tilgrundliggende årsag og træffe korrigerende og forebyggende foranstaltninger som fornødent.
6. Fremstilleren skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen besked om eventuelle begrænsninger i fremstillingsprocesserne, som vil kunne føre til en ekstraordinær begrænsning af leverancerne af veterinærlægemidlet.

Artikel 27

Håndtering af materialer og produkter

1. Håndtering af materialer og produkter, herunder aspekter vedrørende modtagelse, karantæne, prøveudtagning, opbevaring, mærkning og pakning, skal ske i overensstemmelse med skriftlige procedurer eller instruktioner og registreres, hvis det er relevant.
2. Alle indgående materialer skal kontrolleres for at sikre, at sendingen svarer til ordren.
3. Beholdere skal rengøres som fornødent. Skader på beholdere og ethvert andet problem (f.eks. tegn på manipulation med forseglingen eller brud på emballagen), der vil kunne indvirke negativt på materialets kvalitet, skal undersøges, registreres og rapporteres til den afdeling, der er ansvarlig for kvalitetskontrol.
4. Transportbetingelserne for bulkprodukter, mellemprodukter og prøver skal verificeres med henblik på at sikre, at alle særlige betingelser, der måtte være fastsat, er opfyldt.
5. Indgående materialer skal, fysisk eller administrativt, anbringes i karantæne umiddelbart efter modtagelsen, indtil en ansvarlig person giver tilladelse til frigivelse af dem efter at have verificeret, at de opfylder de relevante specifikationer. Hvis en materialeleverance består af flere forskellige batcher, skal hver enkelt batch behandles for sig for så vidt angår prøveudtagning, testning og frigivelse.

6. Alle materialer skal opbevares under passende forhold med henblik på at sikre kvaliteten og på en velordnet måde, som muliggør batchadskillelse (fysisk eller elektronisk) og lagerrotation.

7. Beholdere skal være mærket på passende vis, idet mærkningen skal inkludere følgende:

- a) det navn, produktet er tildelt, og i påkommende tilfælde angivelse af internt anvendt kode
- b) det batchnummer, der er tildelt ved modtagelsen
- c) hvis det er relevant, indholdets status (f.eks. i karantæne, under testning, frigivet eller kasseret)
- d) hvis det er relevant, en udløbsdato, efter hvilken retestning er påkrævet.

Hvis der anvendes fuldt digitaliserede lagringssystemer, er det ikke nødvendigt at angive alle de i litra a)-d) omhandlede oplysninger på etiketten i letlæselig form.

8. Alle anvendte materialer, bulkbeholdere, vigtige udstyrsdele og i påkommende tilfælde lokaler skal under fremstillingsprocessen til enhver tid være mærket eller på anden måde være identificeret med angivelse af det produkt eller materiale, der forarbejdes, dets styrke (hvis det er relevant) og batchnummer. I det omfang det er relevant, skal produktionstrinnet også fremgå af denne angivelse.

9. Ved håndtering af tørre materialer eller produkter skal der træffes særlige forholdsregler for at forhindre generering og spredning af støv, navnlig hvis der er tale om højaktive eller sensibiliserende materialer.

Artikel 28

Kvalificering af leverandører og overholdelse af specifikationer

1. Leverandører af materialer, der anvendes til fremstilling af et veterinærlægemiddel, skal godkendes efter verifikation af deres egnethed. Hvis der er tale om kritiske materialer, er kvalificering af leverandørerne påkrævet. Niveauet af tilsyn med leverandørerne skal stå i et rimeligt forhold til de risici for produktets kvalitet, som de enkelte materialer udgør.

2. Kvalitetskravene til (specifikationerne for) de materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, skal aftales med leverandøren og dokumenteres.

3. Det skal ved hjælp af passende testning verificeres, at de krav, der er fastsat i markedsføringstilladelsen, er overholdt. Det/den påkrævede tilsynsniveau og yderligere testning skal stå i et rimeligt forhold til risiciene. Teststrategien skal være begrundet, og der skal som minimum foretages identitetskontrol af hver enkelt batch ved hjælp af test udført på prøver udtaget fra alle beholdere. Prøveudtagning fra en vis andel af beholderne kan kun accepteres, når der er indført validerede procedurer baseret på kvalitetsrisikostyringsprincipperne for at sikre korrekt mærkning af beholdere, og potentielle risici for kvaliteten håndteres, f.eks. gennem kvalificering af leverandøren.

Der skal med passende mellemrum og under hensyntagen til de relevante risici foretages en fuldstændig analyse af de virksomme stoffer og andre kritiske materialer, idet resultaterne skal sammenholdes med fremstillernes eller leverandørens analysecertifikat til kontrol af sidstnævntes pålidelighed. Testningen kan outsources. Såfremt der ved den pågældende testning konstateres uoverensstemmelser, skal der gennemføres en undersøgelse og træffes passende foranstaltninger. Godkendelsen af analysecertifikater fra materialeproducenten eller -leverandøren skal suspenderes, indtil de pågældende foranstaltninger er gennemført.

4. En forudsætning for at kunne reducere omfanget af intern testning er tilstrækkelig erfaring med den relevante leverandør eller fremstiller af virksomme stoffer, omfattende en vurdering af tidligere modtagne batcher og historikken med hensyn til overholdelse af kravene. Enhver væsentlig ændring af fremstillings- eller testprocesserne for virksomme stoffer skal ligeledes betragtes som en relevant faktor.

5. Der skal med passende mellemrum gennemføres audit hos fremstillere og distributører af virksomme stoffer efter en risikobaseret tilgang med henblik på at bekræfte, at de overholder god fremstillingspraksis og god distributionspraksis samt de fastsatte specifikationer. Der skal tages særligt hensyn til potentiel krydskontaminering fra andre materialer på stedet. Mangler skal beskrives klart, og korigerende og forebyggende foranstaltninger træffes som fornødent.

Artikel 29

Forebyggelse af krydskontaminering

1. Det skal generelt undgås at producere ikke-lægemidler i områder og med udstyr bestemt til produktion af veterinærlægemidler, medmindre der på effektiv vis anvendes foranstaltninger til forebyggelse af krydskontaminering. Det skal først og fremmest undgås at producere eller opbevare kemiske stoffer, der anvendes i biocider og plantebeskyttelsesmidler, i områder, hvor der fremstilles eller opbevares veterinærlægemidler, medmindre det samme stof — og af samme kvalitet — også anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler.
2. Hvor veterinærlægemidler produceres i et område, der også anvendes til ikke-lægemidler, skal der anvendes god fremstillingspraksis for lægemidler på området.
3. Processer omfattende forskellige produkter må ikke udføres samtidigt eller umiddelbart efter hinanden i samme lokale, medmindre der ikke er nogen risiko for forveksling/sammenblanding eller krydskontaminering.
4. Forud for påbegyndelse af enhver fremstillingsproces skal det sikres, at arbejdsområdet og udstyret er rent/rene og frit/frie for materialer, produkter, produktrester eller dokumenter, der ikke er nødvendige for den aktuelle proces. Forveksling/sammenblanding af materialer skal forhindres.
5. Produkter og materialer skal beskyttes mod mikrobiel og anden kontaminering på alle produktionstrin. Risikoen for krydskontaminering skal vurderes under hensyntagen til karakteristikaene ved produktet og fremstillingsprocessen. Risikoen for utilsigtet krydskontaminering som følge af ukontrolleret afgivelse af støv, gasser, dampe, aerosoler, genetisk materiale eller organismer fra virksomme stoffer eller andre materialer, der anvendes i produktionen, fra rester på udstyr og fra operatørens beklædning skal vurderes.
6. Der skal anvendes foranstaltninger, fastlagt på grundlag af kvalitetsrisikostyringsprincipperne, til at forhindre krydskontaminering. Bl.a. følgende foranstaltninger til forebyggelse af krydskontaminering kan overvejes:
 - a) dedikeret anvendelse af et helt fremstillingssite eller et selvstændigt produktionsområde på kampagnebasis (adskillelse i tid) efterfulgt af en rengøringsproces med valideret effektivitet
 - b) brug af segregerede områder
 - c) brug af lukkede systemer til forarbejdning og til overførsel af materiale eller produkter
 - d) brug af sluser og trykkaskader med henblik på at holde potentielle luftbårne kontaminanter indesluttet i et bestemt område
 - e) brug af systemer med fysiske barrierer, herunder isolatorer, som indeslutningsforanstaltninger
 - f) dedikeret anvendelse af bestemt udstyr eller visse dele heraf (f.eks. filtre) til én bestemt produkttype med en specifik risikoprofil
 - g) udnyttelse af engangsteknologier
 - h) gennemførelse af validerede rengørings- eller dekontamineringsprocedurer, der er tilpasset produktets og fremstillingsprocessens specifikke karakteristika. De nødvendige rengørings- eller dekontamineringsprocedurer, herunder hyppigheden heraf, skal fastlægges på grundlag af en risikovurdering
 - i) andre passende organisatoriske foranstaltninger, såsom at holde særlig beskyttelsesbeklædning i områder, hvor der forarbejdes produkter med høj risiko for kontaminering, at træffe passende foranstaltninger til håndtering af affald, kontamineret skyllevand og tilsmudsede beklædningsgenstande eller at indføre begrænsninger for, hvordan personale kan bevæge sig omkring.
7. Kontrolstrategien skal omfatte alle potentielle risici og skal inkludere foranstaltninger vedrørende lokaler, udstyr og personale, kontrol af de i fremstillingsprocessen anvendte materialer, gennemførelse af effektive steriliserings- og saneringsprocedurer og passende monitoreringssystemer. De anvendte foranstaltninger skal tilsammen sikre, at de produkter, der fremstilles på fremstillingssitet, ikke kontamineres. Man kan ikke forlade sig alene på et afsluttende procestrin eller testning af færdigvaren.

8. Effektiviteten af de gennemførte foranstaltninger skal gennemgås med jævne mellemrum efter faste procedurer. Denne vurdering skal give anledning til gennemførelse af korrigerende og forebyggende foranstaltninger, i det omfang det er nødvendigt.

Artikel 30

Pakning

1. Navn og batchnummer på det produkt, der håndteres, skal angives på hver pakkestation eller -linje.
2. Beholdere til påfyldning skal være rene, inden de fyldes. Mærkning skal ske umiddelbart efter påfyldning og forsegling. Er dette ikke muligt, skal der anvendes passende procedurer for at undgå forveksling/sammenblanding eller forkert mærkning.
3. Det skal kontrolleres og registreres, om trykningen forløber korrekt (f.eks. kodenumre og udløbsdatoer). Trykte og prægede oplysninger på pakkematerialer skal være tydelige og modstandsdygtige over for falmning og sletning.
4. Det skal efterprøves, at eventuelle elektroniske kodelæsere, etikettællere og lignende anordninger fungerer korrekt.
5. Der skal træffes passende foranstaltninger til at forhindre forveksling/sammenblanding, f.eks. opbevaring og transport af forskårne etiketter og andre løse trykte materialer i separate lukkede beholdere. Der skal udvises særlig omhu ved anvendelse af forskårne etiketter, og når tiltryk foretages uden for pakkelinjen. For at undgå forveksling/sammenblanding er rulleetiketter generelt at foretrække for forskårne etiketter.
6. Produktet skal kontrolleres for følgende under pakningen:
 - a) pakningernes generelle udseende
 - b) hvorvidt pakningerne er komplette
 - c) hvorvidt det er de rigtige produkter og pakkematerialer, der er anvendt
 - d) hvorvidt eventuelt tiltryk er korrekt udført
 - e) pakkelinjemonitoreringsenhedernes korrekte funktion.

Prøver udtaget fra pakkelinjen må ikke returneres.

7. Enhver væsentlig eller usædvanlig uoverensstemmelse, der konstateres i forbindelse med rekoncilieringen af mængden af bulkprodukt og pakkematerialer og antallet af producerede enheder, skal undersøges og afhjælpes, inden produktet frigives.
8. Utidssvarende eller forældet pakkemateriale til indre emballage eller trykt pakkemateriale skal destrueres, og bortskaffelsen registreres. Ved returnering til lager af ikke-kodede trykte materialer skal der følges en dokumenteret procedure.

Artikel 31

Kasserede, genanvendte og returnerede materialer

1. Kasserede materialer skal tydeligt mærkes som sådanne og opbevares særskilt i områder med begrænset adgang. De skal enten returneres til leverandørerne eller, hvis det er relevant, reprocesseres eller destrueres. Alle foranstaltninger skal godkendes og registreres af autoriseret personale.
2. Reprocessering af kasserede materialer kan kun undtagelsesvis accepteres, og da under forudsætning af, at kvaliteten af det færdige produkt ikke påvirkes, og at de specifikationer, der er fastsat i markedsføringstilladelsen, er overholdt. Genanvendelse (recovery) af materialer, der overholder de krævede specifikationer, fra en anden batch kan først ske efter en vurdering af risiciene, herunder potentiel indvirkning på holdbarheden. Der skal føres fortegnelser.
3. Behovet for yderligere testning af enhver færdigvare, der er blevet reprocesseret, eller hvori der er inkorporeret et reprocesseret materiale, skal vurderes af kvalitetskontrolafdelingen.

4. Returnerede produkter, der har forladt fremstillers kontrol, skal destrueres, medmindre deres kvalitet bekræftes af kvalitetskontrolafdelingen. Der skal i denne vurdering tages hensyn til produktets art, tilstand og historie, eventuelle særlige opbevaringsbetingelser og den tid, der er gået, siden det blev frigivet. Hvis der opstår tvivl om produktets kvalitet, må det ikke betragtes som egnet til fornyet frigivelse eller genanvendelse. Alle foranstaltninger skal registreres.

Artikel 32

Brug af ioniserende stråling

Brug af ioniserende stråling ved fremstilling af veterinærlægemidler skal ske i overensstemmelse med de supplerende krav i bilag VII.

KAPITEL VII

KVALITETSKONTROL

Artikel 33

Generelle kvalitetskontrolkrav

1. Der skal oprettes og opretholdes en kvalitetskontrolafdeling, som skal være uafhængig af andre afdelinger.
2. Kvalitetskontrolafdelingen skal tildeles tilstrækkelige ressourcer, herunder til personale, lokaler og udstyr, til at sikre, at kvalitetskontrollen kan udføres effektivt under hensyntagen til fremstillingsprocessernes art og omfang.
3. Kvalitetskontrolafdelingen skal sikre, at de relevante test udføres, og at materialer ikke frigives til brug, og at produkter, der frigives til salg eller udlevering, ikke frigives, før kvaliteten af dem er vurderet at være tilfredsstillende. Kvalitetskontrolafdelingen skal som minimum være ansvarlig for følgende:
 - a) at fastlægge, validere og gennemføre kvalitetskontrolprocedurer
 - b) at føre tilsyn med kontrollen af reference- og retentionsprøver af materialer og produkter som relevant
 - c) at sikre korrekt mærkning af beholdere med materialer og produkter
 - d) at sikre monitorering af produkternes stabilitet
 - e) at deltage i undersøgelser af klager vedrørende produktets kvalitet.

Alle de i første afsnit, litra a)-e), nævnte aktiviteter skal udføres i overensstemmelse med skriftlige procedurer og registreres, i det omfang det er relevant.

4. Kvalitetskontrollederen skal føre tilsyn med alle kvalitetskontrolprocedurer. Den pågældende skal navnlig være ansvarlig for følgende aktiviteter:
 - a) godkendelse af specifikationer, prøveudtagningsinstruktioner, testmetoder og andre kvalitetskontrolprocedurer
 - b) sikring af, at den fornødne testning udføres, og at de dertil knyttede fortegnelser vurderes
 - c) sikring af, at de relevante valideringer gennemføres
 - d) godkendelse eller kassering af materialer anvendt i produktionen, mellemprodukter, bulkprodukter og færdigvarer
 - e) sikring af, at lokaler og udstyr, der anvendes til kvalitetskontrol, kvalificeres og vedligeholdes
 - f) godkendelse og monitorering af eventuelle kontraktlaboratorier.

5. Personale, der er involveret i kvalitetskontrol, skal have adgang til produktionsområder og til alle dokumenter, der er nødvendige for at kunne vurdere kvalitetskontrollen, herunder:

- a) specifikationer
- b) procedurer, der beskriver prøveudtagning og testning
- c) testrapporter og analysecertifikater
- d) procedurer for kalibrering og kvalificering af instrumenter samt vedligeholdelse af udstyr og de relevante fortegnelser
- e) fortegnelser over validering af testmetoder, i det omfang det er relevant
- f) miljømonitoreringsdata for luft, vand og anden forsyningsinfrastruktur som påkrævet
- g) procedurer for undersøgelse af *Out of Specification* (OOS)- og *Out of Trend* (OOT)-resultater.

6. Relevante kvalitetskontroldata, såsom testresultater, udbytter og miljødata, skal vurderes på en måde, der gør det muligt at evaluere tendenser. I tilfælde af *Out of Specification*-resultater eller væsentlige atypiske tendenser skal deres mulige indvirkning på batcher, der allerede findes på markedet, vurderes. Hvis det på grundlag af denne vurdering konkluderes, at kvaliteten af det markedsførte veterinærlægemiddel vil kunne være påvirket, eller at der kan forventes forsyningsknaphed, skal de kompetente myndigheder underrettes herom.

7. Forud for frigivelse af et færdigt veterinærlægemiddel til salg eller distribution skal det pågældende produkt underkastes kvalitetskontrol. Denne kontrol skal omfatte alle relevante faktorer, herunder produktionsbetingelser, resultaterne af in process-testning, gennemgang af dokumentationen for fremstillingen (herunder pakning), overholdelse af specifikationerne for færdigvaren og undersøgelse af den endelige færdige emballage.

8. Kvalitetskontrolaktiviteter kan outsources, forudsat at kravene i artikel 43 overholdes. Såfremt test af materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidlet, outsources, skal der gennemføres audit — foretaget af fremstilleren selv eller via en tredjepart — for at sikre overholdelse af de relevante krav til god fremstillingspraksis og de fremlagte specifikationer eller metoder.

Artikel 34

Prøveudtagning

1. Der skal udarbejdes en prøveudtagningsplan, som tager hensyn til risiciene for veterinærlægemidlets kvalitet, og som omfatter de forskellige materialer, der anvendes i fremstillingsprocessen, samt de forskellige produktionstrin.

2. Prøver skal være repræsentative for den batch af materialer eller produkter, de er udtaget fra. Prøveudtagningen skal gennemføres efter skriftlige procedurer, der som minimum beskriver følgende:

- a) den prøvemængde, der skal udtages
- b) udstyr og beholdere, der skal anvendes
- c) forholdsregler, der skal følges for at undgå kontaminering
- d) andre forholdsregler, der skal overholdes, navnlig for så vidt angår sterile eller skadelige materialer
- e) opbevaringsbetingelser for de udtagne prøver
- f) instruktioner i rengøring af det anvendte udstyr.

3. Personale med ansvar for udtagning af prøver skal gennemgå træning i følgende:

- a) prøveudtagningsteknikker og -udstyr
- b) risici for krydskontaminering
- c) forholdsregler, der skal træffes vedrørende ustabile eller sterile stoffer
- d) behovet for at registrere alle uventede eller usædvanlige omstændigheder
- e) andre aspekter af relevans for gennemførelsen af prøveudtagningsprocedurerne.

4. Prøvebeholdere skal være forsynet med en etiket med angivelse af indhold, batchnummer og prøveudtagningsdato og af, hvilke beholdere prøverne er udtaget fra. Hvis beholderne er for små, kan det overvejes at anvende stregkoder eller andre midler, der giver adgang til disse oplysninger.

Prøvebeholdere skal håndteres og opbevares på en måde, der minimerer risikoen for forveksling/sammenblanding eller forringelse af deres indhold. De opbevaringsbetingelser, der er fastsat i markedsføringstilladelsen, skal overholdes.

5. Prøverne skal være til rådighed for de kompetente myndigheder i følgende tidsrum:

a) Referenceprøver og/eller retentionsprøver fra hver batch af færdigvaren skal opbevares i mindst ét år efter udløbsdatoen. Referenceprøven skal opbevares i den endelige indre emballage.

For så vidt angår præsentationer med stort volumen, hvor det ikke er muligt at opbevare prøver fra hver batch i den endelige emballage, skal fremstilleren dog sikre, at der opbevares tilstrækkeligt med repræsentative prøver fra hver batch, og at den beholder, der anvendes til opbevaring, består af det samme materiale som den indre beholder, produktet markedsføres i.

b) Referenceprøver af de materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, bortset fra opløsningsmidler, gasser og vand, skal opbevares i mindst to år efter frigivelsen af produktet. Denne periode kan afkortes, hvis materialets stabilitetsperiode, som angivet i de relevante specifikationer, er kortere.

c) Prøver af pakkematerialer skal opbevares i hele den pågældende færdigvares holdbarhedsperiode. Til dette formål kan opbevaring af trykte materialer som en del af reference- og/eller retentionsprøverne også accepteres.

For færdigvarer kan reference- og retentionsprøver betragtes som indbyrdes udskiftelige.

6. Referenceprøver skal være tilstrækkeligt store til, at der mindst to gange kan foretages fuldstændig analysekontrol af batchen i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen.

7. I tilfælde, hvor indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke er den for batchfrigivelse ansvarlige enhed, eller hvis flere forskellige sites er ansvarlige for fremstillingen eller batchfrigivelsen, skal ansvaret for udtagning og opbevaring af reference- og retentionsprøver være fastlagt skriftligt.

8. Det skal sikres, at det er muligt at udføre de relevante test i hele veterinærlægemidlets holdbarhedsperiode.

Artikel 35

Testning

1. Der skal udføres test med det formål at sikre, at hver batch af færdigvaren overholder de relevante specifikationer og betingelserne i markedsføringstilladelsen. Der skal udføres test på passende produktionstrin med det formål at kontrollere de betingelser, der er vigtige for produktets kvalitet. Testmetoderne skal være valideret.

2. Der skal føres følgende fortegnelser i forbindelse med de udførte test:

a) materialets eller produktets navn og, hvor det er relevant, doseringsform

b) batchnummer og som relevant fremstiller eller leverandør

c) henvisninger til de relevante specifikationer og testprocedurer

d) testresultater, herunder observationer og beregninger, og henvisning til eventuelle analysecertifikater

e) testdatoer

f) identifikation af de personer, der har foretaget testningen

g) identifikation af de personer, der har verificeret testene og beregningerne, hvis det er relevant

- h) en entydig erklæring om godkendelse eller kassering (eller en anden beslutning vedrørende status) og den ansvarlige persons daterede underskrift
- i) angivelse af det anvendte udstyr.

3. Referencestandarder skal være egnede til den påtænkte anvendelse. Deres kvalificerings- eller certificeringsstatus skal dokumenteres. I det omfang der foreligger farmakopéreferencestandarder (*compendial reference standards*) fra en officielt anerkendt kilde, skal disse så vidt muligt anvendes som primære referencestandarder, medmindre andet er behørigt begrundet. Anvendelse af sekundære standarder skal dokumenteres, og deres sporbarhed i forhold til primære standarder eftervises. Farmakopématerialer (*compendial materials*) skal anvendes til det i den relevante monografi beskrevne formål, medmindre andet er godkendt af den relevante kompetente myndighed.

4. Materialer, der anvendes til kvalitetskontroltest, såsom reagenser, vækstmedier, glasvarer og referencestandarder, skal være af en passende kvalitet og anvendes i overensstemmelse med fremstillernes instruktioner, medmindre andet er videnskabeligt begrundet. Reagensers og vækstmediers udløbsdato skal være angivet på etiketten sammen med de relevante opbevaringsbetingelser. Om nødvendigt skal det overvejes at foretage identitetskontrol eller -testning ved modtagelsen eller før brug.

5. Dyr, der anvendes til testning af komponenter, materialer eller produkter, skal som fornødent holdes i karantæne før brug. De skal holdes og kontrolleres på en måde, der sikrer, at de er egnede til den påtænkte anvendelse. De skal desuden være identificeret, og der skal føres passende fortegnelser over deres hidtidige anvendelse.

6. Brugte mikrobiologiske medier og stammer skal dekontamineres efter en standardprocedure og bortskaffes på en måde, der forhindrer krydskontaminering.

Artikel 36

Løbende stabilitetsprogrammer

1. Der skal efter udstedelse af en markedsføringstilladelse gennemføres et program til kontrol af, at veterinærlægemidlet under de relevante opbevaringsbetingelser som angivet i markedsføringstilladelsen og på den emballage, det påtænkes markedsført i, overholder specifikationerne i holdbarhedsperioden (»løbende stabilitetsprogram«).

2. Det løbende stabilitetsprogram skal være beskrevet i en skriftlig protokol, som skal indeholde detaljerede oplysninger om bl.a. antallet af batcher, de testmetoder, der skal anvendes, acceptkriterier og testintervaller. Metodologien i det løbende stabilitetsprogram kan afvige fra den tilgang, der er anvendt til indhentning af de stabilitetsdata, der er fremlagt i ansøgningen om markedsføringstilladelse (f.eks. en anden testhyppighed), forudsat at det er berettiget.

3. De løbende stabilitetsundersøgelser skal generelt udføres på færdigvaren som frigivet af fremstilleren, medmindre en anden tilgang er behørigt begrundet. Når mellemprodukter eller bulkprodukter opbevares i længere tid, skal det overvejes at lade det løbende stabilitetsprogram omfatte batcher fremstillet af materialer, der har været opbevaret i længere tid. Det er ikke nødvendigt at gennemføre stabilitetsundersøgelser af det rekonstituerede produkt som led i det løbende stabilitetsprogram.

4. Antallet af batcher og testhyppigheden skal være tilstrækkelig(t) til at muliggøre tendensanalyser og skal være passende i forhold til de relevante risici, som f.eks. væsentlige ændringer i produktionen, væsentlige afvigelser, omarbejdning eller reprocessering. Det løbende stabilitetsprogram skal omfatte mindst én batch af produktet pr. styrke og emballagetype pr. år, medmindre der ikke produceres noget i et givet år eller andre forhold berettiger en anden hyppighed. Testhyppigheden kan først og fremmest justeres, hvis den løbende stabilitetsmonitorering nødvendiggør dyreforsøg, og der ikke findes egnede alternative teknikker. Der kan anvendes bracketing- og matrixmetoder, hvis det er videnskabeligt begrundet i protokollen.

5. Resultaterne af løbende stabilitetsundersøgelser skal gennemgås regelmæssigt og stilles til rådighed for nøglepersonale og navnlig for den sagkyndige person. Der skal opbevares en sammenfatning af alle de tilvejebragte data.

*Artikel 37***Teknisk overførsel af testmetoder**

1. Inden en testmetode overføres, skal det overførende site verificere, at testmetoden er i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen og de relevante forskriftsmæssige krav.
2. Overførsel af testmetoder fra ét laboratorium (det overførende laboratorium) til et andet laboratorium (det modtagende laboratorium) skal beskrives i en detaljeret protokol.
3. Protokollen skal bl.a. indeholde følgende:
 - a) angivelse af, hvilken testning der skal udføres, og af den relevante testmetode, der overføres
 - b) angivelse af eventuelle særlige træningskrav
 - c) angivelse af, hvilke standarder og prøver der skal testes
 - d) angivelse af eventuelle særlige transport- og opbevaringsbetingelser for testobjekter
 - e) acceptkriterierne.
4. Afvigelser fra protokollen skal undersøges forud for afslutningen af den tekniske overførselsproces. Rapporten om den tekniske overførsel skal dokumentere processammenligningsresultatet og, i det omfang det er relevant, angive områder, hvor yderligere genvalidering af testmetoden er påkrævet.

KAPITEL VIII

CERTIFICERING OG BATCHFRIGIVELSE*Artikel 38***Sagkyndige personer**

1. Hvert fremstillingssite for veterinærlægemidler i Unionen skal have mindst én sagkyndig person.
2. Den sagkyndige person skal med henblik på at opfylde sine forpligtelser i henhold til artikel 97, stk. 6, i forordning (EU) 2019/6 som minimum verificere følgende:
 - a) at kilden til og specifikationerne for de materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, samt pakkematerialerne overholder betingelserne i markedsføringstilladelsen
 - b) at de virksomme stoffer er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og distribueret i overensstemmelse med god distributionspraksis
 - c) at virussikkerheden og den mikrobielle sikkerhed samt statussen med hensyn til TSE (transmissible spongiforme encephalopater) for alle materialer anvendt til fremstillingen er i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen
 - d) at alle fremstillingstrin, herunder kontrol og testning, er gennemført i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen og på et deri godkendt fremstillingssite og i overensstemmelse med god fremstillingspraksis
 - e) at der er foretaget den fornødne in process-kontrol og testning i forbindelse med fremstillingen, herunder miljømonitorering, og at de fornødne fortegnelser foreligger
 - f) at resultaterne af testen til kontrol af færdigvarens kvalitet viser overensstemmelse med de relevante specifikationer eller, hvor det er relevant, programmet for realtidsfrigivelsestestning
 - g) at løbende stabilitetsdata fortsat understøtter certificering
 - h) at virkningen af enhver afvigelse fra fremstillingsprocessen eller testningen er blevet evalueret, og at eventuel yderligere kontrol og testning er afsluttet
 - i) at virkningen af enhver ændring i fremstillingsprocessen eller testningen er blevet evalueret, og at eventuel yderligere kontrol og testning er afsluttet

- j) at audit på fremstillingssites og sites, der er involveret i fremstilling eller testning af de virksomme stoffer, understøtter certificeringen af batchen
- k) at der er indført foranstaltninger vedrørende gennemførelse af outsourcet fremstilling eller testning som fastsat i de relevante underentrepriseaftaler
- l) alle undersøgelser af forhold, der vil kunne påvirke kvaliteten af den batch, der certificeres, er gennemført på en sådan måde, at de på tilfredsstillende vis understøtter certificeringen af batchen
- m) at selvinspektionsprogrammet gennemføres.

Den sagkyndige person er ansvarlig for gennemførelsen af den i første afsnit omhandlede verifikation, men kan uddelegere disse opgaver til behørigt trænet personale eller tredjeparter.

3. Den sagkyndige person skal have adgang til al dokumentation af relevans for de skridt, den vedkommende er ansvarlig for, herunder nærmere oplysninger om markedsføringstilladelsen, som er nødvendige for at kunne vurdere, om de relevante krav er opfyldt, samt relevante data om hele fremstillingsprocessen for veterinærlægemidlet, herunder eventuelle importaktiviteter.

4. Hvor flere sagkyndige personer er involveret i vurderingen af en batch af et veterinærlægemiddel, skal ansvarsfordelingen imellem dem, herunder angivelse af, hvem der er ansvarlig for vurdering af eventuelle afvigelser, være fastlagt entydigt på skrift.

5. Den sagkyndige person kan forlade sig på audit gennemført af tredjeparter, som attesterer, at god fremstillingspraksis er overholdt på de givne fremstillingssites. I sådanne tilfælde gælder kravene i artikel 43. Den sagkyndige person skal have adgang til al dokumentation af relevans for gennemgangen af auditresultaterne.

Med henblik på godkendelse af auditrapporten skal den sagkyndige person tage hensyn til følgende:

- a) hvorvidt auditrapporten adresserer de generelle krav til god fremstillingspraksis, f.eks. kvalitetsstyringssystemet samt produktions- og kvalitetskontrolprocedurerne for det leverede produkt, med en tilstrækkelig detaljeringsgrad til, at det kan konkluderes, at de aktiviteter, der er omfattet af auditten, er i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis
- b) for så vidt angår eventuelle outsourcete aktiviteter, hvorvidt overensstemmelsen med markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis er verificeret.

Artikel 39

Certificering og batchfrigivelse

1. Batcher af veterinærlægemidler kan først frigives til salg eller levering til markedet, når en sagkyndig person — ved en kontrolrapport — har attesteret, at hver batch af det pågældende veterinærlægemiddel er fremstillet og testet i overensstemmelse med kravene i markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis. Certificeringen må kun udføres af den sagkyndige person hos en fremstiller, der er angivet i markedsføringstilladelsen. Bilag VIII indeholder en standardmodel til batchfrigivelsescertifikater.

2. Den sagkyndige person må kun forlade sig på realtidsfrigivelsestestning eller parametrisk frigivelse, hvis betingelserne og kravene i bilag IX er opfyldt.

3. Dokumentation for den i stk. 1 omhandlede certificering skal registreres af den sagkyndige person i et register eller et tilsvarende dokument oprettet til dette formål. Det pågældende register eller tilsvarende dokument skal holdes ajour og være til rådighed for den kompetente myndighed i ét år efter udløbsdatoen for den batch, det vedrører, eller i mindst fem år efter den sagkyndige persons certificering af batchen, hvis dette tidsrum er længere.

4. Den sagkyndige person, der foretager certificeringen af en batch af et veterinærlægemiddel, kan påtage sig det fulde ansvar for alle trin i fremstillingen af batchen eller kan dele dette ansvar med andre sagkyndige personer, der har bekræftet, at bestemte trin i fremstillingen og kontrollen af en batch er i overensstemmelse med de relevante krav.

Hvis et fremstillingssite kun udfører delfremstillingsprocesser, skal den sagkyndige person på det pågældende fremstillingssite som minimum bekræfte, at de processer, der udføres på fremstillingssitet, er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og betingelserne i den skriftlige aftale, der beskriver de processer, fremstillingssitet er ansvarligt for. Delfremstilling må kun finde sted på fremstillingssites, der er godkendt i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Bilag VIII indeholder en standardmodel til bekræftelse af delfremstilling.

5. Hidrører forskellige batcher af færdigvaren fra samme bulkproduktbatch, kan certificeringen af de forskellige batcher af færdigvaren baseres på kvalitetskontroltestningen af en tidligere certificeret batch, forudsat at kvalitetsrisikostyringsprincipperne berettiger dette. Den sagkyndige person skal som minimum verificere følgende:

- a) at de relevante krav til opbevaring af bulkproduktet forud for pakning er opfyldt
- b) at batchen af færdigvaren er blevet opbevaret og, hvor det er relevant, transporteret under de rette betingelser
- c) at sendingen er blevet beskyttet, og at der ikke er tegn på manipulation under opbevaringen eller transporten
- d) at produktet er identificeret
- e) at de testede prøver er repræsentative for alle de batcher af færdigvaren, der hidrører fra bulkproduktbatchen.

6. En sagkyndig person, der certificerer en batch af et veterinærlægemiddel i overensstemmelse med stk. 1, skal tildele den pågældende batch frigivelsesstatus med en formel og entydig meddelelse til det fremstillingssite, der frigiver produktet.

7. I afventning af tildeling af frigivelsesstatus som omhandlet i stk. 6 skal den pågældende batch forblive på fremstillingssitet eller fragtes i karantæne til et andet fremstillingssite, som er godkendt til dette formål. Der skal opereres med sikkerhedsforanstaltninger, der skal sikre, at ikke-certificerede batcher ikke frigives. Disse sikkerhedsforanstaltninger kan være fysiske (adskillelse og mærkning) eller elektroniske (anvendelse af validerede IT-systemer). Ved flytning af ikke-certificerede batcher fra ét godkendt fremstillingssite til et andet skal sikkerhedsforanstaltningerne til forebyggelse af for tidlig frigivelse opretholdes.

Artikel 40

Yderligere overvejelser i forbindelse med import af veterinærlægemidler

1. I overensstemmelse med forpligtelserne i henhold til artikel 97, stk. 7, i forordning (EU) 2019/6 kan den sagkyndige person ikke foretage certificering, før der har fundet fysisk import sted. Det site, der foretager den fysiske import, og det site, hvor den sagkyndige person, der er ansvarlig for certificeringen/bekræftelsen, opererer, skal være godkendt i overensstemmelse med artikel 88, stk. 1, i forordning (EU) 2019/6.

2. Udtagningen af prøver af det importerede produkt skal være fuldt repræsentativ for batchen. De nødvendige prøver til testning af den importerede batch samt reference- og/eller retentionsprøver kan udtages enten efter ankomsten til Unionen eller på fremstillingssitet i tredjelandet efter en dokumenteret procedure. Ansvar for prøveudtagningen skal være fastlagt i en skriftlig aftale mellem de pågældende fremstillingssites. Prøver, der udtages uden for Unionen, skal forsendes under transportbetingelser svarende til transportbetingelserne for den batch, de hidrører fra.

3. Ved udtagning af prøver på et fremstillingssite i et tredjeland skal den i stk. 2 omhandlede dokumenterede procedure være berettiget i henhold til kvalitetsrisikostyringsprincipperne og skal omfatte som minimum følgende elementer:

- a) audit af fremstillingsaktiviteterne, herunder prøveudtagning, på tredjelandsfremstillingssitet og vurdering af efterfølgende transporttrin for både batchen og prøverne med henblik på at sikre, at prøverne er repræsentative for den importerede batch

- b) en omfattende analyse til støtte for konklusionen om, at de prøver, der er udtaget i tredjelandet, er repræsentative for batchen efter importen, idet analysen som minimum skal omfatte følgende:
 - en beskrivelse af prøveudtagningsprocessen
 - en beskrivelse af transportbetingelserne for prøven og den importerede batch; eventuelle forskelle skal begrundes
 - en sammenlignende analyse af prøver, der er udtaget i tredjelandet, og prøver, der er udtaget efter importen. I tilfælde af uoverensstemmelser eller *Out of Trend*-resultater skal disse dokumenteres og undersøges
 - hensyntagen til tidsintervallet mellem prøveudtagningen og importen af batchen samt tilvejebringelse af data, der understøtter hensigtsmæssigheden af de fastsatte grænseværdier, og
 - c) der skal regelmæssigt foretages analyser af prøver udtaget efter importen med henblik på at retfærdiggøre, at der fortsat fæstes lid til prøver udtaget i et tredjeland
 - d) opbevarings- og transportbetingelserne for færdigvaren og prøverne skal kontrolleres, inden en batch certificeres
 - e) batchdokumentation, der udleveres af tredjelandsfremstillingssitet, skal være i et format og på et sprog, som importøren forstår
 - f) den relevante ordre- og leveringsdokumentation skal være tilgængelig med henblik på inspektion på det fremstillingssite, der er ansvarligt for certificeringen
 - g) ved opdeling af batcher og separat import af delmængder skal rekoncilieringen af mængderne verificeres og dokumenteres. Enhver uoverensstemmelse skal undersøges under ansvar af den sagkyndige person, der er ansvarlig for certificeringen af den pågældende batch
 - h) det fremstillingssite, der er ansvarligt for certificeringen, skal sikre, at der opereres med et løbende stabilitetsprogram, og at der er udtaget reference- og retentionsprøver. Det løbende stabilitetsprogram kan gennemføres på tredjelandsfremstillingssitet.
4. Det fremstillingssite, der er ansvarligt for certificeringen, skal kvalificere tredjelandsfremstilleren og foretage regelmæssig monitorering, bl.a. ved hjælp af audit på stedet, med henblik på at sikre overholdelse af god fremstillingspraksis og betingelserne i markedsføringstilladelsen.

Artikel 41

Ompakning

Den sagkyndige person på et fremstillingssite, der udelukkende beskæftiger sig med ompakning, skal attestere, at ompakningen er foretaget i overensstemmelse med de relevante krav vedrørende god fremstillingspraksis.

Artikel 42

Håndtering af ikke-planlagte afvigelser

Hvis der har været en ikke-planlagt afvigelse i tilknytning til fremstillingsprocessen eller analysekontrolmetoderne, må en sagkyndig person kun bekræfte overensstemmelse med de relevante krav eller certificere batchen, hvis følgende betingelser er opfyldt:

- a) Specifikationerne for virksomme stoffer, hjælpestoffer, pakkematerialer og færdigvaren er overholdt.
- b) Der er foretaget en tilbundsgående vurdering af afvigelsens virkninger, som understøtter den konklusion, at afvigelsen ikke indvirker negativt på produktets kvalitet, sikkerhed eller virkning.
- c) Hvis det er relevant, er behovet for at inkludere den eller de berørte batcher i det løbende stabilitetsprogram blevet vurderet.

KAPITEL IX

OUTSOURCEDE AKTIVITETER

Artikel 43

Krav vedrørende outsourcete aktiviteter

1. Outsourcing af processer vedrørende fremstilling eller kontrol af veterinærlægemidler skal ske på grundlag af en skriftlig aftale, der klart beskriver ansvarsfordelingen mellem parterne.
2. Fremstilleren (»kontraktgiveren«) skal vurdere kontrahentens (»kontrakttagerens«) evne til at udføre de outsourcete aktiviteter.
3. Kontraktgiveren skal sikre, at kontrakttageren modtager de fornødne oplysninger med henblik på udførelsen af de outsourcete aktiviteter, og at kontrakttageren er bekendt med eventuelle problemer i tilknytning til produktet eller arbejdsopgaverne, som ville kunne udgøre en fare for lokaler, udstyr, personale, andre materialer eller andre produkter.
4. Kontrakten skal omfatte følgende yderligere aspekter:
 - a) Kontrakttageren skal overholde god fremstillingspraksis.
 - b) Kontrakttageren skal tillade, at kontraktgiveren og de kompetente myndigheder gennemfører audit eller inspektioner i forbindelse med de outsourcete aktiviteter.
 - c) Alle fortegnelser vedrørende de outsourcete aktiviteter samt referenceprøverne skal overføres til kontraktgiveren; alternativt skal det sikres, at kontraktgiveren har adgang til dem.
 - d) Kontrakttageren må ikke give arbejdsopgaver, som han skal udføre i henhold til kontrakten, i underentreprise uden skriftlig tilladelse fra kontraktgiveren.
5. Kontraktgiveren skal gennemgå og vurdere fortegnelserne og resultaterne vedrørende de outsourcete aktiviteter og træffe de foranstaltninger, der måtte være behov for.

KAPITEL X

KVALITETSFEJL OG TILBAGEKALDELSE AF PRODUKTER

Artikel 44

Kvalitetsfejl

1. Der skal opereres med et system til at sikre, at alle kvalitetsrelaterede klager, uanset om de modtages mundtligt eller skriftligt, registreres og undersøges tilbundsående, og at der træffes passende foranstaltninger, herunder tilbagekaldelse af veterinærlægemidler, i det omfang det er relevant.
2. Personale med ansvar for behandling af kvalitetsrelaterede klager og undersøgelser af kvalitetsfejl skal være uafhængigt af markedsførings- og salgsafdelinger, medmindre andet er begrundet. Såfremt den sagkyndige person, der deltager i certificeringen af de pågældende batcher, ikke deltager i undersøgelsen, skal vedkommende underrettes rettidigt.
3. Der skal udvikles driftsprocedurer, som beskriver, hvilke foranstaltninger der skal træffes efter modtagelse af en kvalitetsrelateret klage. Disse driftsprocedurer skal som minimum omfatte følgende:
 - a) fastlæggelse af kvalitetsfejls omfang
 - b) vurdering af de risici, der er forbundet med kvalitetsfejlen
 - c) identificering af de potentielle tilgrundliggende årsager til kvalitetsfejlen eller, hvis dette ikke er muligt, den mest sandsynlige årsag
 - d) behov for passende risikominimeringsforanstaltninger

- e) behov for korrigerende eller forebyggende foranstaltninger
 - f) vurdering af den indvirkning, en given tilbagekaldelsesforanstaltning vil kunne have på tilgængeligheden af veterinærlægemidlet
 - g) den fornødne interne og eksterne kommunikation.
4. Hvis behandlingen af kvalitetsrelaterede klager og tilfælde af mistanke om kvalitetsfejl håndteres centralt i en organisation, skal de pågældende parter respektive roller og ansvarsområder være dokumenteret.
5. Fremstilles veterinærlægemidlet af en enhed, der ikke er indehaveren af markedsføringstilladelsen, skal fremstillernes, markedsføringstilladelsesindehaverens og enhver anden relevant tredjeparts rolle og ansvarsområder være fastlagt skriftligt.
6. Hvis der konstateres eller er mistanke om en kvalitetsfejl i en batch, skal det overvejes, om der er behov for at kontrollere andre batcher eller i givet fald andre produkter med henblik på at fastslå, om de også er berørt. Batcher, der kan indeholde dele af den fejlbehæftede batch eller de fejlbehæftede komponenter, skal undersøges.
7. Undersøgelser af kvalitetsfejl skal omfatte en gennemgang af tidligere rapporter om kvalitetsfejl og alle andre relevante oplysninger, der indikerer specifikke eller tilbagevendende problemer.
8. Hovedprioriteringen i forbindelse med en undersøgelse skal være at sikre, at der træffes passende foranstaltninger til at minimere risiciene. Alle trufne beslutninger og foranstaltninger skal afspejle risikoniveauet og skal dokumenteres. Effektiviteten af de gennemførte korrigerende og forebyggende foranstaltninger skal monitoreres.
9. Kvalitetsfejl skal rapporteres rettidigt til indehaveren af markedsføringstilladelsen. Også de kompetente myndigheder skal underrettes, hvis der er tale om en bekræftet kvalitetsfejl, der vil kunne føre til tilbagekaldelse af produktet eller en ekstraordinær begrænsning af leverancerne. Det er ikke påkrævet at indberette ikke-planlagte afvigelser som beskrevet i artikel 42.
10. Foranstaltninger til afhjælpning af kvalitetsfejl skal stå i et rimeligt forhold til risiciene, og beskyttelse af behandlede dyr og brugernes sikkerhed skal have førsteprioritet. De foranstaltninger, der skal træffes, skal så vidt muligt drøftes med de berørte kompetente myndigheder på forhånd.

Artikel 45

Tilbagekaldelse af produkter

1. Der skal fastlægges procedurer for tilbagekaldelse af produkter, herunder for, hvordan en tilbagekaldelse iværksættes, hvem der skal underrettes i tilfælde af en tilbagekaldelse (herunder de relevante myndigheder), og hvordan det tilbagekaldte materiale skal behandles. Fremstillernes og markedsføringstilladelsesindehaverens respektive roller og opgaver i forbindelse med iværksættelse og gennemførelse af tilbagekaldelser skal være klart fastlagt.
2. Det skal sikres, at tilbagekaldelsesprocessen kan iværksættes omgående og når som helst. I visse tilfælde kan det, med henblik på at beskytte forbrugernes eller dyrs sundhed, være nødvendigt at tilbagekalde produkter, inden det er fastslået, hvad der er den tilgrundliggende årsag til eller det fulde omfang af kvalitetsfejlen.
3. Effektiviteten af tilbagekaldelsesproceduren skal vurderes med jævne mellemrum — både i og uden for åbningstiden. Det skal overvejes at gennemføre simulerede tilbagekaldelsesforanstaltninger, idet resultaterne af vurderingen heraf skal dokumenteres.
4. Tilbagekaldte produkter skal identificeres og opbevares særskilt i et sikkert område, indtil det er besluttet, hvad der skal ske med dem. Tilbagekaldelsesforløbet skal registreres, indtil tilbagekaldelsesproceduren er afsluttet og der foreligger en endelig rapport med bl.a. reconciliering mellem de leverede og de tilbagekaldte mængder af de pågældende produkter eller batcher.
5. Alle berørte kompetente myndigheder skal underrettes, inden en tilbagekaldelse iværksættes, medmindre en hurtig indsats er påkrævet for at beskytte forbrugernes eller dyrs sundhed. De kompetente myndigheder skal også underrettes i situationer, hvor der ikke foreslås tilbagekaldelsesforanstaltninger for en fejlbehæftet batch, fordi batchens udløbsdato er udløbet.
6. Ud over tilbagekaldelser vil også andre risikobegrænsende foranstaltninger kunne overvejes med henblik på at styre de risici, der er forbundet med kvalitetsfejl, såsom formidling af relevante oplysninger til sundhedsprofessionelle. Sådanne foranstaltninger skal drøftes med og godkendes af de kompetente myndigheder.

KAPITEL XI

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 46

Ikrafttræden og anvendelse

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra den 16. juli 2026.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 17. oktober 2025.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG I

STERILE PRODUKTER OG ASEPTISK FREMSTILLING

AFSNIT I

ANVENDELSESOMRÅDE

De supplerende krav i dette bilag gælder for fremstilling af sterile produkter og produkter, for hvilke aseptisk fremstilling er påkrævet.

AFSNIT II

GENERELLE PRINCIPPER

- II.1. Fremstilling af sterile produkter er omfattet af særlige krav, som skal minimere risikoen for mikrobiel kontaminering, partikelkontaminering og endotoksin-/pyrogenkontaminering. Der skal navnlig tages hensyn til følgende:
- a) Lokaler, udstyr og processer skal være hensigtsmæssigt udformet, kvalificeret og/eller valideret og skal løbende verificeres som fornødent. Brug af egnet teknologi (f.eks. RABS-systemer (*Restricted Access Barrier Systems*), isolatorer, robotsystemer, hurtige/alternative metoder og systemer til kontinuerlig monitorering) skal overvejes som middel til at øge beskyttelsen af produktet mod potentiel udefrakommende endotoksin-/pyrogenkontaminering, partikelkontaminering og mikrobiel kontaminering og lette hurtig påvisning af potentielle kontaminanter i det omgivende miljø og i produktet.
 - b) Personalet skal have tilstrækkelige kvalifikationer og tilstrækkelig erfaring og træning, med særligt fokus på principperne for beskyttelse af sterile produkter.
 - c) Processer og monitoreringssystemer til fremstilling af sterile produkter skal være udformet, idriftsat samt kvalificeret og skal monitoreres og regelmæssigt gennemgås af personale med den fornødne viden (herunder om procesrelaterede aspekter samt den relevante tekniske og mikrobiologiske viden).
 - d) Råvarer og pakkematerialer skal kontrolleres og testes på passende vis for at sikre, at de er egnede til brug baseret på omfanget af den mikrobielle belastning og mængden af endotoksiner/pyrogener.
 - e) Processer i forbindelse med færdigbehandling og opbevaring af sterile produkter må ikke kompromittere produktets sterilitet. Aspekter, der skal tages i betragtning i denne forbindelse, inkluderer beholderintegritet og opretholdelse af passende opbevaringsbetingelser.
 - f) Alle afvigelser, såsom svigt i sterilitetstest, miljømonitoreringsudsving eller afvigelser fra etablerede procedurer, skal undersøges på passende vis, inden batchen certificeres/frigives. Undersøgelsen skal afdække, hvad den potentielle indvirkning er på den pågældende proces og på produktkvaliteten, og hvorvidt andre processer eller batcher potentielt vil være påvirket. Begrundelsen for at lade eller ikke at lade et bestemt produkt eller en bestemt batch være omfattet af undersøgelsen skal klart begrundes og registreres.
- II.2. Processer, udstyr, lokaler og fremstillingsaktiviteter skal forvaltes i overensstemmelse med kvalitetsrisikostyringsprincipperne med henblik på proaktivt at identificere, vurdere og kontrollere potentielle kvalitetsrisici. Monitorering eller testning alene anses ikke for på tilstrækkelig vis at kunne sikre sterilitet.
- II.3. Fremstilleren skal udarbejde en kontamineringskontrolstrategi, som skal gennemføres på sitet. Kontamineringskontrolstrategien skal have til formål at forhindre kontaminering, ved at alle kritiske kontrolpunkter identificeres, og effektiviteten af alle de kontrolforanstaltninger (udformnings- og procedurerelaterede samt tekniske og organisatoriske foranstaltninger) og monitoreringsforanstaltninger, der er implementeret for at styre risiciene, vurderes. Effektiviteten af kontamineringskontrolstrategien skal gennemgås med jævne mellemrum og ajourføres som fornødent, ligesom strategien skal danne grundlag for kontinuerlig forbedring af fremstillings- og kontrolmetoder.

- II.4. Om end kontamineringskontrolstrategien omfatter en række indbyrdes forbundne foranstaltninger, som typisk vurderes, kontrolleres og monitoreres individuelt, skal effektiviteten af de gennemførte foranstaltninger vurderes samlet.
- II.5. Udvikling af en kontamineringskontrolstrategi kræver detaljeret teknisk viden og procesviden. Potentielle kontamineringskilder kan være mikrobielle rester og cellerester (f.eks. pyrogener, endotoksiner) samt partikelrester (f.eks. glas, andre synlige partikler og subvisuelle partikler). En kontamineringskontrolstrategi skal som minimum omfatte følgende:
- udformningen af anlæg og processer, herunder den dertil knyttede dokumentation
 - lokaler og udstyr
 - personale
 - forsyningsinfrastruktur
 - råvarekontrol, herunder in process-kontrol
 - produktbeholdere og lukninger
 - godkendelse af leverandører af nøglekomponenter og udbydere af kritiske tjenester
 - forvaltning af outsourcete aktiviteter og tilgængelighed/overførsel af kritisk information mellem parterne
 - procesvalidering, herunder validering af steriliseringsprocesser
 - forebyggende vedligeholdelse: vedligeholdelse af udstyr, forsyningsinfrastruktur og lokaler (såvel planlagt som ikke-planlagt vedligeholdelse) med henblik på minimering af kontamineringsrisikoen
 - rengøring og desinfektion
 - monitoreringssystemer, herunder vurdering af gennemførligheden af at indføre videnskabeligt velfunderede alternative metoder, der optimerer processen med at påvise miljøkontaminering
 - forebyggelsesmekanismer: tendensanalyser, detaljerede undersøgelser, identificering af tilgrundliggende årsager, korrigerende og forebyggende handlinger samt behov for omfattende undersøgelsesværktøjer
 - løbende forbedringer baseret på oplysninger udledt af ovenstående.
- II.6. Ændringer i de etablerede systemer skal vurderes for eventuelle indvirkninger på kontamineringskontrolstrategien før og efter gennemførelsen.
- II.7. Fremstilleren skal træffe alle fornødne foranstaltninger og forholdsregler for at sikre steriliteten af de produkter, der fremstilles i fremstillernes faciliteter. Man kan ikke forlade sig alene på et afsluttende procestrin eller testning af færdigvaren.

AFSNIT III

LOKALER

III.1. **Generelle krav**

- III.1.1. Fremstilling af sterile produkter skal foregå i passende renrum, som der kun er adgang til via skifterum, der fungerer som sluser for personale og for udstyr og materialer.
- III.1.2. Renrum og skifterum skal vedligeholdes i overensstemmelse med passende renhedsstandarder og forsynes med luft, der har passeret gennem filtre med passende effektivitet. Kontrol og monitorering skal være videnskabeligt begrundet og skal gøre det muligt effektivt at vurdere omgivelsesbetingelserne i renrum, sluser og gennemrækningsluser.

- III.1.3. De forskellige processer i forbindelse med tilberedning af komponenter og produkter og påfyldning skal udføres i overensstemmelse med passende tekniske og driftsmæssige adskillelsesforanstaltninger i renrummet eller lokalerne med det formål at forhindre forveksling/sammenblanding og kontaminering.
- III.1.4. *Restricted Access Barrier Systems* (RABS) ⁽¹⁾ eller isolatorer kan minimere mikrobiel kontaminering i forbindelse med direkte menneskelige indgreb i den kritiske zone ⁽²⁾. Det skal derfor overvejes at anvende sådanne systemer som en del af kontamineringskontrolstrategien; anvendelse af alternative metoder skal begrundes.
- III.1.5. Der skal anvendes følgende klassificering af renrum/rene zoner:
- a) Klasse A: til højrisikoprocesser, f.eks. aseptiske proceslinjer, påfyldningszoner, udstyr til propper (*stopper bowls*), åbne enheder eller udførelse af aseptiske samlinger under *first air* ⁽³⁾-beskyttelse.
Klasse A-betingelser sikres normalt ved hjælp af lokaliseret beskyttelse med luftstrøm, f.eks. arbejdsstationer med unidirectional airflow ⁽⁴⁾ i RABS eller isolatorer. Opretholdelsen af unidirectional airflow skal være eftervist og kvalificeret i hele klasse A-området. Direkte indgreb (f.eks. uden beskyttelse med barriere- og handskesystemteknologi) fra operatørernes side i klasse A-området skal begrænses til et minimum.
 - b) Klasse B: dette er baggrundsrenrummet for klasse A til aseptisk tilberedning og påfyldning (undtagen for isolatorer). Der skal foretages kontinuerlig monitorering af lufttryksforskelle. Renrum i en lavere klasse end klasse B kan overvejes, hvis der anvendes isolatorteknologi (se dette bilags afsnit III.3.3).
 - c) Klasse C og D: til mindre kritiske trin i fremstillingen af aseptisk påfyldte sterile produkter eller som baggrund for isolatorer. De kan også anvendes til tilberedning/påfyldning af terminalsteriliserede produkter.
- III.1.6. I renrum og kritiske zoner skal alle eksponerede overflader være glatte, uigennemtrængelige og uden revner/sprækker med henblik på at minimere afgivelse eller akkumulering af partikler eller mikroorganismer.
- III.1.7. Med henblik på at mindske akkumuleringen af støv og lette rengøring må der ikke forekomme fordybninger/indhak, der er vanskelige at rengøre effektivt. Derfor skal udragende lister/karme, hylder, skabe og udstyr begrænses til et minimum. Døre skal være udformet uden fordybninger/indhak, der ikke kan rengøres. Der bør af samme grund generelt ikke anvendes skydedøre.
- III.1.8. Materialer anvendt i renrum — både til rummets konstruktion og til genstande, der anvendes i rummet — skal udvælges med henblik på at minimere partikeldannelse og muliggøre gentagen anvendelse af rengørings-/desinfektionsmidler og sporedræbende midler, alt efter hvad der er relevant.
- III.1.9. Lofter skal være udformet og forseglet med henblik på at forhindre kontaminering fra områder over dem.
- III.1.10. Vaske og afløb er ikke tilladt i klasse A- og klasse B-områder. I andre klasser skal der være luftgab mellem maskinen eller vasken og afløbene. Gulvafløb i renrum i en lavere klasse skal være forsynet med vandlås, der er udformet med henblik på at forhindre tilbagestrømning, og skal regelmæssigt rengøres, desinficeres og vedligeholdes.

⁽¹⁾ I dette bilag forstås ved »*Restricted Access Barrier System*« et system, der udgør et lukket, men ikke fuldt forseglet miljø, som opfylder bestemte luftkvalitetsbetingelser, og med et indelukke med faste vægge og integrerede handsker, som adskiller dets indre fra det omgivende renrumsmiljø. De indvendige overflader i RABS desinficeres og dekontamineres med et sporedræbende middel. Operatørerne bruger handsker, halvdragter, systemer/porte til hurtig overførsel og andre integrerede overføringsåbninger til udførelse af manipulationer eller overførsel af materialer ind i RABS'en. Afhængigt af systemets udformning åbnes døre sjældent, og da kun under ganske bestemte, på forhånd fastsatte betingelser.

⁽²⁾ I dette bilag forstås ved »kritisk zone« et område inden for det aseptiske procesområde, hvor produkter og kritiske overflader eksponeres for det omgivende miljø.

⁽³⁾ I dette bilag forstås ved »*first air*« filtreret luft, der ikke er blevet afbrudt før kontakten med det eksponerede produkt og produktkontaktoverflader.

⁽⁴⁾ I dette bilag forstås ved »unidirectional airflow« en luftstrøm, der bevæger sig i én bestemt retning på robust og ensartet vis og med tilstrækkelig hastighed til på reproducerbar vis at fjerne partikler fra det kritiske proces- eller testområde.

- III.1.11. Renrum skal forsynes med filtreret luft, som opretholder et overtryk og/eller en luftstrøm i forhold til baggrundsmiljøet i en lavere klasse under alle driftsforhold og effektivt skyller området med luft. Hvor lokaler med forskellig renhedsgrad støder op til hinanden, skal lufttryksforskellen være på mindst 10 pascal (vejledende værdi). Der skal lægges særlig vægt på beskyttelse af den kritiske zone.
- III.1.12. Ovennævnte krav vedrørende luftforsyning og -tryk kan ændres, i det omfang det er nødvendigt for at indeslutte bestemte materialer (f.eks. patogener, meget giftige eller radioaktive produkter eller levende virus- eller bakteriematerialer). Ændringen kan omfatte sluser med positivt eller negativt lufttryk, som forhindrer det farlige materiale i at kontaminere de omkringliggende områder. Hvis det til indeslutningsformål er nødvendigt at lade luften strømme ind i en kritisk zone, skal luften komme fra et område af samme eller højere klasse.
- III.1.13. Dekontaminering af faciliteter (såsom renrum og varme-, ventilations- og klimaanlæg (HVAC-systemer)) og behandling af luft, der forlader et rent område, kan — baseret på en risikovurdering — være påkrævet for visse processer (f.eks. i forbindelse med produktion, der involverer patogener, meget giftige eller radioaktive materialer eller levende virus- eller bakteriematerialer, hvis der er risiko for spredning til miljøet, eller hvis der er konstateret kontaminering).
- III.1.14. Luftstrømsmønstrene i renrum og rene zoner skal visualiseres, ligesom det skal eftervises, at der ikke forekommer indtrængen fra områder i en lavere klasse til områder i en højere klasse, og at luften ikke bevæger sig fra mindre rene områder (f.eks. gulve), operatører eller udstyr med deraf følgende risiko for overførsel af kontaminering til områder i en højere klasse. Især gælder følgende:
- a) Hvor unidirectional airflow er påkrævet, skal der gennemføres visualiseringsundersøgelser til eftervisning af, at de relevante krav er opfyldt.
 - b) Hvor fyldte, lukkede produkter overføres til et tilstødende renrum i en lavere klasse via et lille udtagningspunkt, skal luftstrømsvisualiseringsundersøgelser vise, at luften ikke trænger ind i klasse B-området fra renrum i en lavere klasse.
 - c) Viser luftstrømmen sig at udgøre en risiko for kontaminering af det rene område/den kritiske zone, skal der træffes korigerende foranstaltninger som f.eks. konstruktionsmæssige forbedringer.
 - d) Undersøgelser af luftstrømsmønstre skal gennemføres både i hvile og i drift (f.eks. simulering af operatørindgreb). Videooptagelser af luftstrømsmønstre skal opbevares. Resultaterne af luftstrømsvisualiseringsundersøgelser skal dokumenteres og tages behørigt i betragtning ved fastlæggelsen af anlæggets miljømonitoreringsprogram.
- III.1.15. Der skal være installeret indikatorer for lufttryksforskelle mellem renrum og/eller mellem isolatorer og deres baggrundsmiljø. Referenceværdier for og kritikaliteten af lufttryksforskelle skal være omfattet af kontamineringskontrolstrategien. Lufttryksforskelle, der er identificeret som værende kritiske, skal kontinuerligt monitoreres og registreres. Der skal opereres med et advarselssystem, som øjeblikkeligt kan vise og advare operatører om ethvert svigt i luftforsyningen og enhver reduktion af lufttryksforskelle (under de fastsatte grænser for dem, der er identificeret som værende kritiske). Advarselssignaler må ikke ignoreres uden en vurdering, og der skal være indført en procedure, der beskriver, hvilke skridt der skal tages i forbindelse med et advarselssignal. Hvis der opereres med alarmforsinkelser, skal disse vurderes og begrundes. Andre lufttryksforskelle skal monitoreres og registreres med jævne mellemrum.
- III.1.16. Faciliteter skal være udformet, så det er muligt at observere produktionsaktiviteterne fra arealer uden for klasse A- og B-områderne (f.eks. gennem vinduer eller med fjernstyrede kameraer, som giver fuldt overblik over de(t) relevante områder og processer, således at der kan observeres og føres tilsyn uden at gå ind i området). Dette krav skal implementeres ved udformning af nye faciliteter eller i forbindelse med renovering af eksisterende faciliteter.

III.2. Overførsel af udstyr og materialer samt personalets bevægelser

- III.2.1. Overførsel af udstyr og materialer til og fra renrum og kritiske zoner er en af de største potentielle kontaminationskilder, og der skal derfor gennemføres passende kontrol. Først og fremmest skal overførsel af materialer, udstyr og komponenter til klasse A- eller B-områder ske i overensstemmelse med en envejsproces. Genstande skal så vidt muligt steriliseres og føres ind i disse områder via sterilisatorer af gennemrækningsstypen (f.eks. gennem en dobbeltdørs autoklave eller en depyrogeneringsovn/-tunnel), der er indlejret i væggen. Hvis sterilisering i forbindelse med overførsel af de pågældende genstande ikke er mulig, skal der anvendes en valideret procedure, som opfylder det samme mål om at forhindre indslæbning af kontaminering (f.eks. anvendelse af en effektiv overførselsdesinfektionsproces, systemer til hurtig overførsel for isolatorer eller, for så vidt angår gasformige eller flydende materialer, et bakterieretentivt filter). Fjernelse af genstande (f.eks. materialer, affald eller miljøprøver) fra klasse A- og klasse B-områder skal ske ved hjælp af en særskilt envejsproces. Er dette ikke muligt, skal tidsbaseret adskillelse af bevægelser (indgående/udgående materiale) overvejes, ligesom der skal anvendes passende kontrolforanstaltninger for at undgå risiko for kontaminering.
- III.2.2. Kun materialer og udstyr, der er opført på en godkendt liste udarbejdet på grundlag af en vurdering i forbindelse med valideringen af overførselsprocessen, må overføres til klasse A- eller klasse B-områder via en sluse eller en gennemrækningssluse. Eventuel nødvendig overførsel af ikke-godkendte genstande må kun ske undtagelsesvis og da på grundlag af en forhåndsgodkendelse.
- III.2.3. Ved flytning af materiale eller udstyr fra et område i en lavere klasse eller fra et ikke-klassificeret område til et rent område i en højere klasse skal der rengøres og desinficeres som fornødent i forhold til de relevante risici. Udstyr og materialer (bestemt til brug i klasse A-områder) skal beskyttes, når de passerer gennem klasse B-området. Der skal anvendes og registreres passende risikovurderings- og risikobegrænsningsforanstaltninger, herunder et specifikt desinfektions- og monitoreringsprogram godkendt af den afdeling, der er ansvarlig for kvalitetssikring.
- III.2.4. Sluser skal være udformet og anvendes til fysisk adskillelse af og minimering af mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering i de forskellige områder og skal anvendes til materiale og personale, der flyttes/bevæger sig rundt mellem forskellige klasser. Sluser, der anvendes til personalebevægelser, skal så vidt muligt være adskilt fra dem, der anvendes til flytning af materiale. Er dette ikke muligt, skal tidsbaseret adskillelse af bevægelser/flytning (personale/materiale) overvejes. Sluser skal skylles effektivt med filtreret luft, så det sikres, at renrummets renhedsgrad opretholdes. Slusens sidste del skal i hviletilstand have samme renhedsgrad (levedygtige partikler og partikler i alt) som det renrum, den fører ind til. Der bør anvendes særskilte skifterum, som man skal igennem for at komme ind i eller forlade det pågældende klasse B-område. Er dette ikke muligt, skal tidsbaseret adskillelse af aktiviteter (ind i/ud af området) overvejes. Hvis kontamineringsrisikoen er høj, skal der være særskilte skifterum, som man skal igennem for at komme ind i eller forlade produktionsområder.
- III.2.5. Der skal i udformningen af sluser være taget hensyn til følgende:
- Personsluser ⁽⁵⁾: Håndvaskfaciliteter må generelt kun være til rådighed i den første del af omklædningsrummet og må ikke forefindes i omklædningsrum med direkte forbindelse til klasse B-områder.
 - Materialesluser ⁽⁶⁾: Sluser/gennemrækningssluser skal være udformet med henblik på at beskytte miljøer med en højere renhedsgrad, f.eks. ved hjælp af effektiv skylning med aktivt filtreret luftforsyning.

For gennemrækningssluser og materiale- og personsluser gælder det, at ind- og udgangsdøre ikke må åbne samtidigt. For så vidt angår sluser, der fører til klasse A- og klasse B-områder, skal der anvendes et interlocksystem. For sluser, der fører til klasse C- og klasse D-områder, skal der som minimum anvendes et visuelt og/eller akustisk advarselssystem. Hvor det er nødvendigt for at opretholde områdeadskillelsen, skal der være en tidsforskydning mellem henholdsvis lukning og åbning af døre med interlock.

⁽⁵⁾ I dette bilag forstås ved »personsluse« et område med øget renhed, som anvendes af personalet til at få adgang (f.eks. fra et klasse D-område til et klasse C-område eller fra et klasse C-område til et klasse B-område).

⁽⁶⁾ I dette bilag forstås ved »materialesluse« et område, der anvendes til overførsel af materialer og udstyr.

III.3. Barriereteknologier

III.3.1. Isolatorer og RABS og dertil knyttede processer skal være udformet med henblik på at yde beskyttelse via adskillelse af klasse A-miljøet fra miljøet i det omgivende rum. De farer, der opstår i forbindelse med indførsel eller fjernelse af genstande under processen, skal begrænses til et minimum ved hjælp af passende teknologier eller validerede systemer.

III.3.2. Udformningen af den anvendte teknologi og de anvendte processer skal sikre, at der opretholdes passende betingelser i den kritiske zone for at beskytte det eksponerede produkt under processerne.

a) Krav til isolatorer:

- Åbne isolatorer skal være udformet, så de sikrer klasse A-betingelser ved hjælp af *first air*-beskyttelse i den kritiske zone og unidirectional airflow, der strømmer hen over og væk fra de eksponerede produkter under processen.
- Udformningen af lukkede isolatorer skal sikre klasse A-betingelser med den fornødne beskyttelse af de eksponerede produkter under processen. Luftstrømmen vil ikke nødvendigvis kunne være fuldstændig ensrettet i lukkede isolatorer, hvor enkle processer finder sted. Turbulente luftstrømme (*) må imidlertid ikke øge risikoen for kontaminering af det eksponerede produkt. I lukkede isolatorer med integrerede proceslinjer skal der sikres klasse A-betingelser ved hjælp af *first air*-beskyttelse i den kritiske zone og unidirectional airflow, der strømmer hen over og væk fra de eksponerede produkter under processen.
- Der skal kun anvendes undertryksisolatorer, i det omfang det anses for afgørende nødvendigt at indeslutte produktet (f.eks. radioaktive lægemidler), og der skal anvendes særlige risikokontrollforanstaltninger for at sikre, at den kritiske zone ikke kompromitteres.

b) Krav til RABS: Udformningen af RABS skal sikre klasse A-betingelser ved hjælp af unidirectional airflow og *first air*-beskyttelse i den kritiske zone. Der skal opretholdes en positiv luftstrøm fra den kritiske zone til det omgivende baggrundsmiljø.

III.3.3. Baggrundsmiljøet for isolatorer eller RABS skal sikre, at risikoen for overførsel af kontaminering minimeres.

a) Krav til isolatorer:

- Den anvendte baggrundsklassifikation skal være baseret på en risikovurdering og være begrundet som en del af kontamineringskontrolstrategien. Baggrundsmiljøet for åbne isolatorer skal generelt svare til som minimum klasse C, mens baggrunden for lukkede isolatorer skal svare til som minimum klasse D.
- Risikovurderingen i tilknytning til kontamineringskontrolstrategien for en isolator skal — som helt centrale overvejelser — omfatte biodekontamineringsprogrammet, automatiseringsgraden, virkningen af handskemanipulationer, der potentielt vil kunne kompromittere *first air*-beskyttelsen af kritiske procespunkter, virkningen af et potentielt tab af barriere-/handskeintegritet, anvendte overførselsmetoder og aktiviteter såsom opsætning eller vedligeholdelse, der kan nødvendiggøre, at dørene åbnes inden den endelige dekontaminering af isolatoren. Hvis der konstateres yderligere procesrisici, skal der anvendes en højere baggrundsklasse, medmindre andet er behørigt begrundet i kontamineringskontrolstrategien.
- Der skal gennemføres undersøgelser af luftstrømmsmønstre ved åbne isolators kontaktflader til eftervisning af, at der ikke trænger luft ind.

(*) I dette bilag forstås ved »turbulent luftstrøm« en luftstrøm, der ikke er envejs (unidirectional). Renrum skal skylles med turbulent luft – med en blandet luftstrømsfordeling og på en sådan måde, at der opretholdes en acceptabel luftkvalitet.

- b) Krav til RABS: Baggrundsmiljøet for RABS, der anvendes til aseptisk behandling, skal som minimum svare til klasse B, og der skal gennemføres undersøgelser af luftstrømsmønstre til eftervisning af, at der ikke trænger luft ind under indgreb, herunder via døråbninger, i det omfang det er relevant.

III.3.4. De materialer, der anvendes til handskesystemer (til såvel isolatorer som RABS), skal frembyde den fornødne mekaniske og kemiske modstandsdygtighed. Hyppigheden af udskiftning af handsker skal fastsættes som led i kontamineringskontrolstrategien.

- a) Krav til isolatorer:

- Handskesystemet skal testes for tæthed efter en passende metode under hensyntagen til den påtænkte anvendelse og de dermed forbundne risici. Testningen skal udføres med nærmere fastsatte intervaller. Der skal normalt udføres integritetstestning af handskerne som minimum i starten og slutningen af hver batch eller kampagne. Det vil, afhængigt af kampagnens længde, kunne være nødvendigt at udføre yderligere handskeintegritetstestning.

Monitorering af handskeintegritet skal omfatte visuel inspektion i forbindelse med hver anvendelse og efter enhver manipulation, der potentielt vil kunne påvirke systemets integritet.

For så vidt angår manuelle aktiviteter i forbindelse med aseptisk behandling (dvs. hvor operatøren manuelt sammensætter, fylder, placerer og/eller forsegler en åben beholder med sterilt produkt), hvor der produceres én enkelt enhed eller en lille batch, kan integritetskontrollhyppigheden baseres på andre kriterier, såsom starten af og slutningen på den enkelte fremstillingssession.

- Testning af isolatorsystemets integritet/tæthed skal udføres med nærmere fastsatte intervaller.

- b) Krav til RABS: Handsker, der anvendes i klasse A-området, skal steriliseres inden installation samt steriliseres eller effektivt biodekontamineres efter en valideret metode forud for hver fremstillingskampagne. Forekommer der under arbejdet eksponering for baggrundsmiljøet, skal der desinficeres efter en godkendt metode efter hver eksponering. Handsker skal undersøges visuelt ved hver brug, og der skal udføres integritetstestning med regelmæssige mellemrum.

III.3.5. Dekontamineringsmetoder (rengøring og biodekontaminering og — i det omfang det er relevant — inaktivering af biologiske materialer) skal dokumenteres på behørig vis. Rengøringsprocessen forud for biodekontamineringstrinnet er af afgørende betydning, da eventuelle tilbageblevne rester vil kunne gøre dekontamineringsprocessen mindre effektiv. Det skal eftervises, at de anvendte rengørings- og biodekontamineringsmidler ikke har negativ indvirkning på det produkt, der produceres i RABS'en eller isolatoren.

- a) Krav til isolatorer: Processen for indvendig biodekontaminering skal være automatiseret og valideret og kontrolleres inden for nærmere fastsatte cyklusparametre og skal omfatte et sporedræbende middel i en passende form (f.eks. gas- eller dampform). Handsker skal være tilstrækkeligt udvidede med adskilte fingre med henblik på at sikre kontakten med det pågældende middel. De anvendte metoder (rengøring og sporedræbende biodekontaminering) skal sikre, at isolatorens indvendige overflader og kritiske zone er fri(e) for levedygtige mikroorganismer.
- b) Krav til RABS: Sporedræbende desinfektion skal omfatte rutinemæssig anvendelse af et sporedræbende middel efter en metode, der er valideret og påviseligt når alle indvendige overflader og sikrer et passende miljø for aseptisk behandling.

III.4. Kvalificering af renrum og renluftsudstyr

III.4.1. Renrum og renluftsudstyr, såsom unidirectional airflow⁽⁸⁾-enheder, RABS og isolatorer, der anvendes til fremstilling af sterile produkter/aseptisk fremstilling, skal være kvalificeret i overensstemmelse med de krævede miljøegenskaber. Hver fremstillingsproces kræver et passende miljørenhedsniveau i driftstilstand med henblik på minimering af risikoen for kontaminering af det produkt eller de materialer, der håndteres. Der skal tillige opretholdes passende renhedsniveauer i hvile- og driftstilstand.

III.4.2. Renrum og renluftsudstyr skal være kvalificeret i overensstemmelse med bilag V. Ved kvalificering af renrum og renluftsrum samt renluftsudstyr vurderes det, i hvilken grad et klassificeret renrum eller renluftsudstyr opfylder de relevante krav under hensyntagen til den påtænkte anvendelse⁽⁹⁾. Følgende indgår i kvalificeringskravene (som relevant for anlæggets udformning/anvendelse):

- lækage- og integritetstestning af det installerede filtersystem
- test af airflow — volumen og hastighed
- test af lufttryksforskel
- testning og visualisering af luftstrøm
- mikrobiel kontaminering af luft og overflader
- temperaturmåling
- testning af relativ luftfugtighed
- recovery-test
- lækagetestning af indeslutningen.

III.4.3. Klassificeringen af renrum indgår i kvalificeringen af renrummet. Ved klassificering af renrum vurderes luftrenhedsniveauet ved at måle den samlede partikkelkoncentration. Klassificeringsaktiviteter skal planlægges og udføres på en sådan måde, at enhver indvirkning på proces- eller produktkvaliteten undgås. F.eks. skal den indledende klassificering udføres under simulerede processer, og reklassificering skal udføres under simulerede processer eller under aseptisk processimulering.

III.4.4. Ved klassificering af renrum skal den samlede mængde af partikler med en størrelse på henholdsvis mindst 0,5 og mindst 5 µm måles. Denne måling skal foretages både i hvile og under simulerede processer i overensstemmelse med de i tabel 1 angivne grænseværdier.

- Ved »i hvile« forstår en tilstand, hvor al forsyningsinfrastruktur, herunder eventuelle fungerende HVAC-systemer, er færdiginstalleret, idet det primære fremstillingsudstyr er installeret i overensstemmelse med de relevante specifikationer, men uden at være i drift, og uden at der er personale til stede i lokalet.
- Grænseværdierne i tabel 1 for samlet partikkelkoncentration i hviletilstand skal nås efter en »clean up«-periode efter endt(e) processer og *line clearance*/rengøring. »Clean up«-perioden (vejledende værdi: under 20 minutter) skal fastsættes i forbindelse med kvalificeringen af lokalerne og dokumenteres og overholdes i forbindelse med procedurer for genopretning af en kvalificeret renhedstilstand i tilfælde af forstyrrelser under driften.

⁽⁸⁾ I dette bilag forstås ved »unidirectional airflow-enhed« et skab, der forsynes med filtreret unidirectional airflow. Konceptet kaldes også »enhed med laminar luftstrøm (LAF-enhed)«.

⁽⁹⁾ Bemærk, at kvalificering af renrum er en anden proces end miljømonitorering.

- Ved »i drift« forstås en tilstand, hvor renrummet er færdiginstalleret, HVAC-systemet er fuldt funktionsdygtigt, udstyret er installeret og fungerer i den af fremstilleren fastsatte driftstilstand, og det maksimale antal medarbejdere udfører eller simulerer rutinemæssige arbejdsopgaver.

Tabel 1

Højeste tilladte samlede partikelkoncentration med henblik på klassificering

Klasse	Maksimumsgrænser for samlet partikelkoncentration $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimumsgrænser for samlet partikelkoncentration $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	i hvile	i drift	i hvile	i drift
A	3 520	3 520	Ikke specificeret ⁽¹⁾	Ikke specificeret ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Ikke specificeret ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Ikke foruddefineret ⁽²⁾	29 300	Ikke foruddefineret ⁽²⁾

⁽¹⁾ Klassificering omfattende $5 \mu\text{m}$ partikler vil kunne overvejes, hvis det er relevant på grundlag af kontamineringskontrolstrategien eller historiske tendenser.

⁽²⁾ For klasse D er i drift-grænseværdierne ikke foruddefinerede. Fremstilleren skal fastsætte de relevante i drift-grænseværdier på grundlag af en risikovurdering og rutinedata, hvis det er relevant.

- III.4.5. Ved klassificering af renrum skal minimumsantallet af prøveudtagningssteder og deres placering som fastsat i ISO 14644, del 1, overholdes. For det aseptiske procesområde og baggrundsmiljøet (henholdsvis klasse A- og klasse B-områderne) bør det overvejes at inkludere yderligere prøveudtagningssteder afhængigt af risiciene, idet alle kritiske procesområder såsom påfyldningsstedet og *feeder bowls* til lukning af beholdere skal vurderes. Kritiske proceslokaliteter skal identificeres på grundlag af en dokumenteret risikovurdering samt viden om den proces og de aktiviteter, der skal udføres i det pågældende område.

- III.4.6. Hastigheden af den luft, der tilføres med unidirectional airflow-systemer, skal være klart begrundet i kvalificeringsprotokollen, idet lufthastighedsmålingsstedet skal være angivet. Lufthastigheden skal være fastlagt samt måles og opretholdes med henblik på at sikre, at den rette unidirectional airflow beskytter produktet og åbne komponenter på den pågældende arbejdsposition (f.eks. hvor der finder højrisikoprocesser sted, og hvor produktet og/eller komponenterne er eksponeret). Unidirectional airflow-systemer skal sikre en homogen lufthastighed på $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (vejledende værdi) på den pågældende arbejdsposition, medmindre andet er videnskabeligt begrundet i kontamineringskontrolstrategien. Luftstrømsvisualiseringsundersøgelser skal korrelere med lufthastighedsmålingen.

- III.4.7. Et renrums mikrobielle kontamineringsniveau skal bestemmes som led i kvalificeringen af renrummet. Antallet af prøveudtagningssteder skal være baseret på en dokumenteret risikovurdering samt resultaterne fra rumklassificeringen, luftvisualiseringsundersøgelser og viden om den proces og de processer, der skal udføres i det pågældende område. Maksimumsgrænserne for mikrobiel kontaminering ved kvalificering af de enkelte klasser er angivet i tabel 2. Kvalificeringen skal omfatte såvel hvile- som driftstilstand.

Tabel 2

Højeste tilladte mikrobielle kontamineringsniveau ved kvalificering

Klasse	Luftprøve-CFU (°)/ m ³	Nedfaldsplader (diameter: 90 mm), CFU/4 timer (°)	Kontaktplader (diameter: 55 mm) CFU/plade
A	Ingen vækst		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) I dette bilag forstås ved »kolonidannende enhed« eller »CFU« en enkelt påviselig koloni, som hidrører fra en eller flere mikroorganismer. Kolonidannende enheder udtrykkes typisk som CFU pr. ml for væskeprøver, CFU pr. m³ for luftprøver og CFU pr. prøve for prøver indsamlet på et fast medium, f.eks. nedfalds- eller kontaktplader.

(°) Nedfaldsplader skal være eksponeret under hele processen og udskiftes som fornødent efter højst 4 timer. Eksponeringstiden skal være baseret på genfindingsundersøgelser og må ikke kunne resultere i udtørring af de anvendte medier.

Bemærkning 1: Alle metoder, der er angivet i tabellen for en bestemt klasse, skal anvendes i forbindelse med kvalificering af et område i den pågældende klasse. Fravælges en af metoderne i tabellen, eller anvendes der alternative metoder, skal den valgte tilgang begrundes behørigt.

Bemærkning 2: Grænseværdier angives konsekvent i CFU i hele dokumentet. Anvendes der andre/nye teknologier, som giver resultater på anden vis end i CFU, skal fremstilleren videnskabeligt begrunde de anvendte grænseværdier og om muligt korrelere dem til CFU.

Bemærkning 3: Ved kvalificering af personalets beskyttelsesbeklædning gælder grænseværdierne for kontaktplader og handskeaftryk i tabel 6.

Bemærkning 4: Prøveudtagningsmetoder må ikke være forbundet med en risiko for kontaminering af fremstillingsprocesserne.

III.4.8. Renrum og renluftsudstyr skal rekvalificeres med jævne mellemrum efter nærmere fastlagte procedurer. Rekvalificeringen skal som minimum omfatte følgende:

- klassificering af renrum (samlet partikkelkoncentration)
- integritetstestning af slutfiltre
- måling af luftstrømsvolumen
- verifikation af lufttryksforskelle mellem rum
- lufthastighedstest: Denne test er påkrævet for påfyldningszoner med unidirectional airflow (f.eks. ved påfyldning af terminalsteriliserede produkter eller baggrund for klasse A og RABS). For klasse B-, C- og D-områder skal udførelsen af lufthastighedstesten baseres på en risikovurdering, som skal være dokumenteret som en del af kontamineringskontrolstrategien. Endelig skal lufthastighedstesten, for områder i klasser uden unidirectional airflow, erstattes af måling af genfindingstestningen.

III.4.9. Det maksimale rekvalificeringsinterval for klasse A- og klasse B-områder er 6 måneder, mens det for klasse C- og klasse D-områder er 12 måneder.

Der skal også foretages passende rekvalificering, der som minimum skal omfatte ovennævnte test, efter endt gennemførelse af en foranstaltning til afhjælpning af manglende overensstemmelse i udstyr eller lokaler eller, hvor det er relevant, efter ændringer i udstyr, lokaler eller processer. Som eksempler på ændringer, der nødvendiggør rekvalificering, kan nævnes afbrydelse af luftstrøm, som påvirker anlæggets drift, ændring af renrummets udformning eller af driftsparametrene for HVAC-systemet eller vedligeholdelsesaktiviteter, der påvirker anlæggets drift (f.eks. udskiftning af slutfiltre).

III.5. Desinfektion

- III.5.1. Der skal lægges særlig vægt på desinfektion af renrum. Renrum skal rengøres og desinficeres grundigt i overensstemmelse med et skriftligt program. Der skal anvendes mere end én type desinfektionsmiddel for at sikre, at den kombinerede anvendelse af midlerne, hvis de har forskellig virkningsmekanisme, virker effektivt mod bakterier og svampe. Desinfektion skal omfatte regelmæssig anvendelse af et sporedræbende stof. Der skal regelmæssigt foretages monitorering med det formål at vurdere effektiviteten af desinfektionsprogrammet og påvise ændringer i typerne af mikrobielle flora (f.eks. organismer, der er modstandsdygtige over for den anvendte desinfektionsmetode).

For at desinfektion skal være effektiv, er det nødvendigt først at rengøre for at fjerne overfladekontaminering. Der skal desuden i visse tilfælde gennemføres en rengøringsproces for effektivt at fjerne rester af desinfektionsmidler.

- III.5.2. Desinfektionsprocessen skal være valideret. Valideringsundersøgelserne skal vise, at desinfektionsmidlerne er egnede og effektive som anvendt og på den type overflademateriale — eller repræsentativt materiale, hvis det er begrundet — de anvendes på, og skal bekræfte holdbarhedstiden for de tilberedte opløsninger under brug.
- III.5.3. Desinfektionsmidler samt vaske- og rengøringsmidler, der anvendes i klasse A- og klasse B-områder, skal være sterile før brug. Desinfektionsmidler, der anvendes i klasse C og klasse D, vil også kunne skulle være sterile, når kontamineringskontrolstrategien tilsiger det. Hvis desinfektionsmidlerne og vaske- og rengøringsmidlerne fortyndes/fremstilles af fremstilleren af det sterile produkt, skal dette ske på en måde, der forhindrer kontaminering, og der skal foretages monitorering til påvisning af mikrobiel kontaminering. Fortyndinger skal opbevares i på forhånd rengjorte beholdere (og steriliseres som fornødent) og må kun opbevares i den relevante fastsatte periode. Hvis desinfektionsmidlerne og vaske- og rengøringsmidlerne leveres »klar til brug«, kan resultater i henhold til analyse- eller overensstemmelsescertifikater godtages, hvis den relevante sælger er blevet kvalificeret på tilfredsstillende vis.
- III.5.4. Anvendes der gasning eller desinfektion med damp (f.eks. hydrogenperoxid i dampfase) til renrum og tilhørende overflader, skal effektiviteten af gasningsmidlet og det anvendte dispersionssystem forstås og valideres.

AFSNIT IV**UDSTYR**

- IV.1. Der skal foreligge en skriftlig, detaljeret beskrivelse af det anvendte udstyr (herunder proces- og instrument-diagrammer som relevant). Denne skal indgå i den første kvalificeringspakke og skal holdes ajour.
- IV.2. Der skal fastsættes krav vedrørende monitorering af udstyr som led i kvalificeringen. Proces- og udstyrsalarmhændelser skal registreres og vurderes med hensyn til tendenser. Den hyppighed, hvormed alarmer gennemgås, skal være baseret på deres kritikalitet (kritiske alarmer skal gennemgås med det samme).
- IV.3. Udstyr, fittings og forsyningsfaciliteter skal så vidt muligt være udformet og installeret på en sådan måde, at drift, vedligeholdelse og reparationer kan udføres uden for renrummet. Hvis det er nødvendigt at udføre vedligeholdelsesarbejde i renrummet, og det ikke er muligt at opretholde de krævede renheds- og/eller aseptikstandarde, skal det overvejes, om der er behov for forholdsregler såsom begrænsning af, hvem der har adgang til arbejdsområdet, eller udarbejdelse af klart definerede arbejdsprotokoller og vedligeholdelsesprocedurer. Det skal tillige overvejes at gennemføre supplerende rengøring, desinfektion og miljømonitorering. Eventuel nødvendig sterilisering af udstyr skal, i det omfang det er muligt, foretages efter endt genmontering.
- IV.4. Rengøringsprocessen skal være valideret som værende i stand til at fjerne alle rester/alt affald, der ville indvirke negativt på effektiviteten af det anvendte desinfektionsmiddel, og minimere kemisk kontaminering, mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering af produktet under processen og forud for desinfektion.

- IV.5. Ved aseptiske processer skal dele i direkte eller indirekte kontakt med produktet steriliseres. Med henblik på opfyldelse af dette krav forstås ved »dele i direkte kontakt med produktet« de dele af udstyret, som produktet passerer igennem, såsom påfyldningsnåle eller -pumper, mens der med »dele i indirekte kontakt med produktet« forstås dele af udstyret, der ikke er i kontakt med produktet, men som kan komme i kontakt med andre steriliserede overflader, der er af kritisk betydning for produktets sterilitet (f.eks. steriliserede genstande såsom *stopper bowls*, vejledninger og steriliserede komponenter).
- IV.6. Alt udstyr såsom sterilisatorer, ventilationsanlæg (herunder luftfiltreringssystemer) og vandsystemer skal være omfattet af kvalificering, monitorering og planlagt vedligeholdelse. Udstyret må efter endt vedligeholdelsesarbejde kun genanvendes efter forudgående godkendelse.
- IV.7. Hvor det måtte være nødvendigt at foretage ikke-planlagt vedligeholdelse af udstyr, der er af kritisk betydning for produktets sterilitet, skal den potentielle indvirkning på produktets sterilitet vurderes, og vurderingen registreres.
- IV.8. Et transportbånd må ikke passere gennem en skillevæg mellem et klasse A- eller klasse B-område og et procesområde med lavere luftrenhed, medmindre selve båndet steriliseres kontinuerligt (f.eks. i en steriliseringstunnel).
- IV.9. Partikeltællere, herunder prøveudtagningsrør, skal være kvalificeret. Der skal tages hensyn til fremstillernes anbefalede specifikationer vedrørende rørdiameter og bøjningsradius. Rørets længde må typisk ikke overstige 1 meter, medmindre andet er berettiget, og antallet af bøjninger skal være begrænset til et minimum. Der skal anvendes bærbare partikeltællere med prøveudtagningsrør af kort længde til klassificeringsformål. I unidirectional airflow-systemer skal der anvendes isokinetiske prøveudtagningssonder⁽¹⁰⁾. De skal orienteres på rette vis og placeres så tæt som muligt på det kritiske sted med henblik på at sikre, at prøverne er repræsentative.

AFSNIT V

FORSYNINGSFRASTRUKTUR

- V.1. **Generelle krav**
- V.1.1. Arten og omfanget af den kontrol, der foretages af forsyningssystemer, skal stå i et rimeligt forhold til den risiko for produktets kvalitet, der er forbundet med det pågældende system. Forsyningssystemets indvirkning på produktets kvalitet skal fastlægges ved hjælp af en risikovurdering og dokumenteres som led i kontamineringskontrolstrategien.
- Følgende forsyningsinfrastruktur kan generelt anses for at være forbundet med en højere risiko:
- forsyningsinfrastruktur, der kommer i direkte kontakt med produktet, f.eks. vand til vask og skylning, gasser og damp til sterilisering
 - kontaktmaterialer, der i sidste ende vil blive en del af produktet
 - overflader, der kommer i kontakt med produktet
 - forsyningsinfrastruktur, der på anden vis har direkte indvirkning på produktet.
- V.1.2. Forsyningsinfrastruktur skal være udformet, installeret og kvalificeret samt anvendes, vedligeholdes og monitoreres på en måde, der sikrer, at forsyningssystemet fungerer efter hensigten.
- V.1.3. Resultaterne for kritiske parametre og kritiske kvalitetsegenskaber for højrisikoforsyningsinfrastruktur skal underkastes regelmæssige tendensanalyser med henblik på at sikre, at systemets kapacitet fortsat er tilfredsstillende.

⁽¹⁰⁾ I dette bilag forstås ved »isokinetisk prøveudtagningssonde« en prøveudtagningssonde, der er udformet med henblik på at forstyrre luften så lidt som muligt, således at de partikler, der opsamles i dysen, er de samme som dem, der ville have passeret gennem området, hvis dysen ikke havde været der (dvs. prøveudtagningsbetingelse, hvor middelhastigheden for den luft, der kommer ind i prøveudtagningssonden, er næsten den samme ($\pm 20\%$) som middelluftstrømhastigheden på det pågældende sted).

- V.1.4. Der skal føres og opbevares fortegnelser over det installerede forsyningssystem i hele systemets livscyklus, herunder tegninger og skematiske diagrammer, byggematerialer og systemspecifikationer. Der skal bl.a. opbevares følgende vigtige oplysninger:
- rørledningers flowretning, hældning(er), diameter og længde
 - oplysninger om tanke/beholdere
 - ventiler, filtre, afløb og prøveudtagnings- og anvendelsessteder.
- V.1.5. Rør, kabelkanaler og anden forsyningsinfrastruktur må ikke forefindes i renrum. Er dette uundgåeligt, skal de være installeret på en sådan måde, at de ikke skaber fordybninger/indhak, uforseglede åbninger eller overflader, der er vanskelige at rengøre. Installationen skal desuden gøre det muligt at rengøre og desinficere rørenes yderside.
- V.2. **Vandsystemer** ⁽¹¹⁾
- V.2.1. Vandrensningsanlæg og -distributionssystemer skal være udformet, konstrueret, installeret, idriftsat og kvalificeret samt monitoreres og vedligeholdes med det formål at forhindre mikrobiologisk kontaminering og sikre en pålidelig vandkilde af en passende kvalitet. Der skal først og fremmest træffes foranstaltninger til at minimere risikoen for forekomst af partikler, mikrobiel kontaminering/spredning og endotoksiner/pyrogener (f.eks. med rørhældninger, der sikrer fuldstændig dræning og undgåelse af »døde afsnit« ⁽¹²⁾). Hvis der indgår filtre i systemet, skal der lægges særlig vægt på monitorering og vedligeholdelse af disse.
- V.2.2. Vandsystemer skal være kvalificeret og valideret til opretholdelse af de fornødne niveauer af fysisk, kemisk og mikrobiel kontrol under hensyntagen til virkningerne af sæsonbestemte variationer.
- V.2.3. Vandgennemstrømningen i rørene i vanddistributionssystemer skal forblive turbulent, så risikoen for mikrobiel adhæsion og efterfølgende dannelse af biofilm minimeres. Strømningshastigheden skal fastsættes i forbindelse med kvalificeringen og monitoreres rutinemæssigt.
- V.2.4. Vand til injektion skal fremstilles af vand, der overholder de specifikationer, der er fastsat under kvalificeringsprocessen, og det skal opbevares og distribueres på en sådan måde, at risikoen for mikrobiel vækst minimeres (f.eks. med konstant cirkulation ved en temperatur på over 70 °C). Vand til injektion skal desuden fremstilles ved destillation eller ved en oprensningsproces, der svarer til destillation, som f.eks. omvendt osmose kombineret med andre egnede teknikker såsom elektrodeionisering (EDI), ultrafiltrering eller nanofiltrering.
- V.2.5. Hvor beholdere til opbevaring af vand til injektion er forsynet med hydrofobe bakteriereducerende åndefiltre, må filtrene ikke være en kilde til kontaminering, og filtrenes integritet skal testes før montering og efter brug. Der skal anvendes kontrolforanstaltninger med det formål at forhindre dannelse af kondensation på filteret (f.eks. opvarmning).
- V.2.6. Der skal med henblik på minimering af risikoen for dannelse af biofilm gennemføres sterilisering, desinfektion eller regenerering af vandsystemer efter en på forhånd fastsat tidsplan og som afhjælpende foranstaltning som opfølgning på resultater, der ikke er i overensstemmelse med de relevante grænseværdier eller specifikationer. Når der anvendes kemikalier til desinfektion af et vandsystem, skal der efterfølgende gennemføres en valideret skylle-/spuleprocedure. Desuden skal vandet testes efter desinfektion/regenerering. Kemiske testresultater skal kontrolleres, inden vandsystemet igen tages i brug, ligesom det skal verificeres, at mikrobiologiske resultater/endotoksinresultater ligger inden for specifikationsgrænserne, inden det kan overvejes at certificere/frigive batcher, der er fremstillet under anvendelse af vand fra systemet.

⁽¹¹⁾ I dette bilag forstås ved »vandsystem« et system til produktion, opbevaring og distribution af vand — normalt af en vis farmakopékvalitet (f.eks. rensat vand og vand til injektion).

⁽¹²⁾ I dette bilag forstås ved »dødt afsnit« (*dead leg*) en del af et rør uden cirkulation (dvs. hvor væske kan blive stående) med en længde på over 3 gange den indvendige diameter.

- V.2.7. Der skal foretages regelmæssig, løbende kemisk og mikrobiel monitorering af vandsystemer for at sikre, at vandet fortsat opfylder kravene i de relevante farmakopéer. Alarmniveauer skal fastsættes på grundlag af dataene fra den indledende kvalificering og efterfølgende revurderes med jævne mellemrum på grundlag af de data, der indhentes i forbindelse med efterfølgende rekvalificeringer, rutinemæssig monitorering og undersøgelser. Data fra den løbende monitorering skal gennemgås med det formål at identificere eventuelle negative tendenser i systemets ydeevne. Prøveudtagningsprogrammer skal være baseret på kvalificeringsdata og tage hensyn til de potentielle worst case-prøveudtagningssteder, idet det skal sikres, at der hver dag inkluderes mindst én repræsentativ prøve af det vand, der anvendes til fremstillingsprocesser; der skal desuden tages hensyn til eventuelle yderligere nødvendige krav i henhold til kontamineringskontrolstrategien. Prøveudtagningsprogrammer skal, med henblik på at sikre regelmæssig udtagning af repræsentative vandprøver til analyse, omfatte prøveudtagning ved alle udtag og anvendelsessteder med bestemte intervaller.
- V.2.8. Alarmniveauafvigelser skal dokumenteres og gennemgås, idet dette skal omfatte en undersøgelse med det formål at fastslå, om der med afvigelsen er tale om enkeltstående (isoleret) hændelse, eller om resultaterne er en indikation af en negativ tendens eller en forringelse af systemet. Enhver overskridelse af aktionsgrænser skal undersøges med henblik på at identificere den eller de sandsynlige tilgrundliggende årsager og den potentielle indvirkning på produktkvaliteten og fremstillingsprocesserne.
- V.2.9. Systemer til vand til injektion skal omfatte systemer til kontinuerlig monitorering af bl.a. total organisk kulstof (TOC) og konduktivitet, idet disse kan give en bedre indikation af systemets generelle ydeevne end udtagning af øjebliksprøver. Placeringen af sensorerne skal være baseret på risiko.
- V.2.10. Vand, der anvendes til produktion, skal være i overensstemmelse med den gældende monografi i den relevante farmakopé.
- V.3. **Damp anvendt som middel til direkte sterilisering**
- V.3.1. Fødevand til en rendampsgenerator skal renses på passende vis. Rendampsgeneratorer skal være udformet og være kvalificeret samt anvendes på en sådan måde, at kvaliteten af den producerede damp opfylder de fastsatte kemiske niveauer og endotoksinniveauer.
- V.3.2. Damp, der anvendes som middel til direkte sterilisering, skal være af en passende kvalitet og må ikke indeholde tilsætningsstoffer i koncentrationer, der ville kunne forårsage kontaminering af produktet eller udstyret. For så vidt angår generatorer, der leverer ren damp til direkte sterilisering af materialer eller produktkontakt-overflader (f.eks. porøse, hårde genstande, som skal autoklaveres), skal dampkondensatet opfylde kravene i den gældende monografi for vand til injektion i den relevante farmakopé (mikrobiel testning er ikke obligatorisk for dampkondensat). Der skal også opereres med en passende prøveudtagningsplan, som skal sikre, at der regelmæssigt udtages repræsentativ ren damp til analyse. Andre aspekter af kvaliteten af den rene damp, der anvendes til sterilisering, skal vurderes med jævne mellemrum i forhold til validerede parametre, herunder — medmindre andet er begrundet — ikke-kondenserbare gasser, tørhedsgrad (tørhedsfraktion) og overhedning.
- V.4. **Gasser og vakuumsystemer**
- V.4.1. Gasser, der kommer i direkte kontakt med produktets eller primærbeholderens overflader, skal være af en passende kemisk, partikulær og mikrobiel kvalitet. Alle relevante parametre, herunder olie- og vandindhold, skal fastlægges under hensyntagen til gassens anvendelse og type og gasgenereringssystemets udformning og, hvor det er relevant, være i overensstemmelse med den gældende monografi i den relevante farmakopé eller produktkvalitetskravet.

- V.4.2. Gasser, der anvendes i aseptiske processer, skal filtreres gennem et sterilfilter⁽¹³⁾ (med en nominel porestørrelse på højst 0,22 µm) på anvendelsesstedet. Hvis filteret anvendes på batchbasis (f.eks. til filtrering af gas anvendt som beskyttelseslag (overlay) for aseptisk påfyldte produkter) eller som åndefilter på produktbeholdere, skal resultaterne af integritetstesten gennemgås som led i batchcertificerings-/frigivelsesprocessen. Eventuelle rør/rørinstallationer, der befinder sig efter det sidste sterilfilter, skal steriliseres. Når der anvendes gasser i processen, skal der med jævne mellemrum foretages mikrobiel monitorering af gassen på anvendelsesstedet.
- V.4.3. Hvis tilbagestrømning fra vakuum- eller trykssystemer udgør en potentiel risiko for produktet, skal der anvendes en eller flere mekanismer til at forhindre tilbagestrømning, når der er lukket for vakuum- eller trykssystemet.
- V.5. **Varme- og kølesystemer og hydrauliske systemer**
- V.5.1. Vigtige udstyrsdele, der er forbundet med hydraulik-, opvarmnings- og kølesystemer, skal så vidt muligt være placeret uden for påfyldningsrummet. Der skal gennemføres passende kontrol for at forhindre udslip og krydskontaminering i tilknytning til væskerne i systemet.
- V.5.2. Der skal opereres med passende systemer til at sikre, at enhver lækage fra systemerne, som ville kunne udgøre en risiko for produktet, opdages (f.eks. et lækageindikatorsystem).

AFSNIT VI

PERSONALE

- VI.1. Fremstilleren skal sikre, at der er tilstrækkeligt med personale med de(n) fornødne kvalifikationer, træning og erfaring inden for fremstilling og testning af sterile produkter og de fremstillingsteknologier, der anvendes i fremstillingsprocesserne på det pågældende site.
- VI.2. Kun det nødvendige minimum af personale må være til stede i renrum. Det maksimale antal operatører i renrum skal fastsættes og dokumenteres. I forbindelse med aktiviteter som f.eks. indledende kvalificering og aseptisk processimulering skal der tages behørigt hensyn til, hvor mange operatører der højst må være til stede i renrummet, så sterilitetssikringen ikke kompromitteres.
- VI.3. Alt personale, herunder personale, der udfører rengøring, vedligeholdelse og monitorering, og personale med adgang til renrum, skal gennemgå løbende træning i aspekter af relevans for fremstilling af sterile produkter/aseptisk fremstilling, bl.a. iførelse af beskyttelsesbeklædning, grundprincipperne inden for mikrobiologi og hygiejne, med særligt fokus på aktiviteter i renrum, kontamineringskontrol, aseptiske teknikker og beskyttelse af sterile produkter (for operatører, der kommer ind i klasse B-renrum og/eller intervernerer i klasse A), samt de potentielle konsekvenser for de behandlede dyr, hvis produktet ikke er sterilt/ikke lever op til de fornødne kvalitetsspecifikationer. Træningsniveauet skal være baseret på kritikaliteten af funktionen og på, hvilket område personalet arbejder i.
- VI.4. Personale, der kommer ind i klasse A- og klasse B-områder, skal være trænet i aseptisk iførelse af beskyttelsesbeklædning og aseptisk adfærd. Overholdelsen af de aseptiske procedurer for iførelse af beskyttelsesbeklædning skal bekræftes med en bedømmelse, inden personalet påbegynder sine funktioner, og skal revurderes med jævne mellemrum (mindst en gang om året). Vurderingsprocessen skal omfatte både en visuel og en mikrobiel vurdering (med forskellige monitoreringssteder såsom behandskede fingre, underarm, bryst og hætte (ansigtsmaske/pande)).

⁽¹³⁾ I dette bilag forstås ved »sterilfilter« et filter, som, når det er behørigt valideret, er i stand til at fjerne en bestemt mikrobiel belastning fra en væske eller gas og frembringe sterilt filtrat. Sådanne filtre har normalt en porestørrelse på 0,22 µm eller derunder.

- VI.5. Uledsaget adgang til klasse A- og klasse B-områder, hvor der udføres eller vil blive udført aseptiske processer, skal være begrænset til behørigt kvalificeret personale, der har bestået bedømmelsen af iførelse af beskyttelsesbeklædning og har deltaget i en vellykket aseptisk processimulering.

Ikke-kvalificeret personale må ikke have adgang til renrum i klasse B eller klasse A under driften. Er sådan adgang undtagelsesvis nødvendig, skal fremstilleren fastlægge skriftlige procedurer for, hvordan ikke-kvalificeret personale kan føres ind i klasse B- og A-områderne. En af fremstilleren autoriseret person skal føre tilsyn med det ikke-kvalificerede personale under deres aktiviteter og vurdere disse aktiviteter indvirkning på områdets renhed. De pågældende personers adgang skal vurderes og registreres.

- VI.6. Der skal opereres med en procedure for diskvalificering af personale på grundlag af aspekter vedrørende løbende vurderingsordninger og/eller en negativ tendens identificeret i personalemonitoreringsprogrammet og/eller efter deltagelse i en fejlslagen aseptisk processimulering. En operatør, der er blevet diskvalificeret, skal gennemføre fornyet træning og rekvalificeres, inden den pågældende igen må deltage i aseptiske aktiviteter. For så vidt angår operatører, der kommer ind i klasse B-renrum eller foretager indgreb i klasse A, anbefales det, at rekvalificeringen omfatter deltagelse i en vellykket aseptisk processimulering.

- VI.7. Høje standarder for personlig hygiejne og renhed er af afgørende betydning. Når en helbredstilstand, der vil kunne være årsag til, at der opstår en unødigt mikrobiel fare, oplyses af det berørte personale eller på anden måde bliver åbenlys, skal det pågældende personale forment adgang til renrummet. Helbredstilstande og de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til personale, der vil kunne være årsag til en unødigt mikrobiel fare, skal dokumenteres i relevante procedurer.

- VI.8. Personale, der er involveret i håndtering/forarbejdning af materialer af menneskelig/animalsk oprindelse eller kulturer af mikroorganismer, bortset fra dem, der anvendes i den aktuelle fremstillingsproces, eller i andre aktiviteter, der kan have en negativ indvirkning på kvaliteten (f.eks. mikrobiel kontaminering), må ikke komme ind i rene områder, medmindre klart definerede og effektive procedurer for dekontaminering og adgang er blevet fulgt og dokumenteret.

- VI.9. Armbåndsure, makeup, smykker, andre personlige genstande såsom mobiltelefoner samt alle andre ikke-nødvendige genstande er ikke tilladt i rene områder. Elektroniske enheder, der anvendes i renrum, f.eks. mobiltelefoner og tablets, som fremstilleren stiller til rådighed, og som udelukkende er til brug i renrum, vil kunne accepteres, hvis de er udformet på en sådan måde, at de kan rengøres og desinficeres i overensstemmelse med den områdeklasse, de anvendes i. Anvendelse og desinfektion af sådant udstyr skal være omfattet af kontamineringskontrolstrategien.

- VI.10. Iførelse af beskyttelsesbeklædning samt håndvask inden ophold i renrum skal udføres i overensstemmelse med skriftlige procedurer fastlagt med det formål at minimere kontaminering af renrumsbeklædning og/eller overførsel af kontaminanter til rene områder.

- VI.11. Beklædningen og kvaliteten heraf skal være passende i forhold til processen i arbejdsområdet og dets klassifikation. Den skal bæres på en sådan måde, at produktet beskyttes mod kontaminering. Når den krævede type beklædning skal beskytte operatøren mod produktet, skal det tillige sikres, at beskyttelsen af produktet mod kontaminering ikke kompromitteres.

Beklædningsgenstande skal kontrolleres visuelt for renhed og integritet umiddelbart før og efter iførelsen. Beklædningsgenstandenes integritet skal også kontrolleres, når området forlades. Inden anvendelse af steriliseret beklædning og øjendækkende udstyr, skal det kontrolleres, at den/det er blevet steriliseret, at den fastsatte holdetid ikke er overskredet, og at der ikke er manipuleret med emballagen. Genanvendelige beklædningsgenstande (herunder øjendækkende udstyr) skal udskiftes, hvis der konstateres skader på dem, eller med en bestemt hyppighed fastsat i forbindelse med kvalificeringsundersøgelserne. Ved kvalificering af beklædningsgenstande skal der tages hensyn til alle nødvendige krav vedrørende testning af beklædningsgenstande, bl.a. for skader på beklædningsgenstandene, der ikke nødvendigvis vil blive opdaget ved visuel inspektion alene.

VI.12. Herunder beskrives den beklædning, der typisk kræves for hver enkelt renhedsgrad:

a) Klasse B (inkluderer adgang til/indgreb i klasse A):

- Passende beklædningsgenstande, som specifikt er beregnet til at blive båret under en steriliseret dragt, skal tages på inden beskyttelsesbeklædningen.
- Der skal bæres passende steriliserede, pudderfri gummi- eller plasthandsker under håndteringen af de steriliserede beklædningsgenstande.
- Steril hovedbeklædning skal omslutte alt hår (herunder ansigtshår) og skal, hvis den er adskilt fra resten af beklædningen, være stukket ned i kraven/halslinningen på den sterile dragt.
- Der skal bæres steril ansigtsmaske og sterilt øjendækkende udstyr (f.eks. beskyttelsesbriller), som dækker og omslutter al ansigtshud og forhindrer afgivelse af dråber og partikler.
- Der skal bæres passende steriliseret fodtøj (f.eks. overstøvler).
- Benklæder skal være stukket ned i fodtøjet, og ærmer skal være stukket ind i et ekstra par sterile handsker, som skal bæres uden på de handsker, der blev båret ved iførelse af beskyttelsesbeklædningen.
- Beskyttelsesbeklædning skal begrænse afgivelse af fibre eller partikler til et minimum og tilbageholde partikler, der afgives af kroppen. Beklædningsgenstandes partikelafgivelses- og partikeltilbageholdelseeffektivitet skal vurderes i forbindelse med kvalificeringen af den pågældende beklædningsgenstand.
- Beklædningsgenstande skal være pakket og foldet på en sådan måde, at operatørerne kan iføre sig dem uden at komme i kontakt med den pågældende beklædningsgenstands yderside, og uden at beklædningsgenstanden rører gulvet.

b) Klasse C:

- Hår, skæg og overskæg skal være tildækket.
- Der skal bæres beskyttelsesdragt (heldragt eller todelt), samlet ved håndleddene og med høj krave, samt korrekt desinficerede sko eller overtræksko; de skal begrænse afgivelse af fibre og partikler til et minimum.
- Der kan være behov for yderligere beskyttelsesbeklædning, herunder handsker og ansigtsmaske, i klasse C-områder i forbindelse med udførelse af aktiviteter, der er forbundet med en risiko for kontaminering.

c) Klasse D:

- Hår, skæg og overskæg skal være tildækket.
- Der skal bæres almindelig beskyttelsesdragt og korrekt desinficerede sko eller overtræksko.
- Der skal træffes passende foranstaltninger til at forhindre indtrængen af kontaminanter fra arealer uden for det rene område.
- Der kan være behov for yderligere beskyttelsesbeklædning, herunder handsker og ansigtsmaske, i klasse D-områder i forbindelse med udførelse af aktiviteter, der er forbundet med en risiko for kontaminering.

VI.13. Iførelse af beskyttelsesbeklædning inden ophold i renrum skal ske i skiftrum med en passende renhedsgrad for at sikre, at beklædningen forbliver ren. Udendørsbeklædning, herunder sokker (personligt undertøj dog undtaget), må ikke bringes ind i omklædningsrum med direkte forbindelse til klasse B- og klasse C-områder. Personale skal desuden være iført beskyttelsesdragt (heldragt eller todelt), som dækker arme og ben i deres fulde længde, og sokker, der dækker fødderne, inden de går ind i skiftrum (sluse) til klasse B og C. Beskyttelsesdragter og sokker må ikke udgøre en risiko for kontaminering af påklædningsområdet eller de relevante processer.

- VI.14. Alle operatører med adgang til klasse B- eller klasse A-områder skal, hver gang de kommer ind i et sådant område, iføre sig ren, steriliseret beskyttelsesbeklædning (herunder øjendækkende udstyr og masker) i den rigtige størrelse. Det skal som led i kvalificeringen af beklædningsgenstande fastsættes, hvor længe den steriliserede beklædningsgenstand må bruges under et skift, inden den skal udskiftes.
- VI.15. Handsker skal desinficeres regelmæssigt under arbejdet. Beklædningsgenstande og handsker skal udskiftes med det samme, hvis de bliver beskadiget og på nogen måde vil kunne udgøre en risiko for kontaminering af produktet.
- VI.16. Genanvendelige beklædningsgenstande til brug i rene områder skal renses/rengøres i et vaskerianlæg, der er behørigt adskilt fra produktionsprocesserne, ved hjælp af en kvalificeret proces, som sikrer, at de pågældende beklædningsgenstande ikke beskadiges eller kontamineres med fibre eller partikler under de gentagne vaskeriprocesser. Vaskerianlæg må ikke være forbundet med risiko for kontaminering eller krydskontaminering. Efter vask og forud for emballering skal beklædningsgenstande inspiceres visuelt for skader og visuel renhed. Procedurene for håndtering af beklædningsgenstande skal fastlægges som led i kvalificeringsprogrammet for beklædningsgenstande og skal omfatte en maksimumsgrænse for antallet af vaske- og steriliseringscyklusser.
- VI.17. Aktiviteter i rene områder, der ikke er af kritisk betydning for produktionsprocesserne, skal begrænses til et minimum, navnlig under udførelse af aseptiske processer. Med henblik på at undgå overdreven afgivelse af partikler og organismer skal personalet bevæge sig langsomt, kontrolleret og metodisk. Operatører, der udfører aseptiske processer, skal til enhver tid anvende aseptiske teknikker med henblik på at undgå ændringer i luftstrømme, der kan resultere i indtrængen af luft af lavere kvalitet i den kritiske zone. Desuden skal bevægelser i områder, der støder op til den kritiske zone, begrænses, og hindringer for unidirectional airflow (*first air*) undgås.

AFSNIT VII

PRODUKTION OG SPECIFIKKE TEKNOLOGIER

VII.1. **Terminalsteriliserede produkter** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Tilberedning af komponenter og materialer skal finde sted i et renrum i som minimum klasse D med henblik på at begrænse risikoen for kontaminering med mikrobielle stoffer, endotoksiner/pyrogener og partikler, så produktet er egnet til sterilisering. Hvis der til produktet knytter sig en høj eller usædvanlig risiko for mikrobiel kontaminering (f.eks. hvis produktet aktivt fremmer mikrobiel vækst, hvis det skal opbevares i et længere tidsrum før påfyldning, eller hvis det ikke primært forberedes i lukkede beholdere), skal tilberedningen dog finde sted i som minimum et klasse C-miljø. Tilberedning af salver, cremer, suspensioner og emulsioner skal også foretages i som minimum et klasse C-miljø inden terminalsterilisering.

Som en undtagelse fra ovennævnte vedrørende et klasse C-miljø kan tilberedning af produkter, der skal terminalsteriliseres, i ekstraordinære tilfælde — f.eks. hvis fremstillingsprocessen indebærer generering af pulver/støv, som ikke kan forhindres ved brug af rimelige midler — udføres i et klasse D-miljø. Ved anvendelse af klasse D i dette særlige tilfælde skal fremstilleren gennemføre en risikovurdering og anvende passende foranstaltninger til at sikre, at produktets kvalitet ikke påvirkes negativt. Dette skal være dokumenteret som en del af kontamineringskontrolstrategien;

- VII.1.2. Beholdere og komponenter til primæremballage skal rengøres under anvendelse af validerede processer med det formål at sikre en tilfredsstillende kontrol med partikelkontaminering, kontaminering med endotoksiner/pyrogener og mikrobiel kontaminering.

⁽¹⁴⁾ I dette bilag forstås ved »terminalsterilisering« anvendelse af et dræbende steriliseringsmiddel på eller betingelser for et produkt i dets endelige beholder med henblik på opnåelse af et på forhånd fastsat sterilitetssikringsniveau på 10^{-6} eller derunder (hvormed f.eks. den teoretiske sandsynlighed for forekomst af en enkelt levedygtig mikroorganisme på eller i en steriliseret enhed er lig med eller mindre end 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Påfyldning af produkter til terminalsterilisering skal ske i som minimum et klasse C-miljø. Hvis der til produktet knytter sig en usædvanlig risiko for kontaminering fra miljøet (f.eks. fordi påfyldningen tager længere tid, fordi beholderne har stor åbning, eller fordi det er nødvendigt at eksponere disse i mere end nogle få sekunder før lukningen), skal produktet påfyldes i klasse A med som minimum en klasse C-baggrund, medmindre der træffes supplerende foranstaltninger til at sikre, at produktets kvalitet ikke vil blive påvirket negativt; i så fald skal påfyldningen finde sted i — som minimum — et klasse D-miljø.
- VII.1.4. Med henblik på at reducere den mikrobielle belastning og partikkelkoncentrationen inden påfyldning i beholderen til det færdige produkt skal forarbejdningen af bulkopløsningen så vidt muligt inkludere et filtreringstrin med et filter til tilbageholdelse af mikroorganismer, og det skal fastsættes, hvor længe der maksimalt må gå fra formulering til påfyldning.
- VII.1.5. Tabel 3 indeholder eksempler på processer, der skal udføres i de forskellige klasser.

Tabel 3

Eksempler på processer og klasser i forbindelse med terminalsteriliseret tilberedning og forarbejdning

Klasse A	Påfyldning af produkter, hvortil der knytter sig en usædvanlig/høj risiko for mikrobiel kontaminering, medmindre en lavere klasse kan begrundes i overensstemmelse med punkt VII.1.3.
Klasse C	Tilberedning af opløsninger, hvortil der knytter sig en usædvanlig/høj risiko for mikrobiel kontaminering, medmindre klasse D kan begrundes i overensstemmelse med punkt VII.1.1, andet afsnit. Påfyldning af produkter (undtagen når klasse A er påkrævet), medmindre klasse D kan begrundes i overensstemmelse med punkt VII.1.3.
Klasse D	Tilberedning af opløsninger og komponenter til efterfølgende påfyldning.

VII.2. Aseptisk tilberedning og behandling

- VII.2.1. Den aseptiske proces skal være dokumenteret som en del af kontamineringskontrolstrategien. De risici, der er forbundet med den aseptiske proces, og eventuelle dertil knyttede krav skal identificeres og vurderes, ligesom der skal fastsættes passende kontrolforanstaltninger, herunder kontrolacceptkriterier, monitoreringskrav og gennemgang af deres effektivitet. Metoder til og procedurer for kontrol med de pågældende risici skal være klart beskrevet og skal gennemføres. Accepterede residualrisici skal dokumenteres formelt.
- VII.2.2. Forholdsregler til minimering af kontaminering med mikrobielle stoffer, endotoksiner/pyrogener og partikler på sitet skal være beskrevet i kontamineringskontrolstrategien og skal gennemføres i forbindelse med forberedelsen af det aseptiske miljø, på alle procestrin (herunder trinnene før og efter steriliseringen af bulkproduktet), og indtil produktet er forseglet i den endelige beholder. Forekomst af materialer, der kan generere partikler og fibre, i renrum skal begrænses til et minimum.
- VII.2.3. Der skal så vidt muligt anvendes udstyr som RABS, isolatorer eller andre systemer med henblik på at mindske behovet for kritiske indgreb⁽¹⁵⁾ ind i klasse A og minimere risikoen for kontaminering. Robotteknologi og automatisering af processer (f.eks. tunnel med tør varme, automatiseret frysetørrebelastning eller sterilisering på stedet) kan også overvejes med henblik på at eliminere direkte menneskelige kritiske indgreb.
- VII.2.4. Tabel 4 indeholder eksempler på processer, der skal udføres i de forskellige miljøklasser.

⁽¹⁵⁾ I dette bilag forstås ved »kritisk indgreb« et indgreb i den kritiske zone.

Tabel 4

Eksempler på processer og klasser i forbindelse med aseptisk forberedelse og behandling

Klasse A	— Aseptisk montering af påfyldningsudstyr — Samlinger udført under aseptiske betingelser (hvor steriliserede produktkontaktoverflader eksponeres) efter det sidste sterilfilter. Disse samlinger skal så vidt muligt steriliseres med damp på stedet. — Aseptisk sammensætning og blanding. — Genopfyldning af sterilt bulkprodukt, beholdere og lukninger. — Fjernelse og afkøling af ubeskyttede genstande (f.eks. uden emballage) fra sterilisatorer. — Arrangering og overførsel af sterile primæremballagekomponenter på den aseptiske påfyldningslinje i ikke-indpakket tilstand. — Aseptisk påfyldning, forsegling af beholdere såsom ampuller, lukning af hætteglas, overførsel af åbne eller delvist tilproppede hætteglas. — Lastning af en frysetørrer.
Klasse B	— Baggrund (støtte) for klasse A (medmindre der anvendes en isolator). — Overførsel eller arrangering, beskyttet mod det omgivende miljø, af udstyr, komponenter og hjælpematerialer, der skal føres ind i klasse A.
Klasse C	— Tilberedning af opløsninger, der skal filtreres, herunder prøveudtagning og dispensering.
Klasse D	— Rengøring af udstyr. — Håndtering af komponenter, udstyr og tilbehør efter rengøring. — Samling under HEPA-filtreret luftstrøm af rensede/renset komponenter, udstyr og tilbehør inden sterilisering — Samling af lukkede og steriliserede engangssystemer ved hjælp af indbygget sterilt samlingsudstyr ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ I dette bilag forstås ved »indbygget sterilt samlingsudstyr« en anordning, der mindsker risikoen for kontaminering under samlingsprocessen; forseglingen kan foregå mekanisk eller ved fusion.

VII.2.5. For produkter, for hvilke det gælder, at den færdige formulering ikke kan filtreres, vil følgende foranstaltninger være hensigtsmæssige:

- Sterilisering af alt udstyr, der kommer i kontakt med produkter eller komponenter, før brug.
- Sterilisering og aseptisk tilsætning af alle råvarer eller mellemprodukter.
- Sterilisering af bulkopløsninger eller -mellemprodukter.

VII.2.6. Udpakning, samling og klargøring af steriliseret udstyr samt steriliserede komponenter og hjælpematerialer i direkte eller indirekte kontakt med produktet skal betragtes som en aseptisk proces og udføres i klasse A med en klasse B-baggrund. Opsætning af påfyldningslinjen og påfyldning af produktet skal betragtes som en aseptisk proces og udføres i klasse A med en klasse B-baggrund. Hvis der anvendes en isolator, skal baggrunden være i overensstemmelse med dette bilags afsnit III.3.3.

VII.2.7. Tilberedning og påfyldning af produkter såsom salver, cremer, suspensioner og emulsioner skal ske i klasse A med en klasse B-baggrund, når produktet og komponenterne eksponeres for det omgivende miljø, og produktet ikke efterfølgende filtreres (gennem et sterilfilter) eller terminalsteriliseres. Hvis der anvendes en isolator eller RABS, skal baggrunden være i overensstemmelse med dette bilags afsnit III.3.3.

- VII.2.8. Aseptiske samlinger skal udføres i klasse A med en klasse B-baggrund, medmindre de efterfølgende steriliseres på stedet eller udføres med indbygget sterilt samlingsudstyr, som minimerer risikoen for kontaminering fra det umiddelbart omgivende miljø. Indbygget sterilt samlingsudstyr skal være udformet med henblik på at afbøde risikoen for kontaminering. Hvis der anvendes en isolator, skal baggrunden være i overensstemmelse med dette bilags afsnit III.3.3.

Aseptiske forbindelser skal vurderes på behørig vis, og deres effektivitet verificeres.

- VII.2.9. Aseptiske manipulationer (herunder udstyr, der ikke er indbygget sterilt samlingsudstyr) skal begrænses til et minimum gennem anvendelse af tekniske designløsninger såsom præfabrikeret og steriliseret udstyr. Rørsystemer og udstyr, der kommer i kontakt med produktet, skal så vidt muligt være præfabrikeret, med sterilisering på stedet.

- VII.2.10. Der skal være fastlagt en liste over tilladte og kvalificerede indgreb, både ordinære ⁽¹⁶⁾ og korrigerende indgreb, som kan finde sted under produktionen. Typen af ordinære og korrigerende indgreb, og hvordan de skal udføres, skal først vurderes i overensstemmelse med kvalitetsrisikostyringsprincipperne og resultatet af den aseptiske processimulering og derefter holdes ajour.

Indgreb skal tilrettelægges omhyggeligt med henblik på at sikre, at risikoen for kontaminering af miljøet, processen og produktet minimeres på effektiv vis, bl.a. under hensyntagen til enhver indvirkning på luftstrømme og kritiske overflader ⁽¹⁷⁾ og produkter. Der skal i videst muligt omfang anvendes tekniske løsninger med det formål at gøre operatørernes indgreb så lidt invasive som muligt. Der skal altid anvendes aseptiske teknikker, herunder anvendelse af sterile redskaber til manipulationer.

Ikke-godkendte/ikke-kvalificerede indgreb må kun gennemføres under helt ekstraordinære omstændigheder og da under behørig hensyntagen til de risici, der er forbundet med indgrebet, og efter tilladelse fra kvalitetsenheden. Derudover skal de nærmere oplysninger om indgrebet registreres, vurderes tilbundsående af kvalitetsafdelingen og tages behørigt i betragtning i forbindelse med batchfrigivelse.

- VII.2.11. Indgreb og afbrydelser skal registreres i batchfortegnelsen. Enhver produktionslinjeafbrydelse og ethvert indgreb skal dokumenteres behørigt i batchfortegnelser med angivelse af tidspunkt, hændelsens varighed og involverede operatører.

- VII.2.12. Varigheden af hvert enkelt trin i forbindelse med aseptisk forberedelse og behandling skal begrænses til et minimum, og der skal fastsættes validerede maksimumstider, herunder:

- holdetiden mellem rengøring, tørring og sterilisering af udstyr, komponenter og beholdere
- holdetiden for steriliseret udstyr, komponenter og beholdere før brug og under påfyldning/montering
- holdetiden for et dekontamineret miljø såsom RABS eller isolator før brug
- den tid, der går fra påbegyndelsen af tilberedningen af et produkt og dets sterilisering eller filtrering gennem et filter til tilbageholdelse af mikroorganismer (hvis relevant) til afslutningen af den aseptiske påfyldningsproces. Der skal fastsættes en tilladt maksimumstid for hvert enkelt produkt under hensyntagen til dets sammensætning og opbevaringsmåden
- holdetiden for det steriliserede produkt inden påfyldning
- aseptisk behandlingstid og
- påfyldningstid.

⁽¹⁶⁾ I dette bilag forstås ved »ordinære indgreb« indgreb, der er en integreret del af den aseptiske proces og er nødvendige for enten opsætning, rutinemæssig drift eller monitorering (f.eks. aseptisk samling, påfyldning af beholdere, udtagning af miljøprøver), og som skal udføres i henhold til relevante standarddriftsprocedurer/arbejdsinstruktioner.

⁽¹⁷⁾ I dette bilag forstås ved »kritisk overflade« en overflade, der kan komme i direkte kontakt med eller på anden måde have direkte indvirkning på steriliteten af/fraværet af kontaminering for et produkt eller dets beholdere eller lukninger.

- VII.2.13. Aseptiske processer (herunder aseptisk processimulering) skal monitoreres løbende af personale med særlig ekspertise i aseptisk behandling med henblik på verifikation af, at processerne, herunder operatørens adfærd i renrummet, forløber korrekt, og for at imødegå uhensigtsmæssig praksis, i det omfang der konstateres sådan praksis.

VII.3. Afsluttende aktiviteter

- VII.3.1. Åbne enheder skal opbevares under klasse A-betingelser med den rette baggrund for den anvendte teknologi, jf. afsnit III.3.3. For så vidt angår delvist tilproppede hætteglas eller fyldte sprøjter gælder tillige de yderligere betragtninger i afsnit VII.7.6.

- VII.3.2. Endelige beholdere skal lukkes efter passende validerede metoder.

- VII.3.3. Hvor den endelige beholder lukkes ved fusion, f.eks. Blow-Fill-Seal- eller Form-Fill-Seal-forsegling, infusionsposer med lille og stort volumen eller glas-/plastampuller, skal de kritiske parametre og variabler, der er af betydning for forseglingens integritet, fastsættes og på effektiv vis kontrolleres og monitoreres under driften.

Glasampuller, Blow-Fill-Seal-enheder og beholdere med lille volumen (≤ 100 ml), der lukkes ved fusion, skal underkastes 100 % integritetstestning efter validerede metoder. For beholdere med stort volumen (> 100 ml), der lukkes ved fusion, kan reduceret prøveudtagning være acceptabel, hvis det er videnskabeligt begrundet og baseret på data, der dokumenterer ensartetheden i den eksisterende proces og et højt proceskontrolniveau. Visuel inspektion kan ikke accepteres som integritetstestningsmetode.

- VII.3.4. Prøver af produkter, hvortil der anvendes andre systemer end fusioneringssystemer, skal udtages og kontrolleres for integritet efter validerede metoder. Testhyppigheden skal være baseret på den eksisterende viden om og erfaring med den anvendte beholder og de anvendte lukkemekanismer. Prøveudtagningsplanen skal være videnskabeligt begrundet og være baseret på oplysninger om f.eks. leverandørens driftsmetoder, emballagekomponentspecifikationer og procesviden.

- VII.3.5. Beholdere forseglet under vakuum skal testes for opretholdelse af vakuum efter en passende, på forhånd fastsat periode forud for certificering/frigivelse og i holdbarhedsperioden.

- VII.3.6. Ved integritetsvalideringen af beholderens lukning skal der tages hensyn til eventuelle transport- eller forsendelsesbetingelser, der vil kunne indvirke negativt på beholderens integritet (f.eks. trykfald eller ekstreme temperaturer).

- VII.3.7. Hvis det udstyr, der anvendes til bertling (*crimping*) af kapsler til hætteglas, vil kunne generere store mængder ikke-levedygtige partikler, skal der træffes foranstaltninger til at forhindre partikkelkontaminering, f.eks. placering af udstyret på en fysisk adskilt station, der er forsynet med passende luftudsugning.

- VII.3.8. Påsætning af kapsler på hætteglas med aseptisk påfyldte produkter kan foretages som en aseptisk proces med brug af steriliserede kapsler eller som en ren proces uden for det aseptiske procesområde. Ved anvendelse af sidstnævnte fremgangsmåde skal hætteglas beskyttes med klasse A-betingelser indtil det tidspunkt, hvor de forlader det aseptiske procesområde, og tilproppede hætteglas skal derefter holdes beskyttet med en klasse A-luftforsyning ⁽¹⁸⁾, indtil kapslen er bertlet. Det understøttende baggrundsmiljø for klasse A-luftforsyningen skal som minimum opfylde klasse D-krav.

Hvis påsætningen af kapsler sker manuelt, skal den udføres under klasse A-betingelser enten i en korrekt udformet isolator eller i klasse A med en klasse B-baggrund.

⁽¹⁸⁾ I dette bilag forstås ved »klasse A-luftforsyning« luft, der har passeret gennem et filter, der er kvalificeret som værende i stand til at producere luft af en samlet klasse A-partikkelkvalitet, men hvor der ikke er noget krav om kontinuerlig monitorering af den samlede partikkelkoncentration eller overholdelse af klasse A-niveauer for levedygtige organismer.

VII.3.9. Hvis påsætning af kapsler på hætteglas med et aseptisk påfyldt produkt foretages som en ren proces med klasse A-luftforsyningsbeskyttelse, skal hætteglas med manglende eller skævt isatte propper kasseres inden påsætningen af kapslerne. Der skal opereres med behørigt kvalificerede, automatiserede metoder til prophøjdedetektering.

VII.3.10. Er der behov for menneskelige indgreb ved kapselstationen, skal der anvendes passende teknologiske og organisatoriske foranstaltninger for at forhindre direkte kontakt med hætteglassene og minimere kontaminering. RABS og isolatorer kan være nyttige med hensyn til at sikre de fornødne betingelser.

VII.3.11. Alle fyldte beholdere med infusionsprodukter skal inspiceres individuelt for udefrakommende kontaminering og andre fejl. Fejl, herunder kritikaliteten heraf, skal klassificeres i forbindelse med kvalificeringen på grundlag af risiko og historisk viden. De faktorer, der skal tages i betragtning, omfatter, men er ikke begrænset til, fejls potentielle indvirkning på det behandlede dyr og administrationsvejen. Der skal oprettes et fejlbibliotek over alle kendte fejltyper, som skal anvendes til træning af produktions- og kvalitetssikringspersonale.

Kritiske fejl skal identificeres på forhånd — ikke ved efterfølgende prøveudtagning og inspektion af acceptable beholdere. Enhver kritisk fejl, der konstateres efterfølgende, skal udløse en undersøgelse, da den kan være tegn på fejl i den oprindelige inspektionsproces.

Batcher, som — i forhold til det normale fejlniveau for processen (baseret på rutine- og tendensdata) — er behæftet med usædvanligt mange fejl, skal undersøges.

VII.3.12. Når inspektioner gennemføres manuelt, skal der sikres passende og kontrollerede belysnings- og baggrundsforhold. Inspektionshyppigheden skal kontrolleres på behørig vis og skal være kvalificeret. De operatører, der foretager inspektionerne, skal kvalificeres til visuel inspektion (idet de skal bære korrigerende linser, hvis de normalt bruger sådanne) mindst en gang om året. Kvalificeringen skal udføres under anvendelse af passende prøver fra fremstillernes fejlbibliotekssæt og under hensyntagen til worst case-scenarier (f.eks. inspektionstid, linjehastighed, hvis produktet overføres til operatøren ved hjælp af transportbånd, beholderstørrelse eller træthed) og skal også omfatte synsprøver. Arbejdsbetingelserne skal være passende med hensyn til begrænsning af distraktionselementer, og der skal — for at minimere træthed hos operatøren — være indlagt hyppige pauser af passende varighed.

VII.3.13. Hvis der anvendes automatiserede inspektionsmetoder, skal processen være valideret til opdagelse af kendte fejl (som vil kunne påvirke produktets kvalitet eller sikkerhed). De automatiserede metoders ydeevne skal være mindst lige så god som for manuelle inspektionsmetoder. Udstyrets ydeevne skal udfordret testes ved hjælp af repræsentative fejl inden opstart og med jævne mellemrum under hele batchprocessen.

VII.3.14. Inspektionsresultaterne skal registreres, med angivelse af fejltyper og -tal samt tendenser. Tendensen med hensyn til kasseringensniveauet for de forskellige fejltyper skal også udledes på grundlag af statistiske principper. Hvis der observeres negative tendenser, skal betydningen for batcher på markedet vurderes.

VII.4. **Sterilisering**

VII.4.1. *Generelle krav*

VII.4.1.1. Færdigvarer skal så vidt muligt terminalsteriliseres under anvendelse af en valideret og kontrolleret steriliseringsproces, da dette giver større sikkerhed for sterilitet end en valideret og kontrolleret sterilfiltreringsproces og/eller aseptisk behandling. Hvis det ikke er muligt at terminalsterilisere et produkt, skal det overvejes at underkaste produktet terminalvarmebehandling efter aseptisk behandling ⁽¹⁹⁾ kombineret med en aseptisk proces med det formål at give en bedre sterilitetssikring.

⁽¹⁹⁾ I dette bilag forstås ved »terminalvarmebehandling efter aseptisk behandling« en afsluttende fugtig varme-proces, som udføres efter aseptisk behandling, og som påviseligt giver et sterilitetssikringsniveau på $\leq 10^{-6}$, men hvor kravene til dampsterilisering (f.eks. $F_0 \geq 8$ min.) ikke er opfyldt. Dette kan også være nyttigt med hensyn til at destruere virus, der ikke elimineres ved filtrering.

- VII.4.1.2. Udvælgelsen, udformningen og placeringen af det udstyr og den cyklus/det program, der anvendes til sterilisering, skal være baseret på videnskabelige principper og data, som dokumenterer steriliseringsprocessens repeterbarhed og pålidelighed. Alle parametre skal være defineret, og kritiske parametre skal kontrolleres, monitoreres og registreres.
- VII.4.1.3. Alle steriliseringsprocesser skal være valideret. Der skal i valideringsundersøgelserne tages hensyn til produktets sammensætning, opbevaringsbetingelserne, og hvor længe der maksimalt må gå fra påbegyndelsen af tilberedningen af et produkt eller materiale, der skal steriliseres, til steriliseringen heraf. Forud for enhver steriliseringsproces skal dennes egnethed til det pågældende produkt og udstyr samt dens effektivitet med hensyn til konsekvent at sikre de ønskede steriliseringsbetingelser i alle dele af hver type last, der skal behandles, valideres på grundlag af fysiske målinger og, i det omfang det er relevant, biologiske indikatorer ⁽²⁰⁾. Med henblik på at sikre effektiv sterilisering skal processen være udformet med henblik på at sikre, at hele produktet samt overfladerne på udstyr og komponenter underkastes den nødvendige behandling.
- VII.4.1.4. Der skal udvises særlig opmærksomhed, når den valgte metode til sterilisering af produktet ikke er beskrevet i den gældende udgave af farmakopéen, eller når metoden anvendes til et produkt, der ikke er en simpel vandig opløsning. Den valgte metode skal så vidt muligt være varmesterilisering.
- VII.4.1.5. Der skal fastlægges validerede lastemønstre for alle steriliseringsprocesser, og lastemønstrene skal regelmæssigt genvalideres. Maksimums- og minimumslast skal også adresseres som en del af den overordnede lastvalideringsstrategi.
- VII.4.1.6. Steriliseringsprocessens validitet skal gennemgås med regelmæssige mellemrum på grundlag af risiko. Varmesteriliseringscyklusser skal genvalideres mindst en gang om året for de lastemønstre, der anses for at være worst case. Andre lastemønstre skal valideres med en passende hyppighed, som skal være begrundet som en del af kontamineringskontrolstrategien.
- VII.4.1.7. Der skal fastlægges og overholdes parametre for rutinemæssig drift for alle steriliseringsprocesser, f.eks. fysiske parametre og lastemønstre.
- VII.4.1.8. Der skal opereres med mekanismer til at opdage steriliseringscyklusser, der ikke er i overensstemmelse med de validerede parametre. Alle fejlslagne steriliseringer eller steriliseringer, der har afvejet fra den validerede proces (f.eks. pga. længere eller kortere faser såsom opvarmningscyklusser), skal undersøges.
- VII.4.1.9. Egnede biologiske indikatorer placeret på passende steder skal overvejes som en supplerende metode til understøttelse af valideringen af steriliseringsprocessen. Biologiske indikatorer skal opbevares og anvendes i overensstemmelse med fremstillernes instruktioner. Anvendes der biologiske indikatorer til at understøtte valideringen og/eller til monitorering af en steriliseringsproces (f.eks. med ethylenoxid), skal positive kontroller testes for hver enkelt steriliseringscyklus. Der skal desuden, hvis der anvendes biologiske indikatorer, træffes strenge forholdsregler for at forhindre, at mikrobiel kontaminering overføres til fremstillingsprocessen eller andre testprocesser. Resultater fra biologiske indikatorer alene berettiger ikke tilsidesættelse af andre kritiske parametre eller procesdesignfaktorer.
- VII.4.1.10. Det er vigtigt, at de biologiske indikatorer er pålidelige. Leverandører skal derfor kvalificeres, og transport- og opbevaringsbetingelserne kontrolleres med henblik på at sikre, at kvaliteten ikke kompromitteres. Forud for anvendelse af en ny batch/et nyt parti af biologiske indikatorer skal populationen, renheden og identiteten af indikatororganismen i batchen/partiet verificeres. For andre kritiske parametre, f.eks. D-værdi ⁽²¹⁾ og Z-værdi ⁽²²⁾, kan batchcertifikatet fra den kvalificerede leverandør normalt lægges til grund.

⁽²⁰⁾ I dette bilag forstås ved »biologiske indikatorer« en population af mikroorganismer, der podes på et egnet medium (såsom en opløsning, beholder eller lukning) og anbringes i en sterilisator, en last eller et lokalt med henblik på bestemmelse af effektiviteten af steriliserings- eller desinfektionscyklussen i en fysisk eller kemisk proces. Challenge-mikroorganismen skal udvælges og valideres på grundlag af dens resistens over for den pågældende proces. Indgående batchers D-værdi, mikrobiologiske kintal og renhed definerer kvaliteten af den biologiske indikator.

⁽²¹⁾ I dette bilag forstås ved »D-værdien« den værdi for en steriliseringsparameter (varighed eller absorberet dosis), der er nødvendig for at reducere antallet af levedygtige organismer til 10 % af det oprindelige antal.

⁽²²⁾ I dette bilag forstås ved »Z-værdien« den temperaturforskel, der medfører en 10-foldsændring i D-værdien for de biologiske indikatorer.

VII.4.1.11. Produkter, udstyr og komponenter, der ikke er blevet underkastet steriliseringsprocessen, skal på hensigtsmæssig vis holdes klart adskilt fra produkter, udstyr og komponenter, der er blevet underkastet processen. Udstyr såsom kurve eller bakker, der anvendes til at bære produkter, andre udstyrdele og/eller komponenter, skal være tydeligt mærket (eller spores elektronisk) med produktnavn og batchnummer samt angivelse af, om det er blevet steriliseret eller ej. Indikatorer som autoklavetape eller bestrålingsindikatorer kan, i det omfang det er relevant, anvendes til at angive, om en batch (eller materiale i en del af en batch, en komponent eller udstyr) er blevet underkastet en steriliseringsproces eller ej. Det skal bemærkes, at disse indikatorer udelukkende viser, at steriliseringsprocessen har fundet sted, men ikke, om det pågældende produkt er sterilt, eller om det nødvendige sterilitetssikringsniveau er opnået.

VII.4.1.12. Der skal foreligge en steriliseringsfortegnelse for hvert enkelt steriliseringsgennemløb. Hver cyklus skal være tildelt en unik identifikator. Fortegnelserne skal gennemgås og tages i betragtning som led i batchcertificerings-/frigivelsesproceduren.

VII.4.1.13. Materialer, udstyr og komponenter skal steriliseres som fornødent ved hjælp af validerede metoder, der egner sig til det pågældende materiale. Der skal sikres passende beskyttelse efter sterilisering for at forhindre rekontaminering.

Steriliserede genstande, der ikke anvendes umiddelbart efter steriliseringen, skal opbevares i behørigt forseglet emballage, og der skal fastsættes en maksimumsholdetid. Hvis det er begrundet, behøver komponenter, der er emballeret i flere sterile emballagelag, ikke opbevares i et renrum, hvis den sterile emballages integritet og konfiguration sikrer, at de pågældende genstande nemt kan desinficeres, når en operatør overfører dem til klasse A (f.eks. ved brug af flere sterile dæklag, som kan fjernes et for et ved hver overførsel fra en lavere til en højere klasse). Hvis beskyttelse opnås med indeslutning i forseglet emballage, skal pakningen finde sted inden sterilisering.

VII.4.1.14. Overførsel til klasse A af steriliserede materialer, steriliseret udstyr samt steriliserede komponenter og hjælpematerialer i forseglet emballage skal ske ved hjælp af passende validerede metoder (f.eks. sluser eller gennemrækningssluser) med ledsagende desinfektion af den forseglede emballages yderside. Det kan også overvejes at anvende hurtigoverførselsport-teknologi⁽²³⁾. Det skal være eftervist, at man med de anvendte metoder effektivt kontrollerer den potentielle risiko for kontaminering af klasse A- og klasse B-områderne, samt at desinfektionsproceduren er effektiv med hensyn til at reducere eventuel kontaminering på emballagen til et acceptabelt niveau med henblik på indførsel af genstanden til klasse B- og klasse A-områderne.

VII.4.1.15. Hvor materialer, udstyr, komponenter og hjælpematerialer steriliseres i forseglet emballage eller forseglede beholdere, skal emballagen være kvalificeret til minimering af risikoen for partikelkontaminering, mikrobiel kontaminering, endotoksin-/pyrogenkontaminering og kemisk kontaminering og til sikring af kompatibilitet med den valgte steriliseringsmetode. Emballageforseglingsprocessen skal være valideret. Der skal ved valideringen tages hensyn til integriteten af det sterile beskyttende barriersystem, maksimumsholdetiden før sterilisering og den maksimale holdbarhed, der er fastsat for de steriliserede genstande. Integriteten af det sterile beskyttende barriersystem skal kontrolleres for hver af de steriliserede genstande før brug.

VII.4.1.16. For materialer, udstyr, komponenter og hjælpematerialer, der ikke kommer i direkte eller indirekte kontakt med produktet, og som er nødvendige med hensyn til aseptisk behandling, men ikke kan steriliseres, skal der opereres med en effektiv og valideret desinfektions- og overførselsprocedure. Disse genstande skal, når de er desinficeret, beskyttes for at forhindre rekontaminering. Disse genstande — samt andre genstande, der er potentielle kilder til kontaminering — skal være omfattet af miljømonitoreringsprogrammet.

VII.4.2. Varmesterilisering

VII.4.2.1. Hver varmesteriliseringscyklus skal registreres, enten elektronisk eller på papir, ved hjælp af udstyr, der sikrer en passende nøjagtighed og præcision. Det anvendte systems kontrol- og monitoreringsinstrumentering skal frembyde sikkerhedsforanstaltninger og/eller redundans, som gør det muligt at opdage en cyklus, der ikke er i overensstemmelse med de validerede krav til cyklusparametre, og at afbryde eller melde fejl på den pågældende cyklus (f.eks. ved brug af duplex-/dobbeltsønder tilsluttet uafhængige kontrol- og monitoreringssystemer).

⁽²³⁾ I dette bilag forstås ved »hurtigoverførselssystem/-port« et system, der anvendes til overførsel af genstande til RABS eller isolatorer, og som minimerer risikoen for den kritiske zone. Som eksempel kan nævnes en hurtigoverførselsbeholder med alpha/beta-port.

- VII.4.2.2. Placeringen af de temperatursonder, der anvendes til kontrol og/eller registrering, skal bestemmes i forbindelse med valideringen under hensyntagen til systemets udformning og med henblik på en korrekt registrering og gengivelse af rutinemæssige cyklusbetingelser. Valideringsundersøgelserne skal vise hensigtsmæssigheden af placeringen af systemets kontrol- og registreringssonder og skal omfatte verifikation af disse sonders funktion og placering under anvendelse af en uafhængig monitoreringssonde placeret det samme sted i forbindelse med valideringen.
- VII.4.2.3. Hele lasten skal have nået den krævede temperatur, inden målingen af steriliseringstiden påbegyndes. For steriliseringscyklusser, der kontrolleres ved hjælp af en referencesonde inde i lasten, skal der lægges særlig vægt på at sikre, at lastsondens temperatur kontrolleres inden for et nærmere fastlagt temperaturinterval forud for cyklussens start.
- VII.4.2.4. Efter afsluttet højtemperaturfase i en varmesteriliseringscyklus skal der træffes forholdsregler mod kontaminering af en steriliseret last under afkølingen. Enhver kølevæske eller gas, der kommer i kontakt med produktet eller steriliseret materiale, skal steriliseres. Bilag IX indeholder supplerende krav, som finder anvendelse i situationer, hvor der er givet tilladelse til parametrisk frigivelse.
- VII.4.3. *Fugtig varme-sterilisering*
- VII.4.3.1. Fugtig varme-sterilisering kan gennemføres under anvendelse af damp (direkte eller indirekte kontakt) eller med andre systemer, såsom systemer med overopvarmet vand (kaskade- eller immersionscyklusser), som kan anvendes til beholdere, der vil kunne blive beskadiget af andre cyklustyper (f.eks. Blow-Fill-Seal-beholdere, plastposer).
- VII.4.3.2. De genstande, der skal steriliseres, bortset fra produkter i forseglede beholdere, skal være tørre og være emballeret i et beskyttende barriersystem, der muliggør fjernelse af luft og indtrængning af damp og forhindrer rekontaminering efter sterilisering. Alle lastede emner skal være tørre, når de fjernes fra sterilisatoren. Lastetørhed skal bekræftes ved visuel inspektion som led i godkendelsen af steriliseringsprocessen.
- VII.4.3.3. For så vidt angår porøse cyklusser (hårde genstande) skal processen monitoreres ved registrering af tid, temperatur og tryk. Alle steriliserede genstande skal undersøges for beskadigelse, pakkematerialeintegritet og fugt, når de tages ud af autoklaven. Enhver genstand, der findes uegnet til formålet, skal fjernes fra fremstillingsområdet, og en undersøgelse gennemføres.
- VII.4.3.4. For autoklaver, der er i stand til at gennemføre prøvakuumsteriliseringscyklusser, skal temperaturen registreres ved kammerets afløb under hele steriliseringsforløbet. Der kan også anvendes lastsonder, hvor det er relevant, idet kontrolsystemet dog stadig skal være knyttet til lastvalideringen. For damp på stedet-systemer skal temperaturen registreres ved passende kondensatdrænsplaceringer under hele steriliseringsforløbet. Validering af porøse cyklusser skal omfatte beregning af ækvilibreringstid⁽²⁴⁾, eksponeringstid, korrelation mellem tryk og temperatur samt minimums-/maksimumstemperaturinterval under eksponeringen. Validering af flydende cyklusser skal omfatte temperatur, tid og/eller F_0 -værdi⁽²⁵⁾. Kritiske procesparametre skal være omfattet af nærmere fastsatte grænseværdier (herunder passende tolerancer) og skal bekræftes som led i steriliseringsvalideringen og acceptkriterierne for rutinecyklussen.
- VII.4.3.5. Sterilisatoren skal testes for tæthed med jævne mellemrum (normalt ugentligt), når en vakuumfase er en del af cyklussen, og når systemet — efter sterilisering — bringes tilbage til et tryk, der er lavere end i det omgivende miljø.

⁽²⁴⁾ I dette bilag forstås ved »ækvilibreringstid« den tid, der går fra opnåelsen af steriliseringstemperaturen ved referencemålepunktet til opnåelsen af steriliseringstemperaturen overalt i lasten.

⁽²⁵⁾ I dette bilag forstås ved » F_0 -værdi« drabeffekten udtrykt som den ækvivalente tid i minutter ved den referencetemperatur, der opnås i steriliseringslasten med processen, for så vidt angår mikroorganismer med den relevante teoretiske z -værdi.

- VII.4.3.6. Hvis steriliseringsprocessen omfatter luftrensning (f.eks. porøse autoklaveemner, frysetørrekamre), skal der være tilstrækkelig sikkerhed for, at luften fjernes før og under steriliseringen. For autoklaver skal dette omfatte en luftfjernelsestestcyklus (udføres normalt dagligt) eller anvendelse af et luftdetektorsystem. Den last, der skal steriliseres, skal i sin udformning være egnet til/befordre effektiv luftfjernelse og skal være frit drænende, så der ikke dannes kondensat.
- VII.4.3.7. Deformering og beskadigelse af beholdere i ikke-stift materiale, som terminalsteriliseres, såsom beholdere produceret med Blow-Fill-Seal- eller Form-Fill-Seal-teknologi, skal forhindres ved hjælp af passende cyklusdesign og -kontrol (f.eks. med korrekt(e) tryk, opvarmnings- og afkølingshastigheder og lastemønstre).
- VII.4.3.8. Ved anvendelse af damp på stedet-systemer til sterilisering (f.eks. til faste rørinstallationer, beholdere og frysetørrekamre) skal systemet være behørigt udformet og valideret til sikring af, at alle dele af systemet underkastes den nødvendige behandling. Systemet skal monitoreres for temperatur, tryk og tid på passende steder under rutinemæssig anvendelse for at sikre, at alle områder steriliseres effektivt og på reproducerbar vis. Disse steder skal påviseligt, i henhold til den indledende validering og rutinevalidering, være repræsentative for, og korreleret med, de steder, der er længst om at blive opvarmet. Når et system er blevet steriliseret ved hjælp af damp på stedet, skal det bevare sin integritet og, hvis det er påkrævet i forbindelse med de relevante processer, holdes under overtryk eller forsynes med et steriliserende åndefilter før brug.
- VII.4.3.9. I væskelastcyklusser, hvor overopvarmet vand anvendes som varmeoverførselsmedium, skal det opvarmede vand konsekvent nå alle de krævede kontaktpunkter. De indledende kvalificeringsundersøgelser skal omfatte temperaturmapping af hele lasten. Der skal foretages rutinemæssig kontrol af udstyret for at sikre, at dyser (hvor vandet tilføres) ikke er blokeret, og at afløb til enhver tid er frie for affaldsrester.
- VII.4.3.10. Validering af sterilisering af væskelast i en overopvarmet vandautoklave skal omfatte temperaturmapping af hele lasten samt varmeindtrængnings- og reproducerbarhedsundersøgelser. Alle dele af lasten skal opvarmes ensartet og opnå den ønskede temperatur i det fastsatte tidsrum. Sonder til rutinemæssig temperaturmonitorering skal korreleres med de worst case-positioner, der er identificeret under kvalificeringsprocessen.
- VII.4.4. *Tørvarmesterilisering*
- VII.4.4.1. Ved tørvarmesterilisering steriliseres et produkt eller en genstand ved hjælp af luft eller gas med høj temperatur. Metoden anvendes især til termisk fjernelse af varmerobuste kontaminanter, som er svære at eliminere, såsom endotoksiner/pyrogener. Den kombination af tid og temperatur, som produktet, komponenterne eller udstyret underkastes, skal sikre et passende og reproducerbart drabseffektniveau og/eller niveau af inaktivering/fjernelse af endotoksiner/pyrogener ved rutinemæssig anvendelse inden for de fastsatte grænseværdier. Processen kan foregå i en ovn eller i en kontinuerlig tunnelproces, f.eks. til sterilisering og depyrogenering af glasbeholdere.
- VII.4.4.2. Tørvarmesteriliserings-/depyrogeneringstunneller skal være konfigureret med henblik på at sikre, at en luftstrøm beskytter klasse A-steriliseringszonens integritet og ydeevne, ved at der opretholdes passende trykforskel og luftgennemstrømning gennem tunnelen. Der skal foretages en vurdering af lufttryksforskel-profiler. Virkningen af en eventuel ændring af luftstrømmen skal vurderes for at sikre, at opvarmningsprofilen opretholdes. Al luft, der tilføres tunnelen, skal som minimum passere gennem et HEPA-filter, og der skal regelmæssigt (mindst to gange om året) udføres test til eftervisning af luftfilterets integritet. Desuden skal tunneldele, der kommer i kontakt med steriliserede komponenter, steriliseres eller desinficeres på passende vis.

Kritiske procesparametre, der skal tages i betragtning i forbindelse med validering og/eller rutinemæssig forarbejdning, omfatter, men er ikke begrænset til:

- båndhastighed eller dwell-tid i steriliseringszonen
- temperatur — minimums- og maksimumstemperaturer

- varmeindtrængningen i materialet/genstanden
 - varmfordeling/-ensartethed
 - luftstrømme bestemt af lufttryksforskel-profiler korreleret med varmfordelings- og varmeindtrængningsundersøgelserne.
- VII.4.4.3. Når der indgår en termisk proces i depyrogeneringsprocessen for en/et eller flere komponenter eller produktkontaktudstyr/-materialer, skal der gennemføres valideringsundersøgelser til eftervisning af, at processen giver en passende F_h -værdi ⁽²⁶⁾ og resulterer i som minimum en $3 \log_{10}$ -reduktion af endotoksinkoncentrationen. Når dette er opnået, kræves der ikke yderligere dokumentation for steriliseringen.
- VII.4.4.4. Der skal i forbindelse med valideringen anvendes beholdere spiket med endotoksin, og der skal foretages fuldstændig reconciliering. Beholderne skal være repræsentative for de materialer, der normalt forarbejdes (med hensyn til pakkematerialernes sammensætning, porøsitet, dimensioner, nominel volumen). Der skal også tilvejebringes dokumentation for endotoksinkvantificering og genfindingseffektivitet.
- VII.4.4.5. Tørvarmeovne anvendes typisk til sterilisering eller depyrogenering af primæremballagekomponenter, udgangsmaterialer eller virksomme stoffer, men kan også anvendes til andre processer. De skal holdes under overtryk i forhold til rene områder i en lavere klasse under hele steriliseringsforløbet og under hele holdeprocessen efter sterilisering, medmindre emballagens integritet er bevaret. Al luft, der tilføres ovnen, skal passere gennem et HEPA-filter. Kritiske procesparametre, der skal tages i betragtning i forbindelse med validering og/eller rutinemæssig forarbejdning, omfatter, men er ikke begrænset til:
- temperatur
 - eksponeringsperiode/-tid
 - kammertryk (til opretholdelse af overtryk)
 - lufthastighed
 - luftkvaliteten i ovnen
 - varmeindtrængningen i materialet/genstanden (steder, hvor opvarmningen sker langsomt («slow to heat spots»))
 - varmfordeling/-ensartethed
 - lastemønstre og konfigurationen for de artikler, der skal steriliseres/depyrogeneres, herunder minimums- og maksimumslast.
- VII.4.5. *Strålesterilisering*
- VII.4.5.1. Strålesterilisering anvendes primært til sterilisering af varmfølsomme materialer og produkter. Ultraviolet bestråling er ikke en acceptabel steriliseringsmetode. Bilag VII indeholder specifikke krav vedrørende sterilisering ved hjælp af ioniserende stråling.
- VII.4.5.2. Valideringsprocedurerne skal sikre, at virkningerne af variationer i produktets og pakningernes densitet tages i betragtning.
- VII.4.6. *Sterilisering med ethylenoxid*
- VII.4.6.1. Denne metode må kun anvendes, når det ikke er praktisk muligt at anvende en anden metode. Procesvalideringen skal vise, at der ikke sker nogen skade på produktet, og at afgasningsbetingelserne og -tiden er egnede til at reducere eventuel restethylenoxidgas og -reaktionsprodukter til de grænseværdier, der er fastsat som acceptable for det pågældende produkt eller materiale.

⁽²⁶⁾ I dette bilag forstås ved « F_h -værdi» drabseffekten udtrykt som den ækvivalente tid i minutter ved den referencetemperatur, der opnås i steriliseringslasten med processen, for så vidt angår mikroorganismer med den relevante teoretiske z -værdi.

- VII.4.6.2. Direkte kontakt mellem gassen og de mikrobielle celler er af afgørende betydning. Der skal derfor træffes forholdsregler for at undgå forekomst af organismer, der kan være indesluttet i materiale såsom krystaller eller tørret protein. Pakkematerialernes art, porøsitet og mængde kan ligeledes have væsentlig indvirkning på processen.
- VII.4.6.3. Materialer skal, inden de udsættes for gassen, bringes i ligevægt med den luftfugtighed og temperatur, processen kræver. Hvis der anvendes damp til konditionering af den last, der skal steriliseres, skal den være af en passende kvalitet. Tidsbehovet til denne proces skal afvejes mod behovet for at minimere tiden før steriliseringen.
- VII.4.6.4. Hver steriliseringscyklus skal monitoreres ved hjælp af passende biologiske indikatorer, med et passende antal testenheder fordelt på hele lasten på bestemte steder, der har vist sig at være worst case-steder i forbindelse med valideringen.
- VII.4.6.5. Kritiske procesparametre, der skal tages i betragtning i forbindelse med valideringen af steriliseringsprocessen og rutinemæssig monitorering, omfatter, men er ikke begrænset til:
- ethylenoxidgaskoncentration
 - tryk
 - mængde anvendt ethylenoxidgas
 - relativ luftfugtighed
 - temperatur
 - eksponeringstid.
- VII.4.6.6. Efter endt sterilisering skal lasten beluftes, så ethylenoxidgas og/eller dets reaktionsprodukter desorberes fra det emballerede produkt og når ned på det på forhånd fastsatte niveau. Beluftning kan ske i et steriliseringskammer og/eller i et separat beluftningskammer eller beluftningsrum. Beluftningsfasen skal valideres som en del af den samlede validering af ethylenoxidsteriliseringprocessen.
- VII.4.7. *Filtersterilisering af produkter, der ikke kan steriliseres i deres endelige beholder*
- VII.4.7.1 Opløsninger eller væsker, der ikke kan steriliseres i deres endelige beholder, skal steriliseres ved filtrering gennem et sterilt sterilfilter (med en nominal porestørrelse på højst 0,22 µm, som er blevet behørigt valideret til opnåelse af et sterilt filtrat) og skal derefter aseptisk påfyldes en på forhånd steriliseret beholder. Ved udvælgelsen af det anvendte filter skal det sikres, at det er kompatibelt med lægemidlet og i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen.
- VII.4.7.2. Der kan anvendes egnede præfiltre til reduktion af den mikrobielle belastning og/eller sterilfiltre flere steder under fremstillingsprocessen med henblik på at sikre en lav og kontrolleret mikrobiel belastning i væsken forud for passagen gennem det sidste sterilfilter. På grund af de potentielle yderligere risici ved en sterilfiltreringsproces sammenlignet med andre steriliseringsprocesser skal yderligere en filtrering, så tæt på påfyldningspunktet som muligt, gennem et sterilt sterilfilter overvejes som en del af en overordnet kontamineringskontrolstrategi.
- VII.4.7.3. Udvalgelsen af komponenter til filtreringssystemet og deres sammenkobling og placering i filtreringssystemet, herunder præfiltre, skal baseres på produktets kritiske kvalitetsegenskaber, begrundes og dokumenteres. Filtreringssystemet skal begrænse generering af fibre og partikler til et minimum og må ikke forårsage eller bidrage til uacceptable niveauer af urenheder eller på anden måde med sine karakteristika ændre ved produktets kvalitet eller effektivitet. Filterets egenskaber skal ligeledes være kompatible med væsken og må ikke påvirkes negativt af det produkt, der skal filtreres. Der skal foretages en vurdering af adsorption af produktkomponenter og ekstraktion/udvaskning af filterkomponenter.
- VII.4.7.4. Filtreringssystemet skal være udformet med henblik på at:
- muliggøre drift i overensstemmelse med validerede procesparametre
 - bevare filtratets sterilitet

- minimere antallet af nødvendige aseptiske forbindelser mellem det sidste sterilfilter og den endelige påfyldning af produktet
 - muliggøre rengøring som fornødent
 - muliggøre sterilisering, herunder sterilisering på stedet, som fornødent
 - muliggøre integritetstestning på stedet af det sidste sterilfilter på 0,22 µm, så vidt muligt som et lukket system, både før og efter filtrering, som fornødent. Der skal så vidt muligt anvendes metoder til integritetstestning på stedet med henblik på at undgå negativ indvirkning på produktets kvalitet.
- VII.4.7.5. Sterilfiltrering af væsker skal være valideret i overensstemmelse med kravene i den relevante farmakopé. Valideringen kan inddeles efter forskellige styrker eller variationer af et produkt, men skal foretages under worst case-betingelser. En sådan inddeling skal begrundes og dokumenteres.
- VII.4.7.6. I forbindelse med filtervalidering skal det produkt, der skal filtreres, så vidt muligt anvendes til bakterieretentionstestning ⁽²⁷⁾ af sterilfilteret. Hvis det produkt, der skal filtreres, ikke er egnet til bakterieretentionstestning, skal et surrogatprodukts egnethed til anvendelse i testen begrundes. Valget af challenge-organisme i bakterieretentionstesten skal ligeledes begrundes.
- VII.4.7.7. Filtreringsparametre, der skal tages i betragtning og fastlægges i forbindelse med validering, omfatter, men er ikke begrænset til:
- a) Spredevæske, der anvendes til filterintegritetstestning:
 - Den skal være baseret på filterproducentens anbefaling eller den væske, der skal filtreres. Der skal fastsættes passende specifikationer for integritetstestningsværdien.
 - Hvis systemet skylles eller integritetstestes in situ med en anden væske end produktet, skal der træffes passende foranstaltninger til at forhindre skadelig indvirkning på produktkvaliteten.
 - b) Filtreringsprocesbetingelser, herunder:
 - holdetid før præ-filtrering af væsken og indvirkning på den mikrobielle belastning
 - filterkonditionering, om nødvendigt med væske
 - maksimal filtreringstid/samlet tid, hvor filteret er i kontakt med væsken
 - maksimalt driftstryk
 - flowrate
 - maksimal filtreringsvolumen
 - temperatur
 - den tid, det tager at filtrere en kendt volumen bulkopløsning, og den trykforskel, der skal anvendes på tværs af filteret.

⁽²⁷⁾ I dette bilag forstås ved »bakterieretentionstestning« testning, der udføres til validering af, at et filter kan fjerne bakterier fra en gas eller væske. Testen udføres normalt med en standardorganisme som f.eks. *Brevundimonas diminuta* i en minimumskoncentration på 10⁷ kolonidannende enheder/cm².

- VII.4.7.8. Der skal gennemføres rutinemæssig proceskontrol for at sikre overholdelse af validerede filtreringsparametre. Resultaterne for kritiske procesparametre, herunder — men ikke begrænset til — den minimumstid, det tager at filtrere en kendt volumen bulkopløsning, og trykforskelle på tværs af filteret, skal indgå i batchfortegnelsen. Enhver væsentlig afvigelse fra kritiske parametre under fremstillingen skal dokumenteres og undersøges.
- VII.4.7.9. Den steriliserede filterenheds integritet skal verificeres ved integritetstestning før brug (Pre-Use Post-Sterilization Integrity Testing (PUPSIT)) til kontrol for beskadigelse og tab af integritet forårsaget af filterklargøring før brug. PUPSIT-testning efter sterilisering vil dog, hvis visse procesbegrænsninger gør sig gældende (f.eks. ved filtrering af meget små volumener opløsning), ikke altid vil være en mulighed. I disse tilfælde kan der anvendes en alternativ tilgang, forudsat at der er gennemført en grundig risikovurdering, og det sikres, at de relevante krav er opfyldt, ved gennemførelse af passende kontrol til afbødning af enhver risiko for anvendelse af et filtreringssystem, hvis integritet er kompromitteret.

En sådan risikovurdering skal som minimum omfatte følgende:

- indgående viden om og kontrol med filtersteriliseringsprocessen med henblik på at minimere risikoen for beskadigelse af filteret
- indgående viden om og kontrol med forsyningskæden, herunder kontraktsteriliseringsfaciliteter, fastlagte transportbetingelser og emballering af det steriliserede filter (med henblik på at forhindre beskadigelse af filteret under transport og opbevaring)
- indgående procesviden om bl.a. den pågældende produkttype, herunder partikelbelastning og eventuelle risici for påvirkning af filterintegritetsværdierne (såsom risikoen for, at integritetstestværdier ændres, så det under integritetstestning af filteret efter brug ikke opdages, at filterets integritet er kompromitteret) samt gennemførelse af præfiltrerings-/procestrin inden det sidste sterilfilter, som gør det muligt at fjerne partikelbelastningen inden sterilfiltrering.

Et sterilfilter, der anvendes til sterilisering af en væske, skal desuden underkastes en ikke-destruktiv integritetstest efter brug, inden filteret fjernes fra huset. Integritetstestproceduren skal være valideret, og testresultaterne skal korrelere med filterets mikrobielle retentionsevne som fastlagt i forbindelse med valideringen. Som eksempler på test, der anvendes, kan nævnes bobblepunkts-, diffusionsflow-, vandindtrængnings- eller trykfastholdelsestest.

- VII.4.7.10. Integriteten af kritiske sterile gas- og åndefiltre (som er af direkte betydning for produktets sterilitet) skal verificeres ved testning efter brug, hvor filteret forbliver i filterenheden eller -huset.
- VII.4.7.11. Integriteten af ikke-kritiske ånde- eller gasfiltre skal bekræftes og registreres med passende mellemrum. Hvor gasfiltre er installeret i længere tid, skal integritetstestningen udføres i forbindelse med monteringen og inden udskiftning. Den maksimale anvendelsestid skal fastsættes og monitoreres på grundlag af risikoen (f.eks. under hensyntagen til det maksimale antal anvendelser og tilladte varmebehandlings-/steriliseringscykluser).
- VII.4.7.12. Ved gasfiltrering skal utilsigtet fugtning eller vædning af filteret eller filterudstyret undgås.
- VII.4.7.13. Hvis steriliseringsfilterprocessen er blevet valideret som et system bestående af flere filtre til opnåelse af sterilitet for en given væske, anses filtreringssystemet for at være én enkelt steriliseringsenhed, og alle filtre i systemet skal underkastes integritetstestning med tilfredsstillende resultat efter brug.
- VII.4.7.14. I et redundansfiltersystem (hvor et sekundært, redundant sterilfilter er til stede som backupfilter, men steriliseringsprocessen valideres som et system, til hvilket der kun kræves ét filter) skal der foretages testning af integriteten efter brug af det primære sterilfilter, idet det, hvis dette filters integritet påviseligt er intakt, ikke er nødvendigt at foretage integritetstestning af det redundante filter (backup-filteret) efter brug. Dog skal der i tilfælde af svigt i integritetstestningen efter brug af det primære filter udføres integritetstestning af det sekundære (redundante) filter efter brug, kombineret med en undersøgelse og risikovurdering med henblik på at fastslå årsagen til svigtet i testningen af det primære filter.

- VII.4.7.15. Der skal udtages prøver for mikrobiel belastning fra bulkproduktet samt umiddelbart inden den endelige sterilfiltrering. Hvis der anvendes et redundansfiltersetup, skal prøverne udtages inden det første filter. Prøveudtagningsprocedurerne skal være udformet med henblik på at undgå kontaminering.
- VII.4.7.16. Sterilfiltre til væskesterilisering skal kasseres efter forarbejdning af en enkelt batch, og det samme filter må ikke anvendes kontinuerligt mere end én arbejdsdag, medmindre sådan anvendelse er blevet valideret.
- VII.4.7.17. Hvis kampagnefremstilling af et produkt er behørigt begrundet i kontamineringskontrolstrategien og valideret, skal fremstilleren:
- vurdere og dokumentere de risici, der er forbundet med varigheden af filterets anvendelse til sterilfiltreringsprocessen for en given væske
 - gennemføre og dokumentere effektive validerings- og kvalificeringsundersøgelser til eftervisning af, at varigheden af filterets anvendelse til en given sterilfiltreringsproces og en given væske ikke kompromitterer ydeevnen for det sidste sterilfilter eller filtratets kvalitet
 - dokumentere den validerede maksimale anvendelsestid for filteret og gennemføre kontrol for at sikre, at filtre ikke anvendes ud over den validerede maksimale anvendelsestid. Der skal føres fortegnelser over denne kontrol
 - gennemføre kontrol for at sikre, at filtre, der er kontamineret med rester af væsker eller rengøringsmidler eller af andre grunde anses for defekte, fjernes fra brug.
- VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Form-Fill-Seal-maskiner, der anvendes til terminalsteriliserede produkter, skal opfylde miljøkravene i dette bilags afsnit VII.1.3, mens Form-Fill-Seal-maskiner, der anvendes til aseptisk fremstilling, skal opfylde miljøkravene i dette bilags tabel 4.
- VII.5.2. Kontaminering af den emballagefilm, der anvendes i Form-Fill-Seal-processen, skal begrænses til et minimum ved gennemførelse af passende kontrolforanstaltninger vedrørende komponenter, levering og håndtering. På grund af den kritiske betydning af emballagefilm skal der være indført procedurer med det formål at sikre, at den leverede film overholder de fastsatte specifikationer og er af en passende kvalitet, herunder med hensyn til, som relevant, materialetykkelse og -styrke, mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering, integriteten af trykte oplysninger og emballagens udformning. Prøveudtagningshyppigheden, den mikrobielle belastning og, hvor det er relevant, endotoksin-/pyrogenniveauerne i emballagefilmen og tilhørende komponenter skal være omfattet af kontamineringskontrolstrategien.
- VII.5.3. Udstyrets anvendelse, herunder opsætning, påfyldning, forsegling og skæring, skal vurderes, således at kritiske procesparametre kan identificeres, valideres, kontrolleres og monitoreres på passende vis.
- VII.5.4. Alle gasser, der kommer i kontakt med produktet (f.eks. gasser, der anvendes til at puste beholderen op eller anvendes som produktoverlay) skal filtreres på passende vis så tæt på anvendelsesstedet som muligt. Kvaliteten af de anvendte gasser og effektiviteten af gasfiltreringssystemerne skal tillige verificeres med jævne mellemrum i overensstemmelse med dette bilags afsnit V.4.
- VII.5.5. De kontrolforanstaltninger, der skal fastsættes i forbindelse med kvalificeringen af Form-Fill-Seal-processerne, og som skal være en del af kontamineringskontrolstrategien, skal som minimum omfatte:
- afgrænsning af den kritiske zone
 - miljøkontrol og -monitorering, både af maskinen og af den baggrund, den er placeret i

⁽²⁸⁾ I dette bilag forstås ved »Form-Fill-Seal« en automatiseret påfyldningsproces, som typisk anvendes til terminalsteriliserede produkter, hvor primærbeholderen formes ud af en kontinuerlig rulle flad emballagefilm, samtidig med at den beholder, der dannes, påfyldes produktet og de fyldte beholdere forsegles i en kontinuerlig proces. Form-Fill-Seal-processer kan være baseret på et single web-system (hvor én rulle flad film foldes omkring sig selv, så der dannes et hulrum) eller et dual web-system (hvor to ruller flad film samles, så der dannes et hulrum), ofte ved hjælp af vakuumforme eller trykgasser. Det dannede hulrum fyldes, forsegles og skæres i sektioner. Filmen består typisk af et polymermateriale, coatet polymerfolie eller et andet egnet materiale.

- krav vedrørende personalets beskyttelsesbeklædning
 - integritetstestning af produktpåfyldningslinjer og filtreringssystemer (som relevant)
 - varigheden af batch- eller påfyldningskampagnen
 - kontrol af emballagefilmen, herunder eventuelle krav til dekontaminering eller sterilisering af filmen
 - rengøring på stedet (CIP-rengøring) og sterilisering på stedet (SIP-sterilisering) af udstyret som fornødent
 - betjening af maskiner, indstillinger og alarmstyring (som relevant).
- VII.5.6. Der skal i forbindelse med kvalificeringen af udstyr fastsættes kritiske Form-Fill-Seal-procesparametre, som skal omfatte, men ikke er begrænset til:
- indstillinger for ensartede emballagedimensioner og -skæring i overensstemmelse med validerede parametre
 - indstilling, vedligeholdelse og monitorering af validerede formningstemperaturer (herunder forvarmning og afkøling), formningstider og tryk som relevant
 - indstilling, vedligeholdelse og monitorering af validerede forseglingstemperaturer, ensartethed i forseglingstemperaturen på tværs af forseglingen, forseglingstider og tryk som relevant
 - miljø- og produkttemperatur
 - batchspecifik testning af emballageforseglingstyrke og -ensartethed
 - indstillinger for korrekt påfyldningsvolumen, -hastighed og -ensartethed
 - indstillinger for yderligere trykning (batchkodning) eller prægning (med forhøjning eller fordybning) med det formål at sikre, at enhedens integritet ikke kompromitteres
 - metoder til og parametre for integritetstestning af fyldte beholdere.
- VII.5.7. Der skal under produktionen gennemføres passende procedurer for verifikation, monitorering og registrering af kritiske Form-Fill-Seal-procesparametre og anvendelsen af det relevante udstyr.
- VII.5.8. Driftsprocedurerne skal beskrive, hvordan problemer med formning og forsegling opdages og afhjælpes. Kasserede enheder og forseglingsproblemer skal registreres og undersøges.
- VII.5.9. Der skal fastsættes passende vedligeholdelsesprocedurer baseret på risici, som skal omfatte vedligeholdelses- og inspektionsplaner for værktøj, der er af kritisk betydning for effektiviteten af forseglingen af enheder. Alle konstaterede problemer, der giver formodning om et potentielt produktkvalitetsproblem, skal dokumenteres og undersøges.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Blow-Fill-Seal-udstyr, der anvendes til fremstilling af produkter, der terminalsteriliseres, skal installeres i som minimum et klasse D-miljø. Betingelserne på påfyldningsstedet skal opfylde miljøkravene i dette bilags afsnit VII.1.3.

⁽²⁹⁾ I dette bilag forstås ved »Blow-Fill-Seal« en teknologi, hvorved beholdere formes af et termoplastisk granulat, påfyldes det pågældende produkt og derefter forsegles i en kontinuerlig, integreret, automatiseret proces. De to mest almindelige typer af Blow-Fill-Seal-maskiner er shuttletypen (med parisonrørskæring) og rotortypen (lukket parisonrør).

- VII.6.2. Hvor der anvendes Blow-Fill-Seal-udstyr til aseptisk behandling, gælder følgende krav:
- a) For så vidt angår udstyr af shuttletypen, der anvendes til aseptisk påfyldning, er parisonrøret ⁽³⁰⁾ åbent, og de områder, hvor parisonstruderingen, blæsestøbningen og forseglingen finder sted, skal derfor opfylde klasse A-betingelser i de kritiske zoner. Desuden skal påfyldningsmiljøet være udformet og vedligeholdes, så det opfylder klasse A-betingelser for så vidt angår grænseværdierne for levedygtige partikler og samlet partikelkoncentration både i hvile og i drift.
 - b) For så vidt angår udstyr af rotortypen, der anvendes til aseptisk påfyldning, er parisonrøret normalt lukket, efter at det er blevet formet, og påfyldningsmiljøet inde i parisonrøret skal derfor være udformet og vedligeholdes, så det opfylder klasse A-betingelser for så vidt angår grænseværdierne for levedygtige partikler og samlede partikelkoncentration både i hvile og i drift.
 - c) Udstyret skal installeres i som minimum et klasse C-miljø, idet det er en forudsætning, at der anvendes klasse A/B-beklædning. Den mikrobiologiske monitorering (herunder fastsættelse af grænseværdier og hyppighed) af operatører, der bærer klasse A/B-beklædning i et klasse C-område, skal udføres i overensstemmelse med risikostyringsprincipperne.
- VII.6.3. På grund af genereringen af partikler fra polymerekstrudering og -skæring under driften og den meget begrænsede størrelse af kritiske påfyldningszoner i Blow-Fill-Seal-udstyr er det ikke påkrævet at monitorere den samlede partikelkoncentration for udstyret i drift. Der skal dog foreligge data, der dokumenterer, at udstyrets udformning sikrer, at kritiske zoner i påfyldningsmiljøet opfylder klasse A-betingelser i drift.
- VII.6.4. Miljømonitorering af Blow-Fill-Seal-processer skal være risikobaseret og foretages i overensstemmelse med dette bilags afsnit VIII. Der skal foretages monitorering af levedygtige organismer i hele den kritiske fremstillingsproces, herunder ved montering af udstyr, med undtagelse af udstyr af rotortypen, hvor monitorering af den kritiske påfyldningszone ikke er mulig.
- VII.6.5. Der skal med miljøkontrol- og monitoreringsprogrammet tages hensyn til bevægelige dele og komplekse luftstrømsveje, der genereres af Blow-Fill-Seal-processen, og virkningen af processens høje varmeoutput (f.eks. ved hjælp af luftstrømsvisualiseringsundersøgelser og/eller andre tilsvarende undersøgelser). Der skal med miljømonitoreringsprogrammer desuden tages hensyn til faktorer som luftfilterkonfiguration, luftfilterintegritet, kølesystemers integritet og udstyrets udformning og kvalificering.
- VII.6.6. Luft eller andre gasser, der kommer i kontakt med beholderens kritiske overflader under ekstrudering, formning eller forsegling af den støbte beholder, skal filtreres på passende vis. Kvaliteten af den anvendte gas og effektiviteten af gasfiltreringssystemerne skal verificeres med jævne mellemrum i overensstemmelse med dette bilags afsnit V.4.
- VII.6.7. Partikelkontaminering og mikrobiel kontaminering af polymergranulat skal forhindres med en passende udformning, kontrol og vedligeholdelse af polymergranulatopbevarings-, -prøveudtagnings- og -distributions-systemer.
- VII.6.8. Ekstruderingsystemets evne til at sikre et tilfredsstillende sterilitetsniveau for den støbte beholder skal være valideret. Prøveudtagningshyppigheden, den mikrobielle belastning og, hvor det er relevant, endotoksin-/pyrogenniveauerne i den rå polymer skal fastlægges og kontrolleres.
- VII.6.9. Indgreb, der nødvendiggør standsning af påfyldnings- og/eller ekstruderings-, formnings- og -forseglingssprocessen samt, som fornødent, gensterilisering af påfyldningsmaskinen, skal være klart defineret og beskrevet i påfyldningsproceduren og indgå i den aseptiske processimulering som relevant.

⁽³⁰⁾ I dette bilag forstås ved »parisonrør« det polymerrør, der ekstruderes med Blow-Fill-Seal-maskinen, og som beholderne formes af.

- VII.6.10. De kontrolforanstaltninger, der fastsættes i forbindelse med kvalificering af Blow-Fill-Seal-udstyr, skal være i overensstemmelse med sitets kontamineringskontrolstrategi. Som minimum følgende aspekter skal overvejes:
- afgrænsning af den kritiske zone
 - miljøkontrol og -monitorering, både af maskinen og af den baggrund, den er placeret i
 - krav vedrørende personalets beskyttelsesbeklædning
 - integritetstestning af produktpåfyldningslinjer og filtreringssystemer (som relevant)
 - varigheden af batch- eller påfyldningskampagnen
 - kontrol af polymergranulat, herunder distributionssystemer og kritiske ekstruderingstemperaturer
 - rengøring på stedet (CIP-rengøring) og sterilisering på stedet (SIP-sterilisering) af udstyret som fornødent
 - betjening af maskiner, indstillinger og alarmstyring (som relevant).
- VII.6.11. Der skal i forbindelse med kvalificeringen af Blow-Fill-Seal-udstyr fastsættes kritiske procesparametre herfor, der skal omfatte som minimum:
- rengøring på stedet (CIP-rengøring) og sterilisering på stedet (SIP-sterilisering) af rørledninger og påfyldningsnåle til produktet (dorne)
 - fastsættelse, vedligeholdelse og monitorering af ekstruderingsparametre, herunder temperatur, hastighed og ekstrudermundstykkeindstillinger til parisonrørets tykkelse
 - fastsættelse, vedligeholdelse og monitorering af formtemperaturer, herunder afkølingshastighed, hvis afkøling er nødvendig for produktets stabilitet
 - tilberedning og sterilisering af hjælpekomponenter, der tilsættes til den støbte enhed, f.eks. kapsler til flasker
 - miljøkontrol, rengøring, sterilisering og monitorering af kritiske ekstruderings-, overførsels- og påfyldningsområder som relevant
 - batchspecifik testning af emballagens vægtykkelse på kritiske punkter på beholderen
 - indstillinger for korrekt påfyldningsvolumen, -hastighed og -ensartethed
 - indstillinger for yderligere trykning (batchkodning) eller prægning (med forhøjning eller fordybning) med det formål at sikre, at enhedens integritet og kvalitet ikke kompromitteres
 - metoder til og parametre for integritetstestning af 100 % af alle fyldte beholdere
 - indstillinger for snit- eller stanseværktøj, der anvendes til at fjerne overskydende plast, der omslutter fyldte enheder (afgratning).
- VII.6.12. Der skal under produktionen gennemføres passende procedurer for verifikation, monitorering og registrering af kritiske Blow-Fill-Seal-procesparametre og anvendelsen af det relevante udstyr.
- VII.6.13. Driftsprocedurerne skal beskrive, hvordan problemer i forbindelse med blæsning, formning og forsegling opdages og afhjælpes. Kasserede enheder og forseglingsproblemer skal registreres og undersøges.

- VII.6.14. Hvis Blow-Fill-Seal-processen inkluderer tilføjelse af komponenter til støbte beholdere (f.eks. påsætning af kapsler på infusionsflasker med stort volumen), skal disse komponenter dekontamineres på passende vis og tilsættes til processen ved en ren, kontrolleret proces. Følgende gælder:
- a) For så vidt angår aseptiske processer skal tilsætning af komponenter ske under klasse A-betingelser med henblik på at sikre steriliteten af kritiske overflader, idet der skal anvendes præsteriliserede komponenter.
 - b) For så vidt angår terminalsteriliserede produkter skal valideringen af terminalsteriliseringsprocesser sikre steriliteten af alle kritiske produkttrin fra komponenten til den støbte beholder, herunder områder, der ikke vædes under steriliseringen.
 - c) Der skal fastsættes og valideres testprocedurer til sikring af effektiv forsegling af komponenter og støbte beholdere.
- VII.6.15. Der skal fastsættes passende vedligeholdelsesprocedurer baseret på risiko, som skal omfatte vedligeholdelses- og inspektionsplaner for genstande, der er af kritisk betydning for forseglingen, integriteten og steriliteten af enheder.
- VII.6.16. De forme, der anvendes til formning af beholdere, betragtes som kritisk udstyr. Enhver ændring eller tilpasning af forme kræver derfor en vurdering af integriteten af beholderen til færdigvaren og skal, hvis det er relevant under hensyntagen til resultatet af vurderingen, valideres. Alle konstaterede problemer, der giver formodning om et potentielt produktkvalitetsproblem, skal dokumenteres og undersøges.
- VII.7. **Frysetørring** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Frysetørring er et kritisk procestrin, og alle aktiviteter, der kan påvirke produktets eller materialets sterilitet, skal betragtes som udvidelser af den aseptiske behandling. Først og fremmest skal frysetørringsudstyret og -processerne være udformet med henblik på at sikre, at produktets eller materialets sterilitet bevares under frysetørringen, ved at forhindre mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering fra påfyldningen af de produkter, der skal frysetørres, til afslutningen af frysetørringsprocessen. Kontrolforanstaltningerne skal være en del af kontamineringskontrolstrategien.
- VII.7.2. Steriliseringen af frysetørreren og alt tilhørende udstyr (f.eks. bakker, støtteringe) skal være valideret, og holdetiden fra steriliseringscyklussen til anvendelse skal challengetestes på passende vis under simuleringen af den aseptiske proces. Frysetørreren skal steriliseres regelmæssigt i overensstemmelse med systemets udformning. Der skal desuden gensteriliseres efter vedligeholdelse eller rengøring. Steriliserede frysetørrere og alt tilhørende udstyr skal beskyttes mod kontaminering efter sterilisering.
- VII.7.3. Frysetørrere og eventuelle tilknyttede produktoverførsels- og laste-/tømningsområder skal være udformet med henblik på at begrænse operatørindgreb til et minimum. Hyppigheden af steriliseringen af frysetørreren skal fastsættes på grundlag af udformningen samt risiciene vedrørende kontaminering af systemet under brug. Frysetørrere, der lastes eller tømmes manuelt uden barrierteknologiadskillelse, skal steriliseres før hver lastning. For frysetørrere, der lastes og tømmes ved hjælp af automatiserede systemer eller holdes beskyttet med lukkede barriersystemer, skal steriliseringshyppigheden være begrundet og dokumenteret som led i kontamineringskontrolstrategien.
- VII.7.4. Frysetørrerens integritet skal opretholdes efter sterilisering og under frysetørringen. Det filter, der anvendes til at opretholde frysetørrerens integritet, skal steriliseres inden hver anvendelse af systemet, og resultaterne af integritetstestningen skal indgå i batchcertificeringen/-frigivelsen. Desuden skal hyppigheden af vakuum-/tæthedintegritetstestning af kammeret dokumenteres, og den maksimale luftindtrængning i frysetørreren skal specificeres og kontrolleres i begyndelsen af hver cyklus.

⁽³¹⁾ I dette bilag forstås ved »frysetørring« en fysisk-kemisk tørringsproces, der har til formål, ved sublimering, at fjerne opløsningsmidler fra både vandige og ikke-vandige systemer, primært for at opnå produkt- eller materialestabilitet. Frysetørring er synonymt med lyofilisering.

- VII.7.5. Frysetørringsbakker skal kontrolleres regelmæssigt med henblik på at sikre, at de ikke er deformerede eller beskadigede.
- VII.7.6. Lastning (og tømning, hvis det frysetørrede materiale stadig er uforseglet og eksponeret) skal tilrettelægges under hensyntagen til som minimum følgende aspekter:
- Lastemønstret inde i frysetørren skal specificeres og dokumenteres.
 - Overførsel af delvist lukkede beholdere til en frysetørrer skal under hele overførslen ske under klasse A-betingelser og håndteres på en sådan måde, at direkte operatøringreb begrænses til et minimum. Der skal anvendes teknologier såsom transportbånd eller flytbare overførselssystemer (f.eks. vogne med renluftsforsyning, flytbare arbejdsstationer med unidirectional airflow) med henblik på at sikre, at det system, der anvendes til at overføre de delvist lukkede beholdere, forbliver rent. Alternativt kan bakker — hvis de er valideret — som er lukket i et klasse A-område og ikke genåbnes i klasse B-området, anvendes til at beskytte delvist tilproppede hætteglas (f.eks. behørigt lukkede kasser).
 - Luftstrømsmønstrene må ikke påvirkes negativt af transportudstyr eller udluftning i lastezonen.
 - Uforseglede beholdere (såsom delvist tilproppede hætteglas) skal vedligeholdes under klasse A-betingelser og skal normalt holdes adskilt fra operatørerne ved hjælp af teknologi med fysiske barrierer eller andre passende foranstaltninger.
 - Er isætningen af propperne ikke afsluttet, inden frysetørrekammeret åbnes, skal det produkt, der fjernes fra frysetørren, forblive under klasse A-betingelser under den efterfølgende håndtering.
 - Værktøj, der anvendes under lastning og tømning af frysetørren (f.eks. bakker, poser, indsætningsanordninger, pincetter), skal være sterilt.
- VII.8. **Lukkede systemer**
- VII.8.1. Brug af lukkede systemer kan mindske risikoen for mikrobiel kontaminering, partikelkontaminering og kemisk kontaminering fra det tilstødende miljø. Lukkede systemer skal være udformet med henblik på at mindske behovet for manuelle manipulationer og de dermed forbundne risici.
- VII.8.2. Det er af kritisk betydning at sikre steriliteten af alle produktkontaktoverflader i lukkede systemer, der anvendes til aseptisk behandling. Ethvert lukket system til aseptisk behandling skal derfor være udformet og vælges med henblik på at sikre opretholdelse af sterilitet. Samling af sterilt udstyr (f.eks. rør/rørinstallationer), der anvendes efter det sidste sterilfilter, skal forbindes aseptisk (f.eks. ved hjælp af indbygget sterilt samlingsudstyr).
- VII.8.3. Der skal anvendes passende foranstaltninger til at sikre integriteten af komponenter anvendt i aseptiske forbindelser. Metoderne til at opnå dette skal være fastlagt og beskrevet i kontamineringskontrolstrategien. Det bør først og fremmest overvejes at udføre passende systemintegritetstest, når der er risiko for, at produktets sterilitet er kompromitteret. Vurdering af leverandører skal omfatte indsamling af data vedrørende potentielle fejltilstande, der kan føre til tab af systemsterilitet.
- VII.8.4. Det baggrundsmiljø, lukkede systemer anbringes i, skal bestemmes under hensyntagen til systemets udformning og de processer, der skal udføres. For så vidt angår aseptisk behandling, og hvis der er risiko for, at systemets integritet vil kunne blive kompromitteret, skal systemet anbringes i et klasse A-område. Hvis det kan eftervises, at systemets integritet forbliver intakt ved hver brug (f.eks. ved tryktestning og/eller -monitorering), kan der anvendes et lavere klassificeret område. Enhver overførsel mellem klassificerede områder skal vurderes tilbundsgående i overensstemmelse med dette bilags afsnit III.2. Når det lukkede system åbnes (f.eks. med henblik på vedligeholdelse af en bulkfremstillingslinje), skal dette ske i et til de pågældende materialer passende klassificeret område (f.eks. klasse C til terminalsteriliseringssystemer eller klasse A til aseptisk behandling), eller systemet skal underkastes yderligere rengøring og desinfektion (og sterilisering i tilfælde af aseptiske processer).

VII.9. Engangssystemer ⁽³²⁾

- VII.9.1. Engangssystemer kan anvendes til fremstilling af sterile produkter som alternativ til genanvendeligt udstyr. Engangssystemer kan være individuelle komponenter eller bestå af flere forskellige komponenter såsom poser, filtre, rør, konnektorer, ventiler, lagerflasker og sensorer. Engangssystemer skal være udformet med henblik på at mindske behovet for manipulationer og kompleksiteten af manuelle indgreb.
- VII.9.2. Der knytter sig visse risici til engangssystemer, som skal være vurderet som led i kontamineringskontrolstrategien; disse omfatter bl.a.:
- interaktionen mellem produktet og produktkontaktoverflader (f.eks. adsorption eller lækkestoffer ⁽³³⁾ og ekstraherbare stoffer ⁽³⁴⁾)
 - systemets skrøbelighed i forhold til faste, genanvendelige systemer
 - det større antal og den øgede kompleksitet af manuelle processer (herunder inspektion og håndtering af systemet) og udførte samlinger
 - systemets kompleksitet samlet set
 - udførelse af integritetstestning før og efter brug af sterilfiltre
 - risikoen for huller og lækage
 - sandsynligheden for, at systemet kompromitteres, når/hvor den ydre emballage åbnes
 - risikoen for partikelkontaminering.
- VII.9.3. Steriliseringsprocesser for engangssystemer skal være valideret og påviseligt ikke have negativ indvirkning på systemets ydeevne.
- VII.9.4. Vurdering af leverandører af engangssystemer, herunder steriliseringssystemer, er af kritisk betydning for udvælgelsen og anvendelsen af disse systemer. For sterile engangssystemer skal sterilitetssikringsverifikation derfor foretages som led i kvalificeringen af leverandører, og dokumentationen for sterilisering af de enkelte enheder skal kontrolleres ved modtagelsen.
- VII.9.5. Produktets adsorption og reaktivitet med produktkontaktoverflader skal vurderes under procesbetingelser.
- VII.9.6. Engangssystemers profiler med hensyn til ekstraherbare stoffer og lækkestoffer og enhver indvirkning på produktets kvalitet skal vurderes — navnlig hvis systemet er fremstillet af polymerbaserede materialer. Der skal foretages en vurdering for hver enkelt komponent til evaluering af dataene vedrørende ekstraherbarhedsprofilen. For så vidt angår komponenter, der anses for at være udsat for høj risiko fra lækkestoffer, herunder komponenter, der kan absorbere de forarbejdede materialer eller er i kontakt med materialerne i længere tid, skal en vurdering af lækstofprofilundersøgelser, herunder potentielle sikkerhedsrelaterede problemer, indgå i overvejelserne. Ved anvendelse af simulerede procesbetingelser skal disse på nøjagtig vis afspejle de faktiske procesbetingelser og være baseret på et videnskabeligt rationale.

⁽³²⁾ I dette bilag forstås ved »engangssystemer« systemer, hvor produktkontaktkomponenter kun anvendes én gang som erstatning for genanvendeligt udstyr såsom overførselslinjer eller bulkbeholdere i rustfrit stål.

⁽³³⁾ I dette bilag forstås ved »lækkestoffer« kemiske stoffer, som under normale anvendelses- eller opbevaringsbetingelser migrerer fra produktkontaktoverflader på procesudstyr eller beholdere til det produkt eller materiale, der forarbejdes.

⁽³⁴⁾ I dette bilag forstås ved »ekstraherbare stoffer« kemiske stoffer, som ved eksponering for et egnet opløsningsmiddel under ekstreme betingelser migrerer fra overfladen på procesudstyr til det produkt eller materiale, der forarbejdes.

- VII.9.7. Engangssystemer skal være udformet med henblik på at bevare integriteten under hele forarbejdningen under de påtænkte driftsforhold. Det er nødvendigt at være opmærksom på engangskomponenters strukturelle integritet, i det omfang komponenterne vil kunne blive udsat for ekstreme betingelser (f.eks. frysning og optøning) under rutinemæssig forarbejdning eller transport, herunder verifikation af, at integriteten af indbygget sterilt samlingsudstyr (både varmeforseglet og mekanisk forseglet) forbliver intakt under disse betingelser.
- VII.9.8. Der skal fastsættes og anvendes acceptkriterier for engangssystemer, der er i overensstemmelse med risiciene ved eller kritikaliteten af produkterne og de relevante processer. De enkelte dele af et engangssystem skal kontrolleres ved modtagelsen med henblik på at sikre, at de er fremstillet, stillet til rådighed og leveret i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Visuel inspektion af den ydre emballage (f.eks. udseendet af den ydre æske, poser med produktet), trykning af etiketter og gennemgang af vedhæftede dokumenter (f.eks. overensstemmelsesattest og dokumentation for sterilisering) skal udføres og dokumenteres før brug.
- VII.9.9. Kritiske manuelle processer i engangssystemer, såsom samlinger og forbindelser, skal underkastes passende kontrol og verificeres under simulering af aseptiske processer.

AFSNIT VIII

MILJØ- OG PROCESMONITORERING**VIII.1. Generelle krav**

- VIII.1.1. Hvert site skal have et miljø- og procesmonitoreringsprogram til monitorering af de kontrolforanstaltninger, der skal minimere risikoen for mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering. Programmet, som skal være en del af den overordnede kontamineringskontrolstrategi, skal typisk bestå af følgende elementer:
- miljømonitorering — samlet partikelkoncentration
 - miljø- og personalemonitorering — levedygtige partikler
 - temperatur, relativ luftfugtighed og andre særlige karakteristika
 - aseptisk processimulering (kun for aseptisk fremstillede produkter).
- VIII.1.2. Pålideligheden af de enkelte elementer i monitoreringssystemet betragtet hver for sig er begrænset. Resultaterne for hvert enkelt af ovennævnte elementer kan derfor ikke — isoleret betragtet — ses som en indikator for aseptis. Resultaterne for samtlige af programelementerne kan imidlertid bidrage til at bekræfte pålideligheden af det monitorerede systems udformning, validering og drift.
- VIII.1.3. Oplysningerne fra programmet skal anvendes til rutinemæssig batchcertificering/-frigivelse og til regelmæssig vurdering i forbindelse med gennemgang eller undersøgelse af processer. Dette gælder for både terminalsterilisering og aseptiske processer, men det er almindelig anerkendt, at kritikaliteten af påvirkningen kan variere afhængigt af produkt og procestype.

VIII.2. Miljø- og procesmonitorering**VIII.2.1. Miljømonitoreringsprogrammet har to formål:**

- at give sikkerhed for, at renrum og renluftsudstyr til enhver tid sikrer et miljø med et passende luftrenhedsniveau i overensstemmelse med gældende konstruktions- og forskriftsmæssige krav
- på effektiv vis at opdage afvigelser fra miljøgrænser, som i sig selv skal udløse en undersøgelse og en vurdering af risiciene for produktkvaliteten.

Der skal foretages risikovurderinger med henblik på fastlæggelse af et omfattende miljømonitoreringsprogram, herunder prøveudtagningssteder, monitoreringshyppighed og -metoder og inkubationsforhold (f.eks. tid, temperatur(er), aerobe og/eller anaerobe forhold). Risikovurderingen skal først og fremmest omfatte bestemmelse af kritiske monitoreringssteder, steder, hvor forekomst af mikroorganismer under processen kan have indvirkning på produktkvaliteten (f.eks. klasse A, aseptiske procesområder og de klasse B-områder, der er direkte forbundet med klasse A-området).

Disse risikovurderinger skal være baseret på de specifikke karakteristika ved procesinputtene og det færdige produkt, anlægget, udstyret, kritikaliteten af de enkelte processer og trin, de involverede aktiviteter, dataene fra den rutinemæssige monitorering, de monitoreringsdata, der er tilvejebragt i forbindelse med kvalificeringen, og viden om typiske mikrobielle flora isoleret fra miljøet. Et indgående kendskab til nævnte aspekter er derfor en forudsætning for at kunne udarbejde miljømonitoreringsprogrammet. Andre relevante oplysninger såsom luftvisualiseringsundersøgelser skal ligeledes tages i betragtning.

Risikovurderingerne skal gennemgås regelmæssigt med henblik på at bekræfte effektiviteten af sitets miljømonitoreringsprogram.

- VIII.2.2. Der skal foretages rutinemæssig monitorering af renrum, renluftsudstyr og personale under driften på alle kritiske procestrin, herunder opsætning af udstyr.
- VIII.2.3. Andre karakteristika, såsom temperatur og relativ luftfugtighed, skal kontrolleres inden for intervaller, der er i overensstemmelse med kravene til produktet/forarbejdningen/personalet og understøtter opretholdelsen af de definerede renhedsstandarder (f.eks. klasse A eller klasse B).
- VIII.2.4. Monitoreringen af klasse A skal vise, at de aseptiske procesbetingelser opretholdes under kritiske processer. Der skal foretages monitorering på steder, hvor der er særligt høj risiko for kontaminering af det sterile udstyrs overflader, beholdere, lukningerne og produktet. De valgte monitoreringssteder og prøveudtagningsanordningernes orientering og placering skal være hensigtsmæssige med henblik på at opnå pålidelige data fra de kritiske zoner.
- VIII.2.5. Prøveudtagningsmetoder må ikke være forbundet med en risiko for kontaminering af fremstillingsprocesserne.
- VIII.2.6. Der skal fastsættes passende alarmniveauer og aktionsgrænser for resultaterne af monitoreringen af levedygtige partikler og samlet partikelkoncentration. Aktionsgrænserne for den maksimale samlede partikelkoncentration er angivet i tabel 5, og aktionsgrænserne for den maksimale koncentration af levedygtige partikler er angivet i tabel 6. Der kan dog være behov for strengere aktionsgrænser baseret på datatendensanalyser (datatrending), processens art eller i overensstemmelse med, hvad der er fastsat i kontamineringskontrolstrategien. Alarmniveauerne for både levedygtige partikler og samlet partikelkoncentration skal fastsættes på grundlag af resultaterne af kvalificeringstest af renrum og gennemgås med jævne mellemrum på grundlag af aktuelle tendensdata.
- VIII.2.7. Alarmniveauerne for klasse A (kun samlet partikelkoncentration), klasse B, klasse C og klasse D skal fastsættes på en sådan måde, at negative tendenser (f.eks. et antal hændelser eller individuelle hændelser, der giver formodning om en forringelse af miljøkontrollen) opdages og afhjælpes.
- VIII.2.8. Tilgangen til tendensanalyser skal være beskrevet i monitoreringsprocedurerne. Tendenser kan bl.a. være:
- et stigende antal afvigelser fra aktionsgrænser eller alarmniveauer
 - flere på hinanden følgende afgivelser fra alarmniveauer
 - regelmæssige, men isolerede afvigelser fra aktionsgrænser, som kunne have en fælles årsag (f.eks. enkeltstående afvigelser, der altid følger planlagt forebyggende vedligeholdelsesarbejde)
 - ændringer i typen af mikrobielle flora og i antallet og overvægten af bestemte organismer. Der skal lægges særlig vægt på genfundne organismer, der kan være et tegn på kontroltab, forringelse af renhedsniveauet eller organismer, der kan være vanskelige at kontrollere, såsom sporedannende mikroorganismer og skimmelsvampe.

VIII.2.9. Monitoreringen af klasse C- og klasse D-renrum i drift skal være baseret på data indsamlet i forbindelse med kvalificeringen samt rutinedata, således at der er grundlag for en effektiv tendensanalyse. Kravene til alarmniveauer og aktionsgrænser vil afhænge af arten af de udførte processer. Aktionsgrænserne kan være strengere end dem, der er angivet i tabel 5 og 6.

VIII.2.10. Ved overskridelse af en aktionsgrænse skal der foretages en undersøgelse af de tilgrundliggende årsager, en vurdering af den potentielle indvirkning på produktet (herunder batcher, der er produceret i tidsrummet mellem monitorering og rapportering) og gennemføres korrigerende og forebyggende foranstaltninger (som fornødent).

Ved overskridelse af et alarmniveau er vurdering og opfølgning obligatorisk, herunder eventuelt en undersøgelse og/eller korrigerende foranstaltninger med henblik på at undgå yderligere forringelse af miljøet.

Ovenstående skal være afspejlet i driftsprocedurerne.

VIII.3. Miljømonitorering — samlet partikelkoncentration

VIII.3.1. Der skal opereres med et program for monitorering af den samlede partikelkoncentration med det formål at indhente data til vurdering af de potentielle kontamineringsrisici og sikre, at miljøet for sterile/aseptiske processer forbliver i kvalificeret tilstand.

VIII.3.2. Grænseværdierne ved miljømonitorering af koncentrationen af luftbårne partikler for hver enkelt områdeklasse er angivet i tabel 5.

Tabel 5

Højeste tilladte samlede partikelkoncentration ved monitorering

Klasse	Maksimumsgrænser for samlet partikelkoncentration $\geq 0,5 \mu\text{m}^3$		Maksimumsgrænser for samlet partikelkoncentration $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	i hvile	i drift	i hvile	i drift
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Ikke foruddefineret ⁽¹⁾	29 300	Ikke foruddefineret ⁽¹⁾

⁽¹⁾ For klasse D er i drift-grænseværdierne ikke fastsat på forhånd. Fremstilleren skal fastsætte i drift-grænseværdier på grundlag af en risikovurdering og rutinedata, hvis det er relevant.

Bemærkning 1: De partikelgrænser, der er angivet i tabellen for tilstanden »i hvile«, skal være nås efter en kort »clean up«-periode som fastsat i forbindelse med kvalificeringen (vejledende værdi: under 20 minutter) i ubemandet tilstand, efter at processerne er afsluttet.

Bemærkning 2: Lejlighedsvis indikation af målinger af makropartikler, navnlig $\geq 5 \mu\text{m}$, i klasse A-områder kan betragtes som falske målinger som følge af elektronisk støj, falsk lys, koincidenstab osv. Flere på hinanden følgende eller jævnlige målinger af lave niveauer kan dog være en indikation af en mulig kontamineringshændelse og skal derfor undersøges. Sådanne hændelser kan være en indikation af et tidligt svigt i rummets luftforsyningsfiltreringssystem eller udstyrssvigt og kan også være et tegn på dårlig praksis i forbindelse med opsætning af maskiner og rutinemæssig drift.

VIII.3.3. For klasse A skal partikelmonitoreringen foretages på alle kritiske procestrin, herunder ved montering af udstyr.

VIII.3.4. Klasse A-området skal monitoreres kontinuerligt (for partikler på $\geq 0,5$ og $\geq 5 \mu\text{m}$) og med en passende prøvestrømningshastighed (mindst 28 liter (1 ft³) i minuttet), således at alle indgreb, transiente hændelser og eventuelle systemforringelser opfanges. Systemet skal hyppigt korrelere de enkelte prøveresultater med alarmniveauer og aktionsgrænser, idet dette skal ske med en hyppighed, der gør det muligt rettidigt at opdage og reagere på enhver potentiel afvigelse. Overskridelse af alarmniveauer skal udløse alarmer. Der skal opereres med procedurer, som beskriver de foranstaltninger, der skal træffes som reaktion på alarmer, herunder eventuel yderligere mikrobiel monitorering.

- VIII.3.5. Det anbefales, at der anvendes et tilsvarende system for klasse B-området, dog eventuelt med reduceret prøveudtagningshyppighed. Klasse B-området skal monitoreres med en sådan hyppighed og en sådan stikprøvestørrelse, at programmet opfanger enhver stigning i kontamineringsniveauet og enhver forringelse af systemet. Overskridelse af alarmniveauer skal udløse alarmer.
- VIII.3.6. Ved valget af monitoreringssystem skal der tages hensyn til alle risici forbundet med materialer anvendt i fremstillingsprocessen (f.eks. levende organismer, produkter i pulverform eller radioaktive lægemidler), der kan give anledning til biologiske farer, kemiske farer eller strålingsfare.
- VIII.3.7. Hvis der på grund af de involverede processer er kontaminanter til stede, som potentielt ville kunne skade partikeltælleren eller udgøre en fare (f.eks. levende organismer, produkter i pulverform eller strålingsfare), skal den valgte hyppighed og strategi sikre et tilstrækkeligt grundlag for miljøklassifikationen, både før og efter eksponering for den pågældende risiko. Det skal overvejes at øge monitoreringen af levedygtige partikler med henblik på at sikre en omfattende monitorering af processen som fornødent. Monitoreringen skal desuden foretages under simulerede processer med passende mellemrum. Den fastlagte tilgang er en del af kontamineringskontrolstrategien.
- VIII.3.8. Størrelsen af de monitoreringsprøver, der udtages ved hjælp af automatiserede systemer, vil normalt afhænge af prøveudtagningshyppigheden for det anvendte system. Prøvens volumen skal ikke nødvendigvis være det samme som det, der anvendes til formel klassificering af renrum og renluftsudstyr. De monitorerede prøvevolumener skal være begrundet.

VIII.4. **Miljø- og personalemonitorering — levedygtige partikler**

- VIII.4.1. Hvor der udføres aseptiske processer, er det nødvendigt med hyppig mikrobiel monitorering under anvendelse af en kombination af metoder som nedfaldsplader, volumetrisk luftprøveudtagning og udtagning af prøver fra handsker, beskyttelsesdragter og overflader (f.eks. svaberprøver og kontaktplader). Mere specifikt gælder følgende:

- Der skal foretages monitorering af levedygtige partikler i renrummene på tidspunkter, hvor der ikke finder normale fremstillingsprocesser sted (f.eks. efter desinfektion, inden påbegyndelse af fremstillingsprocessen, efter færdiggørelse af batchen og efter en nedlukningsperiode), samt i tilknyttede lokaler, der ikke er blevet anvendt, med henblik på at opdage potentielle tilfælde af kontaminering, som ville kunne påvirke kontrollen i renrummene. I tilfælde af en hændelse kan der anvendes yderligere prøveudtagningssteder til verifikation af effektiviteten af en korrigerende foranstaltning (f.eks. rengøring og desinfektion).
- Kontinuerlig monitorering af levedygtige partikler i luften i klasse A (f.eks. luftprøveudtagning eller nedfaldsplader) skal udføres på alle kritiske procestrin, herunder i forbindelse med montering af udstyr (aseptisk opsætning) og kritisk forarbejdning. En tilsvarende fremgangsmåde skal overvejes for klasse B-renrum baseret på risikoen for påvirkning af den aseptiske behandling. Monitoreringen skal foretages på en sådan måde, at alle indgreb, transiente hændelser og eventuelle systemforringelser opfanges, og enhver risiko som følge af indgreb som led i monitoreringen undgås.

Den anvendte prøveudtagningsmetode skal være begrundet som en del af kontamineringskontrolstrategien, og det skal være dokumenteret, at den ikke har skadelig indvirkning på klasse A- og klasse B-luftstrømsmønstre. Overfladerne i renrum og på udstyr skal monitoreres ved afslutningen på en proces.

- VIII.4.2. Monitorering af personalet skal foretages på grundlag af en risikovurdering, som skal omfatte en vurdering af monitoreringssteder, -type og -hyppighed baseret på de udførte aktiviteter og nærheden til kritiske zoner. Mikrobiel monitorering af personale i klasse A- og klasse B-områder er af afgørende betydning. Ved processer af manuel art (f.eks. aseptisk sammensætning eller påfyldning) skal der lægges særlig vægt på mikrobiel monitorering af beskyttelsesbeklædning, og de gennemførte monitoreringsforanstaltninger skal begrundes som en del af kontamineringskontrolstrategien.

- VIII.4.3. Monitoreringen skal omfatte prøveudtagning fra personalet med regelmæssige mellemrum under processen. Prøveudtagningen fra personalet skal foretages på en sådan måde, at processen ikke kompromitteres. Der skal lægges særlig vægt på monitorering af personalet efter deltagelse i kritiske indgreb (som minimum handsker, men det kan også være nødvendigt at lade monitoreringen omfatte andre beklædningsgenstande, alt efter hvad der er relevant for den pågældende proces), og hver gang klasse B-renrummet forlades (handsker og beskyttelsesdragt).
- VIII.4.4. Hvor der foretages monitorering af handsker efter kritiske indgreb, skal yderhandskerne udskiftes, inden aktiviteten fortsættes. Hvis der er behov for monitorering af beskyttelsesdragter efter kritiske indgreb, skal dragten udskiftes inden yderligere aktivitet i renrummet.
- VIII.4.5. Hvis monitoreringen rutinemæssigt udføres af fremstillingspersonalet, skal kvalitetsenheden føre løbende tilsyn.
- VIII.4.6. En fremstiller kan overveje at indføre passende alternative monitoreringssystemer, såsom hurtigmetoder, med henblik på hurtigere at kunne opdage problemer med mikrobiologisk kontaminering og mindske risiciene for produktet. Sådanne hurtige, automatiserede mikrobielle monitoreringsmetoder kan anvendes, efter at validering har vist, at de er ækvivalente med eller mere effektive end de etablerede metoder.
- VIII.4.7. Der skal opereres med procedurer for vurdering og fortolkning af de foranstaltninger, der måtte være nødvendige i lyset af resultaterne af prøveudtagningen. Understøttende data for genfindings effektiviteten af de valgte prøveudtagningsmetoder skal være tilgængelige. Aktionsgrænserne for kontaminering med levedygtige partikler er angivet i tabel 6.

Tabel 6

Aktionsgrænser — maksimal kontaminering med levedygtige partikler

Klasse	Luftprøve CFU/m ³	Nedfaldsplader (diameter: 90 mm) CFU/4 timer ⁽¹⁾	Kontaktplader (diameter: 55 mm), CFU/plade ⁽²⁾	Handskeaftryk, inkl. 5 fingre på begge hænder, CFU/handske
A	Ingen vækst ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

- ⁽¹⁾ — Nedfaldsplader skal være eksponeret i klasse A- og klasse B-områder under hele processen (herunder opsætning af udstyr) og som fornødent udskiftes efter højst 4 timer (eksponeringstiden skal være baseret på validering, herunder genfindingsundersøgelser, idet de anvendte mediers egnethed ikke må blive påvirket negativt).
- For klasse C- og klasse D-områder skal eksponeringstiden (som højst må være på 4 timer) og hyppigheden være baseret på kvalitetsrisikostyringsprincipperne.
- Individuelle nedfaldsplader skal eksponeres i mindre end 4 timer.

- ⁽²⁾ Grænseværdierne for kontaktplader gælder for overfladerne på udstyr, lokaler og beskyttelsesbeklædning i klasse A- og klasse B-områder. Rutinemæssig monitorering af beskyttelsesbeklædning er, afhængigt af områdets funktion, normalt ikke påkrævet for klasse C- og klasse D-områder.

- ⁽³⁾ For klasse A-områder skal enhver vækst udløse en undersøgelse.

Bemærkning 1: De typer monitoreringsmetoder, der er angivet i ovenstående tabel, er eksempler, og der kan anvendes andre metoder, forudsat at disse muliggør tilvejebringelse af oplysninger på tværs af hele den kritiske proces, hvor produktet kan blive kontamineret (f.eks. aseptisk linjeopsætning, aseptisk behandling, påfyldning og frysetørrebelastning).

Bemærkning 2: De anvendte grænseværdier angives i CFU i hele dokumentet. Anvendes der andre/nye teknologier, som giver resultater på anden vis end i CFU, skal fremstilleren videnskabeligt begrunde de anvendte grænseværdier og om muligt korrelere dem til CFU.

VIII.4.8. Mikroorganismer, der påvises i klasse A- og klasse B-områder, skal identificeres på artsniveau, ligesom de pågældende mikroorganismers potentielle indvirkning på produktkvaliteten (for hver involveret batch) samt den overordnede kontrolsituation skal vurderes. Det skal overvejes at foretage identifikation af mikroorganismer, der påvises i klasse C- og klasse D-områder, i det omfang det er relevant, som en del af kontamineringskontrolstrategien (f.eks. ved overskridelse af aktionsgrænser eller alarmniveauer) eller efter isolering af organismer, der kan være en indikation af kontroltab eller forringelse af renhedsniveauet, eller isolering af organismer, der kan være vanskelige at kontrollere, såsom sporedannende mikroorganismer og skimmelsvampe, og med en hyppighed, der er tilstrækkelig til at opretholde aktualiseret viden om den typiske flora i disse områder.

VIII.5. **Aseptisk processimulering (også kaldet mediepåfyldning)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. Den regelmæssige verifikation af effektiviteten af den kontrol, der er indført for aseptisk behandling, skal omfatte aseptisk processimulering med anvendelse af et sterilt næringsmedium og/eller et surrogat for produktet. Næringsmediet og/eller surrogatet skal vælges på grundlag af mediets og/eller surrogatets evne til at imitere fysiske produkttegenskaber, der udgør en risiko for produktets sterilitet under den aseptiske proces. Hvor procestrinnene indirekte vil kunne påvirke levedygtigheden af introduceret mikrobiel kontaminering (f.eks. aseptisk producerede halvfast stoffer, pulvere, faste materialer, mikrokugler, liposomer og andre formuleringer, hvor produktet afkøles, opvarmes eller frysetørres), skal der udvikles alternative procedurer, der repræsenterer aktiviteterne så tro som muligt. Anvendes der surrogatmaterialer, såsom buffere, i dele af den aseptiske processimulering, må surrogatmaterialet ikke hæmme væksten af potentiel kontaminering.

Den aseptiske processimulering er ikke det primære middel til validering af den aseptiske proces eller aspekter af den aseptiske proces. Effektiviteten af den aseptiske proces bestemmes gennem procesudformning og proceskontrol, træning og vurdering af monitoreringsdata.

VIII.5.2. Den aseptiske processimulering skal imitere den rutinemæssige aseptiske fremstillingsproces så tæt som muligt og omfatte alle kritiske fremstillingstrin, idet følgende gælder mere specifikt:

- a) Den aseptiske processimulering skal omfatte vurdering af alle aseptiske processer, der udføres efter steriliserings- og dekontamineringscyklusserne for de materialer, der anvendes i processen, indtil det punkt, hvor beholderen forsegles.
- b) For ikke-filtrerbare formuleringer skal eventuelle yderligere aseptiske trin vurderes.
- c) Hvor aseptisk fremstilling udføres i en inaktiv atmosfære, skal den inaktive gas substitueres med luft i processimuleringen, medmindre hensigten er at udføre anaerob simulering.
- d) For så vidt angår processer, der kræver tilsætning af sterilt pulver, skal der anvendes et passende surrogatmateriale i de samme beholdere som dem, der anvendes i den proces, der vurderes.
- e) Separate simuleringer af individuelle enhedsoperationer (f.eks. processer, der omfatter tørring, blanding, formaling og underopdeling af sterilt pulver) skal undgås. Enhver anvendelse af individuelle simuleringer skal være understøttet af en dokumenteret begrundelse og sikre, at summen af de individuelle simuleringer fortsat dækker hele processen fuldt ud.
- f) Processimuleringsproceduren for frysetørrede produkter skal repræsentere hele den aseptiske proceskæde, herunder påfyldning, transport, lastning, en repræsentativ varighed af opholdstiden i kammeret, tømning og forsegling under nærmere angivne, dokumenterede og begrundede betingelser, som repræsenterer worst case-driftsparametre.

⁽³⁵⁾ I dette bilag forstås ved »aseptisk processimulering« simulering af hele den aseptiske fremstillingsproces med det formål at verificere, om processen er egnet til at sikre sterilitet/forhindre kontaminering under produktionen. Omfattet er alle aktiviteter i forbindelse med rutinemæssig fremstilling, f.eks. montering af udstyr, formulering, påfyldning, frysetørring og forsegling, alt efter hvad der er relevant.

- g) Simuleringen af frysetørningsprocessen skal dække alle aspekter af processen, bortset fra aspekter, der vil kunne påvirke levedygtigheden eller genfindingen af kontaminanter. F.eks. skal stødkogning eller frysning af opløsningen undgås. Bl.a. følgende faktorer skal overvejes i forbindelse med tilrettelæggelsen af den aseptiske processimulering, alt efter hvad der er relevant:
- brug af luft til at bryde vakuum i stedet for nitrogen eller andre procesgasser
 - replikation af maksimumsintervallet mellem sterilisering af frysetørren og dens anvendelse
 - replikation af maksimumstidsrummet mellem filtrering og frysetørring
 - kvantitative aspekter af worst case-situationer, f.eks. lastning af det maksimale antal bakker eller replikering af den længste lastetid, hvor kammeret er åbent ud mod miljøet.
- VIII.5.3. Der skal med den aseptiske processimulering tages hensyn til de aseptiske manipulationer og indgreb, der vides at finde sted under almindelig produktion, og worst case-situationer samt følgende:
- a) Ordinære og korrigerende indgreb, som er repræsentative for den rutinemæssige proces, skal udføres på samme måde og med samme hyppighed som under den rutinemæssige aseptiske proces.
 - b) Medtagelse og hyppigheden af indgreb i den aseptiske processimulering skal være baseret på de vurderede risici for produktets sterilitet.
- VIII.5.4. Den aseptiske processimulering må ikke anvendes til at retfærdiggøre praksis, der indebærer unødvendige kontamineringsrisici.
- VIII.5.5. Følgende elementer er relevante for udviklingen af den aseptiske processimuleringsplan:
- a) Identifikation af worst case-betingelser, der omfatter de relevante variabler, såsom beholderstørrelse og linjehastighed, og deres indvirkning på processen. Resultatet af vurderingen skal begrunde valget af variabler.
 - b) Identifikation af de repræsentative størrelser af beholder/lukning-kombinationer, der skal anvendes til validering. Det kan overvejes at anvende en bracketing- eller matrixmetode til validering af den samme beholder/lukning-konfiguration for forskellige produkter, hvis processens ækvivalens er videnskabeligt begrundet.
 - c) Identifikation af de maksimalt tilladte holdetider for produktet og for det udstyr, der eksponeres under den aseptiske proces.
 - d) Bestemmelse af det påfyldte volumen pr. beholder, idet dette skal være tilstrækkeligt til at sikre, at mediet kommer i kontakt med alle udstyrs- og komponentoverflader, der ville kunne kontaminere produktet direkte. Det anvendte volumen skal også give tilstrækkeligt med headspace til at understøtte potentiel mikrobiel vækst og sikre, at turbiditet kan påvises under inspektion.
 - e) Substitution af enhver inaktiv gas anvendt i den rutinemæssige aseptiske fremstillingsproces med luft, medmindre hensigten er at udføre anaerob simulering. I så fald vil det være hensigtsmæssigt at medtage lejlighedsvis anaerobe simuleringer som en del af den overordnede valideringsstrategi.
 - f) De udvalgte næringsmedier skal muliggøre dyrkning af en udpeget gruppe af referencemikroorganismer som beskrevet i den relevante farmakopé samt tilstrækkeligt repræsentative lokale isolater ⁽³⁶⁾.
 - g) Metoden til påvisning af mikrobiel kontaminering skal være videnskabeligt begrundet med henblik på at sikre, at påvisningen af kontaminering er pålidelig.

⁽³⁶⁾ I dette bilag forstås ved »lokale isolater« tilstrækkeligt repræsentative mikroorganismer på sitet, som hyppigt genfindes ved miljømonitorering i den klassificerede zone/de klassificerede områder, navnlig klasse A- og B-områder, personalemonitorering eller positive sterilitetstestresultater.

- h) Processimuleringens varighed skal være tilstrækkelig til at challengeteste processen, de operatører, der foretager indgrebene, vagtskifter og procesmiljøets egnethed.
 - i) Hvis fremstilleren opererer med forskellige eller udvidede skift, skal den aseptiske processimulering tilrettelægges, så der tages højde for faktorer, der er specifikke for de pågældende skift og kan være forbundet med en risiko for produktets sterilitet, f.eks. det maksimale tidsrum, en operatør må opholde sig i renrummet.
 - j) Simulering af normale aseptiske fremstillingsafbrydelser, hvor processen er i tomgang (f.eks. i forbindelse med holdskifte, genopfyldning af dispenseringsbeholdere, indsættelse af supplerende udstyr).
 - k) Sikring af, at der gennemføres miljømonitorering som fornødent for rutinemæssig produktion og under hele processimuleringen.
 - l) Hvor kampagnefremstilling finder sted, f.eks. ved anvendelse af barriereteknologier eller fremstilling af sterile virksomme stoffer, skal det overvejes at udforme og udføre processimuleringen, så den simulerer de risici, der er forbundet med både starten af og slutningen på den pågældende kampagne, og efterviser, at kampagnens varighed ikke udgør nogen risiko.
 - m) Gennemførelse af en »aseptisk processimulering ved produktions- eller kampagneafslutning« kan anvendes som yderligere sikkerhed. En sådan fremgangsmåde kan dog ikke erstatte rutinemæssig aseptisk processimulering.
- VIII.5.6. For sterile virksomme stoffer skal batchstørrelsen være tilstrækkeligt stor til at kunne betragtes som repræsentativ for rutinemæssig drift, simulere drift under worst case-betingelser og dække alle overflader, der vil kunne komme i kontakt med det sterile produkt. Desuden skal alle simuleringsmaterialer (surrogater eller vækstmedium) underkastes mikrobiel vurdering. Simuleringsmaterialerne skal være af en sådan beskaffenhed, at de sikrer en robust vurdering af den proces, der simuleres, og må ikke kompromittere genfindingen af mikroorganismer.
- VIII.5.7. Der skal udføres aseptisk processimulering som led i den indledende validering, med mindst tre på hinanden følgende tilfredsstillende simuleringstest, som dækker alle arbejds-skift, som den aseptiske proces kan finde sted i. Aseptisk processimulering er også obligatorisk efter enhver væsentlig ændring af driftspraksis, forsyningsfaciliteter/andre faciliteter eller udstyr, der vil kunne påvirke sterilitetssikringen af produktet (f.eks. ændring af HVAC-systemet, udstyret, procesændringer, antallet af skift eller antallet af medarbejdere eller efter nedlukning af en vigtig facilitet). En aseptisk processimulering (regelmæssig genvalidering) skal normalt gentages to gange om året (ca. hver sjette måned) for hver aseptisk proces, hver påfyldningslinje og hvert skift. Alle operatører skal deltage i mindst én vellykket aseptisk processimulering om året. Det skal overvejes at udføre aseptisk processimulering efter den sidste batch før nedlukning, før lange perioder med inaktivitet eller før dekommissionering (dvs. endegyldig udtagning fra fremstillingsprocessen) eller flytning af en linje.
- VIII.5.8. Hvor der finder manuelle processer sted (f.eks. aseptisk sammensætning eller påfyldning), skal hver type beholder, beholderlukning og udstyrsrække underkastes en indledende validering, hvor hver enkelt operatør deltager i mindst 3 på hinanden følgende vellykkede aseptiske processimuleringer, og genvalideres med én aseptisk processimulering ca. hver 6. måned for hver operatør. Batchstørrelsen i den aseptiske processimulering skal svare til den, der anvendes i den rutinemæssige aseptiske fremstillingsproces.
- VIII.5.9. Antallet af enheder, der forarbejdes (fyldes) ved aseptisk processimulering, skal være tilstrækkeligt til at sikre en effektiv simulering af alle de aktiviteter, der er repræsentative for den aseptiske fremstillingsproces. Antallet af enheder, der skal fyldes, skal være begrundet som en del af kontamineringskontrolstrategien. Der vil typisk skulle fyldes mindst 5 000-10 000 enheder. For så vidt angår små batcher (f.eks. på under 5 000 enheder) skal antallet af beholdere til aseptisk processimulering som minimum svare til størrelsen af produktionsbatchen.

- VIII.5.10. Fyldte aseptiske processimuleringsenheder skal rystes, slynges eller vendes på hovedet inden inkubation for at sikre, at mediet kommer i kontakt med alle indvendige overflader i beholderen. Alle integrerede enheder fra den aseptiske processimulering skal inkuberes og vurderes, herunder enheder med fejl uden kritisk indvirkning på beholderens integritet (f.eks. enheder med kosmetiske fejl) eller enheder, der har været genstand for ikke-destruktiv in process-kontrol.

Såfremt enheder kasseres under processimuleringen og ikke inkuberes, skal de pågældende enheder være sammenlignelige med de enheder, der kasseres under rutinemæssig påfyldning, og enheder skal kun kasseres, hvis det i standarddriftsprocedurene for produktionen er specificeret, at enheder skal fjernes under de pågældende omstændigheder (dvs. indgrebstype, linjeplacering, specifikt antal fjernede enheder). Der må under ingen omstændigheder fjernes flere enheder under et mediepåfyldningsindgreb end under et produktionsgennemløb. Eksempler kunne være enheder, der skal kasseres under rutinemæssig produktion efter opsætningsprocessen eller efter en bestemt type indgreb.

- VIII.5.11. Hvis der i fremstillingsprocessen indgår materialer, der kommer i kontakt med produktets overflade, men som efterfølgende kasseres (f.eks. midler til skylning), skal det kasserede materiale simuleres med næringsmedier og inkuberes som led i den aseptiske processimulering, medmindre det klart kan eftervises, at kasseringsprocessen ikke påvirker produktets sterilitet.

- VIII.5.12. Fyldte aseptiske processimuleringsenheder skal inkuberes i en gennemsigtig beholder med henblik på at sikre, at mikrobiel vækst kan påvises visuelt. Ikke-gennemsigtige produktbeholdere (f.eks. beholdere af ravfarvet glas eller uigennemsigtig plast) kan erstattes af gennemsigtige beholdere med identisk konfiguration med henblik på at lette påvisning af kontaminering. Er erstatning med en gennemsigtig beholder med identisk konfiguration ikke en mulighed, skal der udvikles og valideres en egnet metode til påvisning af mikrobiel vækst. Mikroorganismer isoleret fra kontaminerende enheder skal så vidt muligt identificeres på artsniveau med henblik på at gøre det lettere at identificere den sandsynlige kilde til kontaminanten.

- VIII.5.13. Fyldte aseptiske processimuleringsenheder skal inkuberes uden unødigt forsinkelse med henblik på at opnå den bedst mulige genfindning af potentiel kontaminering. Valget af inkubationsbetingelser og -varighed skal være videnskabeligt begrundet og valideret med henblik på at sikre det fornødne følsomhedsniveau for påvisning af mikrobiel kontaminering.

- VIII.5.14. Efter endt inkubation skal fyldte aseptiske processimuleringsenheder inspiceres af personale, der er behørigt uddannet og kvalificeret til at påvise mikrobiologisk kontaminering. Denne inspektion skal udføres under forhold, der gør det lettere at identificere mikrobiel kontaminering. Prøver af de fyldte enheder skal desuden underkastes positiv kontrol-testning ved podning med en passende vifte af referenceorganismer og tilstrækkeligt repræsentative lokale isolater.

- VIII.5.15. Målet er nul vækst. Enhver kontamineret enhed skal betragtes som en fejlslagen aseptisk processimulering, og der skal træffes følgende foranstaltninger:

- a) Der skal gennemføres en undersøgelse til klarlægning af den eller de mest sandsynlige tilgrundliggende årsager.
- b) Der skal fastlægges og træffes passende korrigerende foranstaltninger.
- c) Der skal udføres et tilstrækkeligt antal vellykkede, på hinanden følgende aseptiske processimuleringer (normalt mindst 3) til eftervisning af, at processen er tilbage til kontroltilstand.
- d) Der skal straks foretages en gennemgang af alle relevante fortegnelser vedrørende aseptisk produktion siden den sidste vellykkede aseptiske processimulering. Resultatet af gennemgangen skal omfatte en risikovurdering af de potentielle mangler ved batcher, der er fremstillet siden den sidste vellykkede aseptiske processimulering. Undersøgelsen skal tillige omfatte alle andre batcher, der ikke er frigivet til markedet. Enhver beslutning om deres frigivelsesstatus skal træffes under hensyntagen til resultatet af undersøgelsen.
- e) Alle produkter, der er fremstillet på en linje efter et processimuleringssvigt, skal holdes i karantæne, indtil processimuleringssvigtet er blevet afhjulpet på tilfredsstillende vis.

- f) Hvis undersøgelsen af den tilgrundliggende årsag giver formodning om, at svigtet kunne tilskrives operatøraktiviteter, skal der træffes foranstaltninger til at begrænse den pågældende operators aktiviteter, indtil vedkommende er blevet omskølet og rekvalificeret.
 - g) Produktionen må først genoptages efter afsluttet, vellykket genvalidering.
- VIII.5.16. Alle aseptiske processimuleringsgennemløb skal være fuldt dokumenteret og omfatte reconciliering af de forarbejdede enheder (f.eks. enheder, der er fyldt, inkuberet/ikke inkuberet). Dokumentation skal indeholde en begrundelse for fyldte og for ikke-inkuberede enheder. Alle indgreb, der foretages under den aseptiske processimulering, skal registreres, med angivelse af bl.a. start- og sluttidspunktet for hvert enkelt indgreb og den eller de involverede personer. Alle mikrobielle monitoreringsdata samt andre testdata skal registreres i batchfortegnelsen for den aseptiske processimulering.
- VIII.5.17. Et aseptisk processimuleringsgennemløb må kun afbrydes under omstændigheder, hvor skriftlige procedurer foreskriver den samme behandling for kommercielle batcher. I sådanne tilfælde skal der gennemføres og dokumenteres en undersøgelse.
- VIII.5.18. Valideringen af den aseptiske proces skal gentages, hvis den pågældende aseptiske proces ikke har været anvendt i længere tid, hvis der sker en ændring i processen, udstyret, procedurerne eller miljøet, der potentielt vil kunne påvirke den aseptiske proces, eller hvis der tilføjes nye produktbeholdere eller beholder/lukningskombinationer.

AFSNIT IX

KVALITETSKONTROL

- IX.1. Der skal være personale til rådighed med den fornødne træning og erfaring inden for mikrobiologi og sterilitetssikring og viden om processerne til at kunne understøtte udformningen af fremstillingsaktiviteterne, miljømonitoreringsordningen og enhver undersøgelse til vurdering af mikrobiologisk forbundne hændelser med indvirkning på sikkerheden ved det sterile produkt.
- IX.2. Specifikationerne for råvarer, komponenter og produkter skal omfatte krav til grænseværdier for mikrobielle stoffer, partikler og endotoksiner/pyrogener, når det anses for nødvendigt under hensyntagen til monitoreringsdata og den overordnede kontamineringskontrolstrategi.
- IX.3. Der skal udføres en analyse (assay) af den mikrobielle belastning af hver enkelt batch for både aseptisk påfyldte produkter og terminalsteriliserede produkter, og resultaterne skal tages i betragtning som en del af den endelige batchgennemgang. Grænseværdierne for den mikrobielle belastning umiddelbart før det sidste sterilfilter eller terminalsteriliseringsprocessen skal fastsættes under hensyntagen til effektiviteten af den anvendte metode. Prøverne skal udtages, så de er repræsentative for worst case-scenariet (f.eks. ved udløbet af holdetiden). Hvis der er fastsat parametre for overkillsterilisering ⁽³⁷⁾ for terminalsteriliserede produkter, skal den mikrobielle belastning monitoreres med passende, på forhånd fastsatte intervaller.
- IX.4. For produkter, der er godkendt til parametrisk frigivelse, skal der udvikles et understøttende program for præsteriliseringsmonitorering af den mikrobielle belastning for det påfyldte produkt, inden steriliseringscyklussen indledes, ligesom der skal udføres en analyse (assay) af den mikrobielle belastning for hver batch. Prøveudtagningsstederne for fyldte enheder før sterilisering skal være baseret på et worst case-scenario og være repræsentative for batchen. Alle organismer, der findes under testningen af den mikrobielle belastning, skal identificeres, og deres indvirkning på effektiviteten af steriliseringsprocessen bestemmes. Indholdet af endotoksiner/pyrogener skal også monitoreres, i det omfang det er relevant.
- IX.5. Den sterilitetstest, færdigvaren underkastes, skal være valideret for det pågældende produkt. Denne test er blot den sidste af en række kritiske kontrolforanstaltninger, som skal sikre steriliteten, og den må ikke anvendes til at sikre steriliteten for et produkt, der ikke overholder de relevante design-, procedure- eller valideringsparametre.

⁽³⁷⁾ I dette bilag forstås ved »overkillsterilisering« en proces, der sikrer en reduktion af mikroorganismer på som minimum 12 log₁₀ med en minimums-D-værdi på 1 minut.

- IX.6. Sterilitetstesten skal udføres under aseptiske betingelser. Desuden skal de prøver, der udtages til sterilitetstestning, være repræsentative for hele batchen, idet de dog især skal omfatte prøver udtaget fra dele af batchen, for hvilke kontamineringsrisikoen anses for at være størst, idet bl.a. følgende gælder:
- For aseptisk påfyldte produkter skal prøverne inkludere beholdere fyldt i starten af og ved slutningen på batchen. Udtagning af yderligere prøver skal overvejes på grundlag af risiko (f.eks. efter kritiske indgreb).
 - For produkter, der er blevet varmesteriliseret i deres endelige beholder, skal de udtagne prøver være repræsentative for worst case-stederne (f.eks. den del af den enkelte last, der potentielt er koldest eller længst om at blive opvarmet).
 - For produkter, der er blevet frysetørret, skal der udtages prøver fra forskellige frysetørningslaster.
- Bemærk:* Hvis fremstillingsprocessen resulterer i delbatcher (f.eks. for terminalsteriliserede produkter), skal der udtages prøver fra hver delbatch og udføres en sterilitetstest for hver delbatch. Det skal, i det omfang det er relevant, overvejes at underkaste delbatcherne særskilt testning som den, der anvendes til færdigvaren.
- IX.7. Hvis det ikke er muligt at få resultatet af sterilitetstesten inden frigivelse, fordi produktets holdbarhed er for kort, skal yderligere proceskontrol og monitorering og/eller alternative testmetoder gennemført for at afbøde de identificerede risici være videnskabeligt begrundet og dokumenteret.
- IX.8. Den proces (f.eks. desinfektion med forstøvet hydrogenperoxid eller ultraviolet lys), der anvendes til at dekontaminere de udvendige overflader på sterilitetsprøverne forud for testning, må ikke indvirke negativt på testmetodens følsomhed eller prøvens pålidelighed.
- IX.9. Medier anvendt til testning af produkter skal kvalitetskontroltestes i overensstemmelse med farmakopéen før brug. Medier anvendt til miljømonitorering og aseptisk processimulering skal testes for vækstfremme før brug, under anvendelse af en videnskabeligt begrundet og udpeget gruppe af referencemikroorganismer og inkluderende tilstrækkeligt repræsentative lokale isolater. Kvalitetskontroltestningen af det anvendte medium skal normalt udføres af slutbrugeren. Beroen på outsourcet testning eller leverandørers testning af medier skal begrundes, og der skal tages behørigt hensyn til transport- og forsendelsesbetingelser.
- IX.10. Miljømonitoreringsdata og tendensdata genereret for klassificerede områder skal gennemgås som led i certificeringen/frigivelsen af den pågældende produktbatch. Der skal være fastlagt en skriftlig procedure, som beskriver de foranstaltninger, der skal træffes, hvis der observeres data fra miljømonitoreringen, som er *Out of Trend* eller overskrider de fastsatte grænser. For produkter med kort holdbarhed, for hvilke der ikke foreligger miljødata for fremstillingstidspunktet, skal de senest tilgængelige data gennemgås. Det kan desuden overvejes at anvende hurtige/alternative metoder.
- IX.11. Hvis der anvendes hurtige og automatiserede mikrobielle metoder i fremstillingsprocessen, skal disse metoder være valideret for det/den eller de pågældende produkter eller processer.
-

BILAG II

BIOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE PRODUKTER

I. ANVENDELSESOMRÅDE

- I.1. De supplerende krav i dette bilag finder anvendelse på fremstilling, kontrol og testning af biologiske og immunologiske veterinærlægemidler, bortset fra inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der fremstilles af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendes til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse.

I hele bilaget skal henvisninger til »biologiske veterinærlægemidler« eller »biologiske lægemidler« forstås som inkluderende immunologiske lægemidler.

- I.2. Antibiotika betragtes generelt ikke som biologiske lægemidler. Fremstillere rådes dog til at følge kravene i dette bilag med hensyn til de i dette dokument beskrevne fremstillingsprocedurer, som anvendes ved fremstilling af sådanne veterinærlægemidler.

- I.3. Tabel 1 illustrerer, hvilke fremstillingsaktiviteter der generelt er omfattet af dette bilags anvendelsesområde.

Tabel 1

Materialetype og -kilde	Eksempler på produkter	Fremstillingstrin, der er omfattet af dette bilag (angivet med gråt) Kravene til god fremstillingspraksis øges fra de første trin (f.eks. indsamling) til de endelige fremstillingstrin (formulering, påfyldning). På tidlige fremstillingstrin skal som minimum principperne for god fremstillingspraksis overholdes.			
		Indsamling af materiale ⁽¹⁾	Blanding og/eller indledende forarbejdning	Isolering og oprensning	Formulering, påfyldning
Menneskelig kilde	Urinafledte enzymer, hormoner				
Animalske eller vegetabiliske kilder (ikke genmodificerede/-redigerede)	Hepariner, insulin, enzymer, proteiner, allergeneks-trakt, immunsera	Indsamling af vegetabilisk eller animalsk materiale ⁽²⁾	Opskæring, blanding og/eller indledende forarbejdning	Isolering og oprensning	Formulering, påfyldning
Virus eller bakterier/fermentering/cellekultur osv.	Virale eller bakterielle vacciner; enzymer, proteiner	Etablering og vedligeholdelse af MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Cellekultur og/eller fermentering	Inaktivering (hvis relevant), isolering og oprensning	Formulering, påfyldning
Bioteknologi — fermentering/cellekultur	Rekombinante produkter, monoclonale antistoffer, allergener, vacciner	Etablering og vedligeholdelse af MCB/WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Cellekultur og/eller fermentering	Isolering, oprensning, modifikation	Formulering, påfyldning
Animalske kilder (genmodificerede/-redigerede)	Rekombinante proteiner	Master-/working-bank (genmodificeret/-redigeret)	Indsamling, opskæring, blanding og/eller indledende forarbejdning	Isolering, oprensning, modifikation	Formulering, påfyldning

Materialetype og -kilde	Eksempler på produkter	Fremstillingstrin, der er omfattet af dette bilag (angivet med gråt) Kravene til god fremstillingspraksis øges fra de første trin (f.eks. indsamling) til de endelige fremstillingstrin (formulering, påfyldning). På tidlige fremstillingstrin skal som minimum principperne for god fremstillingspraksis overholdes.			
Vegetabiliske kilder: (genmodificerede/-redigerede)	Rekombinante proteiner, vacciner, allergener	Master-/working-bank (genmodificeret/-redigeret)	Dyrkning, høst ⁽¹⁾	Indledende ekstraktion, isolering, oprensning, modifikation	Formulering, påfyldning

⁽¹⁾ Principperne for god fremstillingspraksis skal overholdes.

⁽²⁾ I afsnit IV er det beskrevet, i hvilket omfang principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse.

⁽³⁾ I afsnit VI er det beskrevet, i hvilket omfang principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse.

⁽⁴⁾ I afsnit VI er det beskrevet, i hvilket omfang principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse. Vedligeholdelse af working-cellebanker forventes at finde sted i et miljø, hvor der anvendes god fremstillingspraksis.

⁽⁵⁾ Standarderne for god landbrugs- og indsamlingspraksis for udgangsmateriale fra droger finder anvendelse.

- I.4. I tilfælde, hvor der finder en kontinuerlig proces sted fra oprindelse eller isolering af det virksomme stof fra en biologisk kilde til fremstillingen af færdigvaren (f.eks. veterinærlægemidler bestående af celler, virusbaserede vacciner eller fager), finder kravene i denne forordning anvendelse på hele fremstillingsprocessen;

II. PERSONALE

- II.1. Personale (herunder personale, der beskæftiger sig med rengøring og vedligeholdelse), som er beskæftiget i områder, hvor der fremstilles og testes biologiske produkter, skal gennemgå grundlæggende træning, som skal genopfriskes løbende som relevant for de produkter, der fremstilles, og deres respektive opgaver, herunder foranstaltninger til beskyttelse af produktet, personale og miljøet, samt — i det omfang det er relevant — træning inden for mikrobiologi.
- II.2. Personalet skal beskyttes mod risikoen for infektion med de biologiske agenser, der anvendes i fremstillingsprocessen. Hvis der er tale om biologiske agenser, der vides at fremkalde sygdom hos mennesker, skal der træffes passende foranstaltninger til at forhindre infektion af personale, der arbejder med den pågældende agens eller med forsøgsdyr. Der skal tilbydes relevant vaccination og sundhedsmonitorering som fornødent under hensyntagen til det fremstillede produkts specifikke karakteristika (f.eks. BCG-vaccine ⁽¹⁾, rabies, Brucella, Leptospira, tuberkulinprodukter) og personalets opgaver.
- II.3. Når en helbredstilstand, der vil kunne indvirke negativt på produktets kvalitet, oplyses af det berørte personale eller på anden måde bliver åbenlys, skal det pågældende personale forment adgang til produktions- eller kontrolområdet.
- II.4. Hvor det er nødvendigt for at minimere sandsynligheden for krydskontaminering, skal der på grundlag af kvalitetsrisikostyringsprincipperne opereres med begrænsninger for, hvordan de forskellige kategorier af personale (herunder kvalitetskontrol-, vedligeholdelses- og rengøringspersonale) kan bevæge sig omkring ⁽²⁾. Personale må generelt ikke bevæge sig fra områder, hvor der forekommer eksponering for levende mikroorganismer, genmodificerede/-redigerede organismer, toksiner eller dyr, til områder, hvor der håndteres andre produkter eller andre organismer. Kan sådanne bevægelser ikke undgås, skal der anvendes passende kontamineringskontrolforanstaltninger, som står i et rimeligt forhold til risiciene.

⁽¹⁾ Bacillus Calmette-Guérin-vaccine (BCG-vaccinen).

⁽²⁾ Personale, der kommer ind i et indesluttet område, hvor der ikke er blevet håndteret organismer i åbne kredsløb inden for de seneste 12 timer, anses ikke for at være i risiko for kontaminering, medmindre den pågældende organisme er en biologisk agens, for hvilken det gælder, at den sygdom, den kan fremkalde, ikke findes i det pågældende land eller geografiske område, eller at sygdommen er genstand for profylaktiske foranstaltninger eller et udryddelsesprogram i det pågældende land eller geografiske område.

- II.5. Der skal anvendes passende foranstaltninger til at forhindre, at personale kommer til at fungere som bærere og bringer biologiske agenser ud af fremstillingsanlægget. Afhængigt af, hvilken type biologisk agens der er tale om, vil disse foranstaltninger kunne omfatte fuldstændig omklædning og obligatorisk brusebad for personalet, inden produktionsområdet forlades.

III. LOKALER OG Udstyr

III.1. Lokaler

- III.1.1. Lokaler skal være udformet på en sådan måde, at risici for produktet og for miljøet holdes under kontrol. Dette kan opnås med brug af indesluttede områder, rene eller kontrollerede områder. Især følgende gælder:

- a) Levende biologiske agenser, der er højpatoogene, skal håndteres (i forbindelse med kvalitetskontrolaktiviteter, forskning og diagnosticering osv.) i indesluttede områder. Indeslutningsniveauet skal være passende i forhold til agensens patogenicitet.
- b) Med forbehold af de indeslutningsforanstaltninger, der kan være nødvendige for visse biologiske organismer, jf. litra a), kan produktion af biologiske agenser normalt finde sted i kontrollerede områder, forudsat at den foregår i fuldstændig lukket og steriliseret udstyr, og at alle relevante samlinger udføres i overensstemmelse med kravene i bilag I.
- c) Inaktiverede biologiske agenser skal håndteres i rene områder. Håndtering af ikke-inficerede celler isoleret fra flercellede organismer og, hvor det er relevant, filtersteriliserede medier skal ligeledes ske i rene områder.
- d) Aktiviteter i åbne kredsløb, som involverer produkter eller komponenter, der ikke efterfølgende steriliseres, skal udføres i overensstemmelse med kravene i bilag I som relevant.
- e) Der må inden for et givet område på ethvert givet tidspunkt kun håndteres én biologisk agens; dette gælder dog ikke blanding og efterfølgende påfyldning (eller når der anvendes lukkede systemer).
- f) Produktionsaktiviteter såsom opretholdelse af celler, tilberedning af medier, dyrkning af virus osv., som er forbundet med en sandsynlighed for kontaminering, skal udføres i særskilte områder, medmindre det er muligt at træffe de fornødne organisatoriske og tekniske foranstaltninger til at forhindre kontaminering.
- g) Produktionsområder, hvor der håndteres biologiske agenser, der er særligt modstandsdygtige over for desinfektion (f.eks. sporedannende bakterier), skal være placeret adskilt og udelukkende anvendes til dette formål, indtil de biologiske agenser er inaktiveret, medmindre det er muligt at træffe de fornødne organisatoriske og tekniske foranstaltninger til at forhindre kontaminering.

- III.1.2. Som led i kontamineringskontrolstrategien skal graden af miljøkontrol af partikelkontaminering og mikrobiel kontaminering af produktionslokalerne være tilpasset til det virksomme stof, mellemproduktet eller færdigvaren samt produktionstrinnet – under hensyntagen til det potentielle kontamineringsniveau for udgangsmaterialerne og risiciene for produktet. Miljømonitoreringsprogrammet skal, i det omfang det er relevant i henhold til kvalitetsrisikostyringsprincipperne, suppleres med metoder til påvisning af forekomst af bestemte mikroorganismer (værtsorganisme, gær, skimmelsvampe, anaerobes osv.).

- III.1.3. Fremstillings- og lagerfaciliteter, processer og miljøklassifikationer skal være udformet/fastlagt med henblik på at forhindre udefrakommende kontaminering af produkterne. Hvor der udføres ikke-lukkede processer, og produktet derfor eksponeres for det umiddelbart omgivende rummiljø (f.eks. i forbindelse med tilsætning af supplement, medier, buffere og gasser), skal der opereres med passende kontrolforanstaltninger, herunder teknisk kontrol og miljøkontrol. Der skal opereres med de relevante aspekter som omhandlet i bilag I, herunder aspekter vedrørende de miljøklasser, der kræves, og den dermed forbundne kontrol.

- III.1.4. Ventilationsanlæg skal, for at sikre den fornødne indeslutning, hvor det er relevant, være udformet og konstrueret samt vedligeholdes med henblik på at minimere risikoen for krydskontaminering mellem forskellige fremstillingsområder, idet det vil kunne være nødvendigt kun at lade et anlæg betjene et enkelt område. Det skal, baseret på kvalitetsrisikostyringsprincipperne, overvejes at anvende »single pass«-luftgennemløbssystemer.

- III.1.5. Forarbejdning af sterile produkter skal finde sted i områder med overtryk; dog kan undertryk i bestemte områder, hvor patogener eksponeres, accepteres i indeslutningsøjemed. Hvor der gøres brug af undertryksområder eller sikkerhedsskabe til aseptisk behandling af materialer, hvortil der knytter sig særlige risici (f.eks. patogener), skal de være omgivet af en ren zone med overtryk i en passende klasse. Trykkaskaderne skal være klart defineret og monitoreres kontinuerligt under anvendelse af passende alarmindstillinger.
- III.1.6. Åndefiltre skal være hydrofobe og skal være valideret til deres forventede levetid med integritetstestning med passende mellemrum baseret på passende kvalitetsrisikostyringsprincipper.
- III.1.7. I det omfang det er nødvendigt for at imødegå kontamineringsrisici, skal faciliteter til passage af udstyr samt omklædningsrum være forsynet med en interlockmekanisme eller et andet passende system, der forhindrer åbning af mere end én dør ad gangen. Omklædningsrum skal forsynes med luft filtreret efter samme standard som for arbejdsområdet og skal have et luftudsugningssystem, der sikrer en passende luftcirkulation, som er uafhængig af arbejdsområdets. Faciliteter til passage af udstyr skal normalt være ventileret på tilsvarende vis, idet faciliteter uden ventilation eller faciliteter, der udelukkende forsynes med indblæsningsluft, dog kan være acceptable.
- III.1.8. Afløbssystemer skal være udformet på en sådan måde, at flydende affaldsstoffer effektivt kan neutraliseres eller dekontamineres, så risikoen for krydskontaminering minimeres. Lokale regulativer skal følges med henblik på at minimere risikoen for kontaminering af det omgivende miljø i overensstemmelse med den risiko, der knytter sig til biofarlige affaldsmaterialer.

Indeslutning

- III.1.9. Indeslutningslokaler skal være udformet, så de let kan desinficeres, og skal have følgende karakteristika/egenskaber:
- Ingen direkte afblæsning til det omgivende miljø.
 - Undertryksluftventilation: Luften skal udsuges gennem HEPA-filtre og må ikke recirkuleres, medmindre den recirkuleres til det samme område, idet det i så fald er en betingelse, at der anvendes yderligere HEPA-filtrering (normalt ville denne betingelse opfyldes ved at lade den recirkulerede luft passere gennem de almindelige HEPA-forsyningsfiltre, som området er forsynet med). Genanvendelse af luft på tværs af områder er kun acceptabel, hvis luften passerer gennem to HEPA-udsugningsfiltre, hvor integriteten af det første monitoreres kontinuerligt, og der opereres med passende foranstaltninger til sikker udledning af afgangsluften, i tilfælde af at dette filter skulle svigte.
Hvor der gøres brug af undertryksområder til indeslutningsformål i forbindelse med aseptisk behandling af materialer, hvortil der knytter sig særlige risici, skal de anvendes i kombination med en ren zone med overtryk i en passende klasse (trykboble eller undertrykssluse). Trykkaskaderne skal være klart defineret og monitoreres kontinuerligt under anvendelse af passende alarmindstillinger.
 - Som en undtagelse fra litra b) skal luften fra fremstillingsområder, hvor der håndteres eksotiske organismer ⁽³⁾, udledes gennem to sæt serieforbundne HEPA-filtre, og luften fra produktionsområder må ikke recirkuleres.
 - Der skal opereres med et system til indsamling og desinfektion af flydende affaldsstoffer, herunder kontamineret kondensat fra sterilisatorer, biogeneratorer osv. Desuden skal fast affald, herunder dyrekroppe, desinficeres, steriliseres eller forbrændes. Kontaminerede filtre skal fjernes under anvendelse af en sikker metode.
 - Omkledekningsrum skal være udformet og anvendes som sluser og skal om nødvendigt være udstyret med vaske- og brusefaciliteter. Lufttryksforskellene skal sikre, at der ikke strømmer luft mellem arbejdsområdet og det omgivende miljø, og at der ikke er nogen risiko for kontaminering af den yderbeklædning, der bæres uden for området.

⁽³⁾ I dette bilag forstås ved »eksotisk organisme« en biologisk agens, for hvilken det gælder, at den sygdom, den kan fremkalde, ikke findes i et bestemt land eller geografisk område, eller at sygdommen er genstand for profylaktiske foranstaltninger eller et udryddelsesprogram i det pågældende land eller geografiske område.

- f) Der skal forefindes et slusesystem til passage af udstyr, som skal være konstrueret på en sådan måde, at der ikke strømmer kontamineret luft mellem arbejdsområdet og det ydre miljø, og der ikke er nogen risiko for kontaminering af udstyret i slusen. Slusen skal være af en passende størrelse med henblik på at sikre effektiv overfladedekontaminering af de materialer, der passerer gennem den. Det skal overvejes at lade interlock-systemet på døre være forsynet med en tidsindstillingsanordning, der sikrer den fornødne tid til en effektiv dekontamineringsproces.
- g) Hvor det er relevant, skal der anvendes en dobbeltdørs autoklave (som barriere) til sikker bortskaffelse af affald og indførsel af sterile genstande.

III.1.10. De foranstaltninger og procedurer, der gennemføres vedrørende indeslutning af hensyn til sikkerheden for operatører og miljøet, må ikke være i strid med dem, der er nødvendige for at sikre produktkvaliteten.

Multiproduktfaciliteter

III.1.11. Fremstilling af biologiske lægemidler i en multiproduktfacilitet kan accepteres, hvis der træffes passende foranstaltninger til at forhindre krydskontaminering, f.eks.:

- foranstaltninger til at forhindre krydskontaminering til ikke-relaterede områder eller ikke-relateret udstyr (f.eks. anvendelse af engangskomponenter og tekniske foranstaltninger såsom lukkede systemer)
- anvendelse af validerede rengørings- og dekontamineringsprocedurer inden efterfølgende fremstilling af andre produkter, hvilket også omfatter varme-, ventilations- og klimaanlæg (HVAC-systemer)
- miljømonitorering i tilstødende områder — under fremstillingen og efter endt rengøring og dekontaminering — specifikt for den mikroorganisme, der fremstilles. Der skal tages behørigt hensyn til risici opstået som følge af anvendelse af bestemte typer monitoreringsudstyr (f.eks. udstyr til monitorering af luftbårne partikler) i områder, hvor der håndteres levende og/eller sporedannende organismer
- kontrol med flytning/fjernelse af produkter, udstyr, hjælpeudstyr (f.eks. udstyr til kalibrering og validering) og engangsartikler med henblik på at forhindre kontaminering af andre områder, andre produkter eller andre produktfaser (f.eks. kontaminering af inaktiverede eller afgiftede produkter med ikke-inaktiverede produkter)
- kampagnebaseret fremstilling.

Hvis produktionen omfatter fremstilling af flere små batcher ud fra forskellige udgangsmaterialer, skal faktorer såsom donorernes sundhedsstatus og risikoen for tab af hele produktet tages i betragtning, når det overvejes at acceptere parallelle/samtidigt udførte arbejdsprocesser.

III.1.12. For så vidt angår de afsluttende processer (formulering, påfyldning og pakning) skal der i vurderingen af, hvorvidt der er behov for dedikerede faciliteter, også tages hensyn til det pågældende biologiske produkts specifikke karakteristika samt karakteristikaene ved andre produkter, herunder eventuelle ikke-biologiske produkter, der håndteres i den samme facilitet.

Andre kontrolforanstaltninger for de afsluttende processer kunne være f.eks. behov for specifikke tilsætningssekvenser, blandingshastigheder, tids- og temperaturkontrol, grænseværdier for eksponering for lys samt inddæmnings- og rengøringsprocedurer i tilfælde af udslip.

III.2. Udstyr

III.2.1. Udstyr, der anvendes i forbindelse med håndtering af levende organismer og celler, herunder prøveudtagningsudstyr, skal være egnet til at forhindre kontaminering under processen, lette dekontaminering og sterilisering (hvis det er relevant) og forhindre forveksling/sammenblanding af forskellige organismer eller produkter.

Der skal lægges særlig vægt på kontrolforanstaltninger, der har til formål at forhindre krydskontaminering fra dele af udstyr, der ikke er fastmonteret, såsom rør, ventiler og filtre (f.eks. passende identifikation af deres funktion).

- III.2.2. Udstyr, der anvendes til opbevaring af biologiske agenser eller produkter, skal være egnet og anvendes med henblik på at forhindre forveksling/sammenblanding. Alle opbevarede genstande skal være mærket klart og entydigt og skal opbevares i lækagesikre beholdere.
- III.2.3. Udstyr skal, i det omfang det er relevant, være forsynet med registrerings- og/eller alarmsystemer (f.eks. udstyr, der kræver temperaturstyring). Der skal opereres med et system til forebyggende vedligeholdelse kombineret med tendensanalyser af de registrerede data med henblik på at undgå nedbrud.
- III.2.4. Lukkeudstyr, der anvendes til primær indeslutning, skal være udformet – og med jævne mellemrum testes – med henblik på at forhindre udslip af biologiske agenser til det umiddelbart omgivende arbejdsmiljø. Gasindtag og -udtag skal beskyttes, så der sikres en tilfredsstillende indeslutning, f.eks. ved hjælp af hydrofobe steriliseringsfiltre. Indførsel eller fjernelse af materiale skal ske ved hjælp af et steriliserbart, lukket system eller eventuelt i en passende laminar luftstrøm.
- III.2.5. Udstyr skal som fornødent steriliseres korrekt efter en valideret metode. Udstyr, der anvendes til oprensning, adskillelse eller opkoncentrering, skal som minimum steriliseres eller desinficeres mellem hver anvendelse til forskellige produkter. Steriliseringsmetodernes indvirkning på udstyrets effektivitet og valideringsstatus skal undersøges med henblik på at bestemme udstyrets levetid.
- III.2.6. Der skal anvendes »rengøring på stedet«⁽⁴⁾- og »damp på stedet«⁽⁵⁾ (»sterilisering på stedet«)-systemer, i det omfang det er relevant. Ventiler på fermenteringsbeholdere skal være fuldt dampsteriliserbare.
- III.2.7. Lastning af frysetørre kræver et egnet rent/indesluttet område. Ved tømning af frysetørre kontamineres det umiddelbart omgivende miljø. Ved anvendelse af enkeltdørs frysetørre skal renrummet derfor dekontamineres, inden en yderligere fremstillingsbatch føres ind i området, medmindre denne batch indeholder de(n) samme organisme(r). Dobbeldørs frysetørre skal steriliseres efter hver enkelt cyklus, medmindre de åbnes i et rent område. Frysetørre skal steriliseres i overensstemmelse med bilag I. I tilfælde af kampagnefremstilling skal de som minimum steriliseres efter hver kampagne.

IV. Dyr

Brug af dyr eller animalske materialer til fremstilling af veterinærlægemidler er underlagt særlige, supplerende krav:

- Biologiske stoffer og produkter skal være i overensstemmelse med den seneste udgave af »Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler«.
- Der skal i specifikationerne for materialer af animalsk oprindelse tages hensyn til aspekter såsom dyrenes alder, vægt og sundhedsstatus, alt efter hvad der er relevant, ligesom de skal være i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen.
- De relevante farmakopékra, herunder behovet for specifikke test på bestemte trin, skal være opfyldt som relevant.
- Der skal opereres med et sundhedsprogram med henblik på monitorering af fremmede agenser, der giver anledning til bekymring (zoonotiske sygdomme, sygdomme hos donordyr). Der skal indhentes specialistrådgivning i forbindelse med udarbejdelsen af programmet. Der skal i forbindelse med vurderingen af risiko- og afbødningsfaktorer især tages hensyn til rapporter fra pålidelige kilder om national sygdomsprævalens. Sådanne kilder inkluderer Verdensorganisationen for Dyresundhed (WOAH)⁽⁶⁾ og oplysninger om sundhedsmonitorerings- og kontrolprogrammer på nationalt og lokalt plan.

⁽⁴⁾ I dette bilag forstås ved »rengøring på stedet« en metode — normalt automatiseret — til rengøring af de indvendige overflader i udstyr, rørsystemer, beholdere og tilhørende fittings, uden at de skilles ad.

⁽⁵⁾ I dette bilag forstås ved »damp på stedet« en metode — normalt automatiseret — til sterilisering af de indvendige overflader i udstyr, rørsystemer, beholdere og tilhørende fittings ved hjælp af damp, uden at udstyret skilles ad.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Helbredsproblemer hos kilde-/donordyr skal undersøges for så vidt angår deres egnethed samt egnetheden hos dyr, de er kommet i kontakt med, til fortsat anvendelse (i fremstillingsprocessen, som kilde til udgangsmaterialer og råvarer, i kvalitetskontrol og i sikkerhedstestning). Beslutninger skal dokumenteres.

Der skal opereres med en »look-back-procedure«, som skal sikre et informeret grundlag for beslutningsprocessen for så vidt angår den fortsatte egnethed af det biologiske virksomme stof eller lægemiddel, som de(t) animalske udgangsmateriale eller råvarer er blevet anvendt eller inkorporeret i. Denne beslutningsproces kan omfatte fornyet testning af opbevarede, tidligere indsamlede prøver fra det samme donordyr (hvis det er relevant) med henblik på at identificere den sidste negativt testede donation.

Tilbageholdelsestiden for terapeutiske agenser, der anvendes til behandling af kilde-/donordyr, skal være dokumenteret og anvendes til at træffe beslutning vedrørende udtagning af de pågældende dyr fra programmet i bestemte perioder.

- f) Der skal udvises særlig omhu med hensyn til forebyggelse og monitorering af infektioner hos kilde-/donordyrene, herunder håndtering af aspekter vedrørende oprindelse, faciliteter, husdyrhold, biosikringsprocedurer, testordninger eller kontrol af strøelse og fodermidler. Dette er særlig relevant for specifikt patogenfrie dyr ⁽⁷⁾, for hvilke monografikravene i den Europæiske Farmakopé skal være opfyldt. For andre kategorier af dyr (f.eks. sunde flokke eller besætninger) skal der være fastlagt monitorering af staldfaciliteter og dyrenes sundhed.
- g) For så vidt angår produkter fremstillet af dyr, der er blevet genetisk modificeret, eller hvis genom er blevet redigeret, skal der sikres fortsat sporbarhed ved frembringelsen af de pågældende dyr ud fra donordyrene.
- h) Staldfaciliteter til dyr, der anvendes til produktion af og kontrol med biologiske virksomme stoffer og lægemidler, skal holdes adskilt fra produktions- og kontrolområder. Staldene skal være omfattet af passende indeslutningsforanstaltninger og/eller foranstaltninger for rene områder og skal være adskilt fra andre staldfaciliteter. Det er særlig vigtigt at sikre, at stalde, hvor der holdes dyr, der anvendes til kvalitetskontrol, som indebærer anvendelse af patogene biologiske agenser, er indesluttet på passende vis.
- i) Dyr og biologiske agenser samt de test, der udføres på dem, skal være behørigt identificeret på produktionssitet med henblik på at udelukke enhver risiko for forveksling og kontrollere alle identificerede farer.
- j) Der skal træffes passende foranstaltninger til at sikre kvaliteten af og sporbarheden for materialer af animalsk oprindelse fra slagterier. Kontrakten/leveringsaftalen med slagteriet skal navnlig omhandle de foranstaltninger, der er nødvendige for at sikre sporbarheden for de leverede materialer, samt gennemførelse af passende hygiejneforanstaltninger og andre nødvendige kontrolforanstaltninger på slagteriet.
- k) Der skal foretages passende kontrol (baseret på kvalitetsrisikostyringsprincipperne) i hele forsyningskæden og under transporten af dyr eller animalske materialer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, herunder detaljeret dokumentation til sikring af sporbarhed. Sporbarheden skal være sikret, herunder ved flytning af materiale mellem stederne for første indsamling samt for delvis og endelig oprensning, oplagringssteder, hubs, speditører og mellemmand. Det skal detaljeret registreres, hvad der er aftalt, og enhver manglende overholdelse af det aftalte skal registreres og undersøges, og de fornødne foranstaltninger træffes.

⁽⁷⁾ I dette bilag forstås ved »specifikt patogenfrie dyr« dyr, der er frie for specifikke patogener. Flokke eller besætninger af sådanne dyr deler miljø og har deres egne dyrepassere, som ikke kommer i kontakt med grupper af dyr, der ikke er specifikt patogenfrie.

V. UD GANGSMATERIALER OG RÅVARER

- V.1. Kilden til samt oprindelsen og egnetheden af biologiske udgangsmaterialer og råvarer (f.eks. kryoprotektanter, feederceller, reagenser, vækstmedier, buffere, serum, enzymer, cytokiner, vækstfaktorer) skal være klart defineret i skriftlige specifikationer. Specifikationerne skal omfatte de kvalitetskrav, der er nødvendige for at sikre, at materialerne er egnede til den påtænkte anvendelse, og for at minimere variabiliteten (omfattende relevante produktions- og kontrolaspekter). Mikrobiologisk kontrol er særligt vigtig. Specifikationerne skal være i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Udgangsmaterialer og råvarer skal være identificeret på passende vis på de forskellige produktionstrin.
- V.2. Hvis resultaterne af den eller de test, der kræves for at kunne frigive udgangsmaterialerne (f.eks. sterilitetstest), først vil foreligge efter længere tid, vil det kunne være acceptabelt at forarbejde udgangsmaterialerne, inden resultaterne af den eller de pågældende test foreligger, forudsat at risikoen ved at anvende et potentielt mangelfuldt materiale og de potentielle virkninger for andre batcher forstås og vurderes i overensstemmelse med kvalitetsrisikostyringsprincipperne. I sådanne tilfælde skal frigivelsen af en færdigvare gøres betinget af tilfredsstillende testresultater.
- V.3. Risikoen for kontaminering af udgangsmaterialer og råvarer under deres passage gennem forsyningskæden skal vurderes — med særlig vægt på TSE. Også materialer, der kommer i direkte kontakt med fremstillingsudstyret eller med produktet (f.eks. medier, der anvendes i mediepåfyldningseksperimenter, og smøremidler, der kan komme i kontakt med produktet), skal indgå i overvejelserne.
- V.4. Der skal gennemføres en kontrolstrategi med henblik på beskyttelse af produktet og tilberedning af opløsninger, buffere og andre tilsætninger baseret på principperne i bilag I. Den kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af udgangsmaterialer og råvarer, og af den aseptiske fremstillingsproces, er særligt vigtig for produkter, som det ikke er muligt at underkaste endelig sterilisering.
- V.5. Hvor det er nødvendigt at sterilisere udgangsmaterialer og råvarer, skal dette — hvis det er muligt — ske ved hjælp af varmesterilisering. Om nødvendigt kan også andre egnede metoder (f.eks. bestråling og filtrering) anvendes til inaktivering af biologiske materialer.
- V.6. Med henblik på at reducere den mikrobielle belastning (f.eks. i forbindelse med udtagning af levende væv og celler) skal det generelt undgås at anvende antibiotika på de tidlige fremstillingstrin. Anvendelse heraf skal være behørigt begrundet. I sådanne tilfælde skal forekomsten af antibiotika elimineres fra fremstillingsprocessen på det trin, der er angivet i markedsføringstilladelsen.
- V.7. Der skal gennem hele forsyningskæden træffes passende foranstaltninger til at sikre sporbarheden for stoffer af animalsk og menneskelig oprindelse, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler.

Oplysninger om donorer (menneskers eller dyrs) sundhed, der vil kunne være af betydning for veterinærlægemidlets kvalitet, og som bliver tilgængelige efter udtagning, skal tages i betragtning i forbindelse med tilbagekaldelsesprocedurer.

VI. SEED LOT- OG CELLEBANKSYSTEM

- VI.1. Med henblik på at undgå uønskede skred i egenskaber som et resultat af gentagne subkulturer eller multiple generationer skal produktion af biologiske stoffer og produkter frembragt ved mikrobiel dyrkning, dyrkning af celler eller formering i embryoner og dyr være baseret på et system med master seed lots og working-seed lots ^(*) og/eller mastercellebanker/working-cellebanker ^(*).

^(*) I dette bilag forstås ved »master seed lot« en kultur af en mikroorganisme, der fordeles i beholdere fra en enkelt bulk og forarbejdes sammen på én gang på en sådan måde, at der sikres ensartethed og stabilitet og kontaminering undgås.

I dette bilag forstås ved »working seed lot« en kultur af en mikroorganisme, der hidrører fra det pågældende master seed lot og er bestemt til anvendelse i produktion.

^(*) I dette bilag forstås ved »mastercellebank« en kultur af celler, der fordeles i beholdere på én gang, forarbejdes sammen og opbevares på en sådan måde, at der sikres ensartethed og stabilitet og kontaminering undgås.

I dette bilag forstås ved »working-cellebank« en kultur af celler, der hidrører fra mastercellebanken og er bestemt til anvendelse ved tilberedning af produktionscellekulturer. Termen genmodificeret/-redigeret working bank anvendes i samme betydning, men for planter eller dyr, der er blevet genetisk modificeret, eller hvis genom er blevet redigeret.

- VI.2. Antallet af generationer (duplikationer, passager) mellem den pågældende seed lot eller cellebank, det virksomme biologiske stof og færdigvaren skal være i overensstemmelse med specifikationerne i markedsføringstilladelsen.
- VI.3. Som led i styringen af produktets livscyklus skal etableringen af seed lots og cellebanker, herunder generationer i master seed lots og working seed lots, ske under omstændigheder, der påviseligt er hensigtsmæssige, hvilket skal inkludere et kontrolleret miljø, der er egnet til at beskytte den pågældende seed lot/cellebank og det personale, der håndterer den. Desuden må der under etableringen af den pågældende seed lot/cellebank ikke samtidig håndteres andet levende eller infektiøst materiale (f.eks. virus, cellelinjer eller celledammer) i det samme område eller af de samme personer.
- VI.4. Der skal for de trin, der går forud for frembringelsen af en master seed eller en cellebank, hvor kun principperne for god fremstillingspraksis kan anvendes, være dokumentation tilgængelig til støtte for sporbarheden, herunder vedrørende komponenter anvendt i udviklingsarbejdet, der potentielt ville kunne indvirke på produktsikkerheden (f.eks. reagenser af biologisk oprindelse), fra den oprindelige tilvejebringelse og den genetiske udvikling som relevant. For så vidt angår vacciner skal kravene i monografien om vacciner til veterinærbrug (»Vaccines for veterinary use») i Den Europæiske Farmakopé (01/2023:0062) være overholdt.
- VI.5. Efter etablering af mastercellebanker og working-cellebanker/master seed lots og working seed lots skal der anvendes karantæne- og frigivelsesprocedurer, herunder passende karakterisering og testning for kontaminanter. Deres fortsatte anvendelsesegnethed skal yderligere eftervises med ensartede karakteristika og kvalitet af på hinanden følgende produktbatcher. Evidens for stabilitet og genfindning for seeds og cellebanker skal dokumenteres, og der skal føres fortegnelser på en måde, der gør det muligt at vurdere tendenser.
- VI.6. Seed lots og cellebanker skal opbevares og anvendes på en sådan måde, at risikoen for kontaminering (f.eks. opbevaring i dampfasen af flydende nitrogen i lukkede beholdere) eller mutation minimeres. Kontrolforanstaltninger vedrørende opbevaring af forskellige seeds og/eller celler i samme område eller udstyr skal forhindre forveksling/sammenblanding og tage hensyn til materialernes infektiøse egenskaber med henblik på at undgå krydskontaminering.
- VI.7. Opbevaringsbeholdere skal være forseglet og tydeligt mærket og skal opbevares ved en passende temperatur. Der skal føres et register over lagerbeholdninger. Opbevaringstemperaturen skal registreres kontinuerligt, og såfremt der anvendes flydende nitrogen, skal niveauet heraf monitoreres. Afvigelse fra fastsatte grænser samt trufne korrigerende og forebyggende foranstaltninger skal registreres.
- VI.8. Lagre bør opsplittes og opbevares flere forskellige steder med henblik på at minimere risikoen for at miste hele lageret. Kontrollen på de pågældende steder skal give de garantier, der er beskrevet i de foregående afsnit.
- VI.9. Opbevarings- og håndteringsbetingelserne for lagre skal styres efter de samme procedurer og parametre. Når en beholder er taget ud af seed lot-/cellebankhåndteringssystemet, må den ikke returneres til lageret.
- VII. PRODUKTION
- VII.1. Der skal gennemføres kvalitetsrisikostyringsprincipper på alle trin i fremstillingen af biologiske veterinærlægemidler med henblik på at minimere procesvariabiliteten og forbedre reproducerbarheden. Effektiviteten af de gennemførte foranstaltninger skal gennemgås i forbindelse med produktkvalitetsgennemgangen.
- VII.2. Kritiske operationelle (proces-)parametre og andre inputparametre, der indvirker på produktkvaliteten, skal være identificeret, valideret, dokumenteret og påviseligt holdes inden for de krævede parametre.
- VII.3. Ændringer i fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i artikel 26, stk. 3. Desuden skal de kumulative virkninger af ændringer i fremstillingsprocessen for færdigvarens kvalitet, sikkerhed og virkning vurderes regelmæssigt.

- VII.4. Hvis der anvendes udgangsmaterialer fra forskellige donorer, skal der foretages passende kontrol med henblik på at minimere risikoen for krydskontaminering eller forveksling/sammenblanding.
- VII.5. For så vidt angår biologiske materialer, der ikke kan steriliseres (f.eks. ved filtrering), skal forarbejdningen foretages aseptisk med henblik på at minimere tilførslen af kontaminanter. Kravene vedrørende aseptisk fremstilling i bilag I skal implementeres.
- VII.6. Betingelserne i markedsføringstilladelsen eller — i påkommende tilfælde — monografier i Den Europæiske Farmakopés afgør, om og indtil hvilket trin stoffer og materialer, der anvendes til fremstilling af biologiske veterinærlægemidler, kan have et bestemt niveau af mikrobiel belastning eller skal være sterile. Der skal gennemføres passende kontrol for at sikre, at de relevante grænseværdier er overholdt.
- VII.7. Der skal træffes passende foranstaltninger på alle produktions- og kontroltrin med henblik på at forhindre eller minimere forekomst af uønsket mikrobiel belastning og dertil knyttede metabolitter og endotoksiner.
- VII.8. Der skal på grundlag af kvalitetsrisikostyringsprincipperne gennemføres en kontrolstrategi for indførsel af genstande og materialer i produktionsområder. Følgende skal gennemføres som relevant:
- Ved aseptiske processer skal indførsel af varmestabile genstande og materialer i et rent/indesluttet område⁽¹⁰⁾ så vidt muligt ske gennem en dobbeltdørs autoklave eller ovn. Varmelabile genstande og materialer skal indføres via en sluse med døre med interlock, hvor de skal underkastes effektive overfladesaniteringsprocedurer. Sterilisering af genstande og materialer andre steder kan accepteres, forudsat at der anvendes flere pakningslag svarende til det antal trin, indførslen til det rene område omfatter, og at de føres ind via en sluse med de fornødne overfladesaniteringsforanstaltninger.
 - Udstyr, glasvarer, udvendige overflader på produktbeholdere og andre sådanne materialer skal desinficeres, inden de(t) overføres fra et indesluttet område efter en valideret metode. Kun det absolut nødvendige minimum af materialer må bringes ind i eller ud af området.
 - Flydende eller fast affald såsom affaldsrester efter høst af æg, dyrkningsflasker til engangsbrug, uønskede kulturer eller biologiske agenser skal så vidt muligt steriliseres eller desinficeres, inden det overføres fra et indesluttet område. Alternativer løsninger såsom brug af forseglede beholdere eller rørsystemer kan dog i nogle tilfælde være hensigtsmæssige.
 - Hvor relevante/kritiske råvarer (såsom vækstmedier og buffere) skal måles eller vejes under produktionsprocessen (f.eks. på grund af betænkeligheder vedrørende variabilitet), kan små lagre af disse råvarer opbevares i produktionsområdet i et nærmere fastsat tidsrum baseret på nærmere fastlagte kriterier (f.eks. så længe fremstillingen af batchen pågår, eller så længe kampagnen varer).
- VII.9. Vækstmediers vækstoffremmende egenskaber skal påviseligt være egnede til den påtænkte anvendelse. Medier skal så vidt muligt steriliseres in situ.
- VII.10. Tilsætning af materialer eller kulturer til fermentorer og andre beholdere samt prøveudtagning skal ske under nøje kontrollerede forhold med henblik på at forhindre kontaminering og, hvis der er tale om levende mikroorganismer, udslip. Det skal verificeres, at beholderne er korrekt forbundet på tilsætnings- eller prøveudtagningstidspunktet. Gasser, medier, syre eller alkalier, skumdæmpende midler og andre materialer, der tilføres sterile biogeneratorer, skal være steril(e), hvor det er relevant.
- VII.11. Det vil kunne være nødvendigt med kontinuerlig monitorering af visse produktionsprocesser såsom fermentering (f.eks. kontinuerlig monitorering af parametre som temperatur, pH, pO₂, CO₂ og fødehastigheden eller kulstofkilden i forbindelse med dyrkning af celler), og de indhentede data skal indgå i batchfortegnelsen. Der skal lægges særlig vægt på den nødvendige kvalitetskontrol i forbindelse med kontinuerlig dyrkning.

⁽¹⁰⁾ I dette bilag forstås ved »rent/indesluttet område« et område, der er konstrueret og anvendes på en sådan måde, at det opfylder målene for både et rent område og et indesluttet område på samme tid.

- VII.12. Dråbe- og skumdannelse skal undgås eller minimeres mest muligt under fremstillingen. Centrifugering og blanding af produkter kan resultere i aerosoldannelse. Sådanne aktiviteter skal derfor være indesluttet på passende vis med henblik på at minimere risikoen for krydskontaminering eller, hvor det er relevant, risici for operatørerne eller miljøet.
- VII.13. Utilsigtede udslip, navnlig af levende organismer, skal håndteres hurtigt og sikkert. Der skal opereres med validerede dekontamineringsforanstaltninger for de enkelte organismer eller grupper af beslægtede organismer. Hvis der er tale om flere forskellige stammer af en enkelt bakterieart eller indbyrdes meget ens virus kan dekontamineringsprocessen valideres med én repræsentativ stamme, medmindre der er grund til at forvente en væsentlig variation for så vidt angår deres modstandsdygtighed over for den eller de anvendte agenser.
- VII.14. Produktions- og kontrolmateriale, herunder papirer, der åbenlyst er kontamineret, f.eks. med lækgede væsker eller aerosoler — eller hvis der er tale om en potentielt farlig organisme — skal dekontamineres behørigt, eller de pågældende oplysninger overføres på anden vis.
- VII.15. Der skal træffes forholdsregler for at undgå kontaminering eller forveksling under inkubation. Der skal anvendes separate inkubatorer til henholdsvis inficerede og ikke-inficerede beholdere og generelt også til forskellige organismer eller celler. Inkubatorer med mere end én organisme eller celletype kan kun accepteres, hvis der tages passende skridt til at forsegle, dekontaminere overfladen på og adskille beholderne. Dyrkningsbeholdere og alle andre beholdere skal være omhyggeligt og tydeligt mærket. Der skal opereres med særlige procedurer for rengøring/dekontaminering af inkubatorer.
- VII.16. I tilfælde, hvor der gennemføres en virusinaktiverings- eller elimineringsproces under fremstillingen, skal der træffes foranstaltninger til at forhindre risiko for rekontaminering af de behandlede produkter med ikke-behandlede produkter. Beholdere med inaktiverede produkter må ikke åbnes eller gøres til genstand for prøveudtagning i områder, hvor levende biologiske agenser forekommer. Sterile produkter og aseptisk fremstilling skal håndteres i overensstemmelse med bilag I.
- VII.17. Inaktiveringsprocessen for levende organismer skal være valideret. For produkter, der inaktiveres ved tilsætning af et reagens (f.eks. mikroorganismer i forbindelse med vaccinefremstilling), skal processen sikre fuldstændig inaktivering af den levende organisme og forhindre efterfølgende kontaminering fra overflader på udstyr.
- VII.18. Hvor der anvendes kromatografiudstyr i kampagnefremstilling og i multiproduktmiljøer, skal der gennemføres en passende kontrolstrategi (baseret på risikostyringsprincipperne) for matricer, søjler og tilhørende udstyr. Det frarådes at genanvende den samme matrix på forskellige procestrin. Eventuel genanvendelse skal være understøttet af passende valideringsdata. Der skal være fastsat acceptkriterier, driftsbetingelser, regenereringsmetoder, levetid og saniterings- eller steriliseringsmetoder for kromatografikolonner.
- VII.19. De krav, der gælder ved anvendelse af bestrålet udstyr/bestrålede materialer, er fastsat i bilag VII.
- VII.20. Påfyldning skal ske hurtigst muligt efter produktionen. Beholdere med bulkprodukter skal inden påfyldningen være forseglet, behørigt mærket og opbevaret under nærmere angivne temperaturforhold.
- VII.21. Hvor endelige beholdere ikke mærkes og pakkes straks efter påfyldningen, skal der være fastsat procedurer for opbevaring af de ikke-mærkede beholdere med henblik på at undgå forveksling og sikre tilfredsstillende opbevaringsbetingelser. Der skal udvises særlig opmærksomhed ved opbevaring af varmelabile eller lysfølsomme produkter. Opbevaringstemperaturen skal være specificeret.
- VII.22. Der skal være indført et system til sikring af beholderes integritet og lukning efter påfyldning, hvis de færdige produkter eller mellemprodukter udgør særlige risici, ligesom der skal opereres med procedurer for håndtering af eventuelle lækager eller udslip. Der skal tillige opereres med procedurer for påfyldning og pakning med det formål at holde produktet inden for de relevante fastsatte grænseværdier, f.eks. med hensyn til varighed og/eller temperatur.

VII.23. Håndtering af hætteglas (herunder påsætning af kapsler), der indeholder levende biologiske agenser, skal ske på en sådan måde, at andre produkter ikke kontamineres, og levende agenser ikke slipper ud i arbejdsmiljøet eller det omgivende miljø. Der skal tages hensyn til de pågældende organismers levedygtighed og biologiske klassifikation som led i styringen af sådanne risici.

VII.24. Det skal sikres, at pakkematerialer til primæremballage er egnede under hensyntagen til produktets egenskaber og opbevaringsbetingelserne (f.eks. produkter, der skal opbevares ved ultralave temperaturer). Hvis der anvendes ultralave opbevaringstemperaturer, skal det være verificeret, at etiketterne er kompatible med disse temperaturer.

VIII. KVALITETSKONTROL

VIII.1. Eftersom kontrol af biologiske produkter normalt omfatter biologiske analyseteknikker, som typisk har større variabilitet end fysisk-kemiske bestemmelse, skal der lægges særlig vægt på in process-kontrol. Der skal udføres in process-kontrol på passende produktionstrin med det formål at kontrollere de betingelser, der er vigtige for færdigvarens kvalitet. Der skal lægges særlig vægt på kvalitetskontrol i forbindelse med kontinuerlig dyrkning.

VIII.2. Der kan være behov for kontinuerlig monitorering af data under en produktionsproces, f.eks. monitorering af fysiske parametre under fermentering.

VIII.3. Det vil kunne være nødvendigt at opbevare prøver af mellemprodukter i sådanne mængder og under sådanne, passende opbevaringsbetingelser, at en batchkontrol kan gentages eller bekræftes.

VIII.4. Hvis mellemprodukter kan opbevares i længere tid (dage, uger eller længere), skal det overvejes at lade det løbende stabilitetsprogram omfatte batcher af færdigvaren, der er fremstillet af materialer, der har været opbevaret i deres maksimale in process-tidsrum.

VIII.5. Løbende stabilitetsmonitorering vil kunne nødvendiggøre dyreforsøg. I sådanne tilfælde, hvor der ikke findes alternative testmetoder, og med henblik på at reducere anvendelsen af dyr til forsøgsformål, kan testhyppigheden justeres efter en risikobaseret tilgang. Der kan også anvendes bracketing- og matrixmetoder, hvis det er videnskabeligt begrundet i stabilitetsprotokollen.

VIII.6. For så vidt angår cellulære produkter skal sterilitetstest udføres på antibiotikafrie cellekulturer eller cellebanker til eftervisning af, at der ikke forekommer bakterie- eller svampekontaminering, og med henblik på at kunne påvise vanskeligt dyrkbare organismer som fornødent.

VIII.7. For så vidt angår biologiske lægemidler med kort holdbarhed (dvs. 14 dage eller derunder), for hvilke der kræves batchcertificering inden gennemførelsen af diverse kvalitetskontroltest af slutproduktet (f.eks. sterilitetstest), skal der opereres med en passende kontrolstrategi, som tager hensyn til produktets og fremstillingsprocessens specifikke karakteristika og til kontrollen med udgangsmaterialernes og råvarernes egenskaber. Der kræves en detaljeret beskrivelse af frigivelsesproceduren, herunder ansvarsområderne for de forskellige medarbejdere, der er involveret i vurdering af produktions- og analysedata. Der skal opereres med kontinuerlig vurdering af effektiviteten af kvalitetsstyringssystemet, hvilket skal omfatte fortegnelser ført på en sådan måde, at det er muligt at vurdere tendenser.

Hvis der ikke foreligger test af slutproduktet på grund af deres korte holdbarhed, kan der overvejes alternative metoder til tilvejebringelse af tilsvarende data med henblik på at muliggøre indledende batchcertificering (f.eks. hurtige mikrobiologiske metoder). Batchcertificerings- og frigivelsesproceduren kan gennemføres i to eller flere trin:

- vurdering (foretaget af en udpeget person) af batchprocesfortegnelser, miljømonitoreringsresultater (hvis sådanne foreligger), alle afvigelser fra standardprocedurer samt tilgængelige analyseresultater

- vurdering af de endelige analytiske test og andre tilgængelige oplysninger med henblik på endelig certificering fra den sagkyndige persons side. Der skal opereres med en procedure, der beskriver de foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af *Out of Specification*-testresultater. De pågældende hændelser skal undersøges til bunds, og de relevante korrigerende og forebyggende foranstaltninger, der træffes for at forhindre gentagelser, skal dokumenteres.

IX. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE VISSE PRODUKTTYPER

IX.1. Allergenprodukter

Følgende supplerende krav gælder for allergenprodukter:

- a) Kildematerialer skal være beskrevet tilstrækkeligt detaljeret til at sikre ensartethed i forsyningerne af dem, med angivelse af bl.a. fællesnavn og videnskabeligt navn, oprindelse, art, grænseværdier for kontaminanter og indsamlingsmetode. Animalske materialer skal hidrøre fra sunde dyr. Der skal opereres med passende biosikringskontrol for kolonier (f.eks. mider, dyr), der anvendes til ekstraktion af allergener. Allergenprodukter skal opbevares under nærmere fastsatte betingelser med henblik på at minimere forringelse.
- b) Produktionstrinnene, herunder forbehandling, ekstraktion, filtrering, dialyse, opkoncentrering eller frysetørring, skal være udførligt beskrevet og valideret.
- c) Modifikationsprocesserne til fremstilling af modificerede allergenekstrakter (f.eks. allergoider⁽¹¹⁾, konjugater) skal beskrives. Mellemprodukter i fremstillingsprocessen skal ligeledes være identificeret og kontrolleret.
- d) Allergenekstraktblandinger skal fremstilles af individuelle ekstrakter af materialer fra samme kilde. Hvert enkelt ekstrakt skal betragtes som ét virksomt stof.

For rekombinante allergener finder også de supplerende krav i afsnit IV.4 anvendelse.

IX.2. Animalsk baserede immunserumprodukter

Følgende supplerende krav gælder for animalsk baserede immunserumprodukter:

- a) Der skal udvises særlig omhu med hensyn til kontrol af antigener af biologisk oprindelse med henblik på at sikre deres kvalitet og ensartethed og fravær af kontaminering fra fremmede agenser. Tilberedningen af materialer, der anvendes til immunisering af donordyr (f.eks. antigener, bærere af haptener⁽¹²⁾, adjuvanter, stabiliseringsmidler), samt opbevaringsbetingelserne for de pågældende materialer umiddelbart inden immunisering skal være i overensstemmelse med dokumenterede procedurer.
- b) Tidsplanerne for immunisering, blodprøver og tapning skal være i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen.
- c) Fremstillingsbetingelserne for så vidt angår tilberedning af antistoffragmenter (f.eks. Fab eller F(ab')₂) og eventuelle efterfølgende ændringer skal være i overensstemmelse med validerede parametre. Hvis de pågældende enzymer består af flere bestanddele, skal deres ensartethed sikres.

IX.3. Vacciner

Følgende supplerende krav gælder for vacciner:

- a) Hvis der anvendes æg, skal sundhedsstatussen være sikret for alle flokke, der anvendes til produktion af æggene (uanset om der er tale om specifikt patogenfrie eller sunde flokke).
- b) Integriteten af beholdere, der anvendes til opbevaring af mellemprodukter, samt holdetider skal være valideret.
- c) Ved formulering af et mellemprodukt eller et færdigt produkt skal virksomme bestanddele, adjuvanter og hjælpestoffer tilsættes i den rækkefølge, der er angivet i specifikationerne.

⁽¹¹⁾ Allergener, der er kemisk modificeret for at reducere IgE-reaktivitet.

⁽¹²⁾ Et molekyle med lav molekylævt, der ikke i sig selv er antigen, medmindre det konjugeres til et »bærer-molekyle«.

- d) Hvis fremstillingsprocessen eller testningen indebærer håndtering af organismer omfattet af et højere biologisk sikkerhedsniveau (f.eks. panzootiske vaccinstammer), skal der være indført passende indeslutningsordninger i overensstemmelse med de relevante nationale krav. De relevante godkendelser skal være tilgængelige med henblik på at kunne verificeres.

IX.4. **Rekombinante produkter**

Følgende supplerende krav gælder for rekombinante produkter:

- a) Procesbetingelserne i forbindelse med dyrkning af celler, udvinding af protein og oprensning skal holdes inden for validerede parametre med henblik på at sikre en ensartet produktion under overholdelse af de fastsatte grænseværdier for urenheder. Afhængigt af, hvilken type celle der anvendes i produktionen, kan der være behov for yderligere foranstaltninger for at sikre den virale sikkerhed. Hvis fremstillingsprocessen omfatter mere end én høst, skal varigheden af den sammenhængende dyrkningsperiode lige inden for nærmere fastsatte grænser.
- b) Oprensningsprocesserne til fjernelse af uønskede værtscelleproteiner, nukleinsyrer, kulhydrater, virus og andre urenheder skal ligge inden for nærmere fastsatte validerede grænser.

IX.5. **Monoklonale antistofprodukter**

Følgende supplerende krav gælder for monoklonale antistofprodukter:

- a) Monoklonale antistoffer kan produceres af hybridomer eller ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi. Der skal opereres med passende kontrolforanstaltninger for de forskellige kildeceller (herunder eventuelle feeder celler) og materialer, der anvendes til at danne hybridomet/cellelinjen, med henblik på at sikre produktets sikkerhed og kvalitet. Det skal verificeres, at de pågældende celler og materialer overholder godkendte grænseværdier. Den virale sikkerhed er særligt vigtig. Data hidrørende fra produkter genereret ved hjælp af den samme produktionsteknologiplatform kan være acceptable som dokumentation for egnethed.
- b) Der skal fastsættes og monitoreres produktions- og produktparametre for slutningen af en produktionscyklus (f.eks. temperatur, pH, densitet, ilt, cellelevedygtighed osv.) samt for tidligere afslutning af produktionscyklusser.
- c) Fremstillingsbetingelserne for så vidt angår tilberedning af antistoffragmenter (f.eks. Fab eller F(ab')₂, scFv) og eventuelle efterfølgende ændringer (f.eks. radioaktiv mærkning, konjugering, tværbinding) skal være i overensstemmelse med validerede parametre.

IX.6. **Veterinærlægemidler fremstillet af genmodificerede/-redigerede dyr**

Følgende supplerende krav gælder for veterinærlægemidler fremstillet af genmodificerede/-redigerede dyr:

- a) Dyr, der anvendes til produktion, skal være klart og entydigt identificeret, og der skal opereres med backupordninger til brug i tilfælde af tab af den primære markør.
- b) Stammedyrenes genealogi frem til produktionsdyrene skal dokumenteres. Eftersom en genmodificeret/-redigeret linje vil blive afledt af et enkelt genetisk stammedyr, må materialer fra forskellige genmodificerede/-redigerede linjer ikke blandes.
- c) De betingelser, produktet høstes under, skal være i overensstemmelse med betingelserne i markedsførings-tilladelsen. Høstplanen og betingelserne for udtagning af dyr fra produktionen skal gennemføres i overensstemmelse med godkendte procedurer og acceptgrænser.
- d) Der skal lægges særlig vægt på eftervisning af ensartethed batcherne imellem.

IX.7. Veterinærlægemidler fremstillet af genmodificerede/-redigerede planter

Følgende supplerende krav gælder for veterinærlægemidler fremstillet af genmodificerede/-redigerede planter:

- a) Der kan være behov for yderligere foranstaltninger til at forhindre kontaminering af genmodificerede/-redigerede mastercellebanker og working-cellebanker med fremmed plantemateriale og relevante fremmede agenser. Genets stabilitet inden for de definerede generationsnumre skal monitoreres.
- b) Planter skal være klart og entydigt identificeret, og forekomst af nøgleplantetræk, herunder sundhedsstatus, på tværs af afgrøden skal verificeres med nærmere fastsatte intervaller gennem hele dyrkningsperioden med henblik på at sikre ensartethed i udbyttet fra afgrøde til afgrøde.
- c) Der skal, i det omfang det er muligt, opereres med sikkerhedsforanstaltninger til beskyttelse af afgrøderne med henblik på at minimere eksponeringen for kontaminering med mikrobiologiske agenser og krydskontaminering med ikke-relaterede planter. Der skal anvendes foranstaltninger til at forhindre, at produktet kontamineres med materialer som pesticider og gødningsstoffer. Der skal være fastlagt et monitoreringsprogram, og alle resultater skal dokumenteres. Enhver hændelse skal undersøges, og dens indvirkning på videreførelsen af afgrøden i produktionsprogrammet fastlægges.
- d) Der skal være fastsat betingelser for, hvornår planter kan tages ud af produktionen. Der skal være fastsat acceptgrænser for materialer (f.eks. værtsproteiner), der vil kunne gribe forstyrrende ind i oprensningsprocessen. Det skal verificeres, at resultaterne ligger inden for de godkendte grænseværdier.
- e) Miljøbetingelser (temperatur, regn), der vil kunne påvirke det rekombinante proteins kvalitetsegenskaber og udbytte fra plantningstidspunktet over dyrkning til høst og midlertidig oplagring af det høstede materiale, skal dokumenteres. Principperne i dokumenter som f.eks. »Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin« ⁽¹³⁾ skal tages i betragtning ved fastlæggelsen af de pågældende betingelser.
- f) Der skal lægges særlig vægt på eftervisning af ensartethed batcherne imellem.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

BILAG III

SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE VISSE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Dette bilag indeholder supplerende krav og visse tilpasninger af denne forordnings krav for visse typer af veterinærlægemidler.

Medmindre andet er angivet, finder kravene i dette bilag anvendelse i tilgift til de i forordningen fastsatte krav. I tilfælde af regelkonflikt har kravene i dette bilag forrang.

I. VETERINÆRLÆGEMIDLER FRA DROGEMATERIALE

- I.1. I betragtning af variabiliteten for drogemateriale er kontrollen med drogemateriale (droger og drogetilberedninger), der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, særligt vigtig.
- I.2. Drogemateriale, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, skal være af en passende kvalitet. Valget af frø samt dyrknings- og høstbetingelser er aspekter af stor betydning for drogens kvalitet og kan påvirke færdigvarens ensartethed.
- I.3. Tabel 1 illustrerer anvendelse af god praksis i forbindelse med fremstilling af veterinærlægemidler.

Tabel 1

Aktivitet	God landbrugs- og indsamlingspraksis	God fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, eller for veterinærlægemidler, alt efter hvad der er relevant	God fremstillingspraksis for veterinærlægemidler
Dyrkning, indsamling og høst af planter, alger, svampe og laver samt indsamling af ekssudater	Relevant		
Opskæring og tørring af planter, alger, svampe, laver og ekssudater ⁽¹⁾	Relevant	Relevant	
Udvinding fra planter og destillation ⁽²⁾		Relevant	
Findeling, forarbejdning af ekssudater, ekstraktion fra planter, fraktionering, oprensning, opkoncentrering eller fermentering af droger		Relevant	

Aktivitet	God landbrugs- og indsamlingspraksis	God fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, eller for veterinærlægemidler, alt efter hvad der er relevant	God fremstillingspraksis for veterinærlægemid- ler
Videre forarbejdning til doseringsform, herunder pakning som færdigt veterinærlægemiddel			Relevant

- (¹) Fremstilleren skal udføre disse trin i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen. For så vidt angår indledende aktiviteter i marken i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen gælder standarderne for god landbrugs- og indsamlingspraksis for udgangsmateriale fra droger. Der skal anvendes god fremstillingspraksis ved yderligere opskæring og tørring.
- (²) For så vidt angår udvinding fra planter og destillation er det acceptabelt, at sådanne aktiviteter udføres i marken, forudsat at dyrkningen er i overensstemmelse med god landbrugs- og indsamlingspraksis, såfremt det er nødvendigt at lade disse aktiviteter være en integrerende del af høstprocessen for at sikre, at produktets kvalitet forbliver inden for de godkendte specifikationer. Denne fremgangsmåde kan kun accepteres i ekstraordinære tilfælde og da kun, hvis det er tilladt i henhold til den relevante markedsføringstilladelse. Der skal sikres passende dokumentation for samt kontrol og validering af aktiviteter, der udføres i marken, i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis.

I.4. Drogemateriale, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, skal opfylde følgende betingelser:

- a) Specifikationer skal være fastsat i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen og skal omfatte:
- plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, underart/sort og autor (f.eks. Linnaeus); andre relevante oplysninger såsom kultivarnavn og kemotype skal også gives som relevant
 - oplysninger om plantens herkomst (oprindelsesland eller -region og, hvis det er relevant, dyrkning, høsttidspunkt, indsamlingsprocedurer, eventuelle anvendte pesticider, eventuel radioaktiv kontaminering osv.)
 - angivelse af, hvilke(n) del(e) af planten der anvendes
 - ved anvendelse af en tørrede planter nærmere angivelse af tørresystemet
 - en beskrivelse af drogen og den makro- og mikroskopiske undersøgelse heraf
 - passende identifikationstest, herunder, hvor det er relevant, identifikationstest for bestanddele med kendt terapeutisk aktivitet eller markører. Specifikke test af karakteristika er påkrævet for droger, for hvilke der er en sandsynlighed for, at de vil blive forurenede/udskiftet. Der skal være et autentisk referenceeksemplar til rådighed til identifikationsformål
 - drogers vandindhold, bestemt i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé
 - indholdet (assay) af bestanddele med kendt terapeutisk virkning eller, hvis det er relevant, af markører
 - metoder til bestemmelse af potentiel pesticidkontaminering og accepterede grænseværdier, udført i overensstemmelse med metoder beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis sådanne ikke foreligger, efter en passende valideret, metode, medmindre andet er begrundet
 - test til bestemmelse af kontaminering med svampe og/eller mikrobiel kontaminering med f.eks. aflatoxiner eller andre mykotoksiner, skadegørerangreb og accepterede grænseværdier som relevant

- test for giftige metaller og for sandsynlige kontaminanter og forureninger, alt efter hvad der er relevant
- test for fremmede materialer, alt efter hvad der er relevant
- enhver anden supplerende test i henhold til den generelle monografi om droger i Den Europæiske Farmakopé eller den specifikke monografi for den pågældende droge, alt efter hvad der er relevant.

Enhver behandling med henblik på at reducere kontaminering med svampe/mikrobiel kontaminering og diverse parasitangreb skal angives nærmere.

Specifikationerne skal inkludere detaljerede oplysninger om processen, de pågældende test og grænseværdierne for rester/restkoncentrationer som relevant.

- b) Leverandører af drogemateriale skal overholde god landbrugs- og indsamlingspraksis. Fremstilleren af det pågældende veterinærlægemiddel fra drogemateriale skal underkaste leverandører audit i overensstemmelse med kvalitetsrisikostyringsprincipperne. Sådanne audit kan outsources.

- I.5. Der skal træffes følgende forholdsregler vedrørende lagerområder for drogemateriale, der anvendes til produktion af veterinærlægemidler:

- a) Der skal træffes effektive foranstaltninger til at forhindre spredning af insekter, andre dyr eller mikroorganismer, der indslæbes med drogen, samt gæring eller skimmelvækst og krydskontaminering. Der skal anvendes separate, lukkede områder til henholdsvis indgående droger i karantæne og de godkendte droger.
- b) Der skal være god ventilation i lagerområderne, og beholderne skal være placeret på en sådan måde, at luften kan cirkulere frit.
- c) Der skal som fornødent fastsættes og monitoreres særlige betingelser vedrørende luftfugtighed, temperatur eller beskyttelse mod lys.

- I.6. Identiteten og kvaliteten af drogemateriale og af lægemidler fra drogemateriale skal bestemmes i overensstemmelse med de relevante gældende EU-retningslinjer for kvalitet og specifikationer for lægemidler fra drogemateriale og traditionelle lægemidler fra drogemateriale eller, hvor det er relevant, med kravene i de relevante monografier i Den Europæiske Farmakopé.

- I.7. Procesinstruktionerne skal beskrive de forskellige processer, der skal udføres med drogen, såsom rensning, tørring, knusning og sigtning, herunder tørretid og -temperaturer, samt metoderne til at kontrollere snitstørrelse eller partikelstørrelse. Der skal være udarbejdet skriftlige instruktioner og føres fortegnelser med det formål at sikre, at hver enkelt beholder med droge undersøges omhyggeligt med henblik på at påvise eventuel forurening/udskiftning eller forekomst af fremmedlegemer såsom metal- eller glasstykker, dyredele eller -ekskremitter, sten, sand eller råd og tegn på forråelse.

Procesinstruktionerne skal også beskrive sikkerhedssigtning eller andre metoder til at fjerne fremmede materialer samt passende procedurer for rengøring/udvælgelse af plantematerialet inden oplagring af den godkendte droge eller påbegyndelse af fremstillingen.

For så vidt angår fremstilling af drogetilberedninger skal instruktionerne inkludere nærmere oplysninger om opløsningsmiddel, ekstraktionstidspunkt og -temperatur, nærmere oplysninger om eventuelle koncentrationstrin og anvendte metoder.

- I.8. Genereres der støv under processen (herunder prøveudtagning), skal det overvejes at anvende støvekstraktion, dedikerede lokaler eller andre midler til at forhindre krydskontaminering og lette rengøring.

- I.9. Det udstyr og filtreringsmateriale, der anvendes i fremstillingsprocessen, skal være kompatibelt med ekstraktionsmidlet, så udslip eller uønsket absorption af stoffet, som ville kunne påvirke produktet, forhindres.

I.10. Da medicinske plantestoffer/droger er heterogene af natur, skal der træffes følgende foranstaltninger vedrørende prøveudtagning:

- a) Hver enkelt batch skal identificeres med sin egen, individuelle dokumentation.
- b) Det er nødvendigt med en referenceprøve af plantematerialet, navnlig i tilfælde, hvor drogen ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. Der kræves prøver af ikke-formalet plantemateriale, hvis der anvendes pulvere.

I.11. Kvalitetskontrolpersonalet skal have særlig ekspertise inden for og erfaring med droger, drogetilberedninger og/eller lægemidler fra drogemateriale for at kunne udføre identifikationstest og genkende forureninger, forekomst af svampevækst, skadegørerangreb, manglende ensartethed i en levering af råmateriale osv.

II. VETERINÆRLÆGEMIDLER BESTEMT TIL INKORPORERING I FODERLÆGEMIDLER

II.1. Da fremstilling af forblandinger til foderlægemidler kræver anvendelse af store mængder plantemateriale, som kan tiltrække insekter og gnavere, er det særlig vigtigt at sikre, at lokalerne er udformet og udstyret samt anvendes på en måde, der minimerer risikoen for indtrængen af sådanne på sitet. Der skal opereres med udvidede skadegørerkontrolsystemer med det formål at monitorere og minimere indtrængen af skadegørere og træffe foranstaltninger som fornødent.

II.2. På grund af den store mængde støv, der genereres under fremstilling af bulkmateriale til forblandinger, skal der lægges særlig vægt på nødvendigheden af at undgå krydskontaminering og lette rengøring, f.eks. med installation af forseglede transportsystemer og støvekstraktion, i det omfang det er muligt. Installation af sådanne systemer eliminerer dog ikke behovet for regelmæssig rengøring af produktionsområderne.

II.3. Delprocesser, der kan forventes at ville have en væsentlig negativ indvirkning på den eller de virksomme bestanddeles stabilitet (f.eks. anvendelse af damp ved fremstilling af granulat), skal udføres på ensartet vis fra batch til batch.

II.4. Fremstilling af forblandinger skal så vidt muligt ske i dedikerede områder, som ikke udgør en del af hovedfremstillingsanlægget, i det omfang det er muligt. Alternativt skal sådanne dedikerede områder være omgivet af en stødpudezone med henblik på at minimere risikoen for kontaminering af andre fremstillingsområder.

III. VETERINÆRLÆGEMIDLER MOD EKTOPARASITTER TIL EKSTERN ANVENDELSE

Veterinærlægemidler mod ektoparasitter til ekstern anvendelse på dyr kan produceres og påfyldes på kampagnebasis i pesticidspecifikke områder. Der må dog ikke produceres andre kategorier af veterinærlægemidler i sådanne områder.

IV. VÆSKER, CREMER OG SALVER

Da væsker, cremer og salver kan være særligt modtagelige for mikrobiel og anden kontaminering under fremstillingen, skal følgende foranstaltninger overvejes:

- a) Der anbefales brug af lukkede systemer til forarbejdning og overførsel. Hvor produkterne eller åbne rene beholdere eksponeres for det omgivende miljø, skal der være effektiv ventilation med filtreret luft.
- b) Tanke, beholdere, rørinstallationer og pumper skal være udformet og installeret på en måde, der letter rengøring. Navnlig skal udstyr indeholde så få døde afsnit eller andre steder, hvor der kan akkumuleres rester og ske mikrobiel spredning, som muligt.
- c) Brug af glasapparat skal så vidt muligt undgås. Rustfrit stål af høj kvalitet vil ofte være det foretrukne materiale til dele, der kommer i kontakt med produktet.

- d) Den kemiske og mikrobiologiske kvalitet af det vand, der anvendes til produktion, skal være specificeret og monitoreres. Der skal udvises omhu med hensyn til vedligeholdelsen af vandsystemer med henblik på at forhindre risiko for mikrobiel spredning. Efter eventuel kemisk sanitering af vandsystemerne skal der gennemføres en valideret skylningsprocedure med henblik på at sikre, at saniteringsmidlet er fjernet på effektiv vis.
- e) Materialer, der kan forventes at ville afgive fibre eller andre kontaminanter, såsom pap eller træpaller, må ikke bringes ind i områder, hvor produkter eller rene beholdere er eksponeret.
- f) Homogeniteten af blandinger/suspensioner skal opretholdes under påfyldning. Der skal udvises særlig omhu med hensyn til at sikre opretholdelse af homogeniteten i starten af en påfyldningsproces, efter afbrydelser samt i slutningen af processen.
- g) Hvis færdigvaren ikke emballeres med det samme, skal den maksimale opbevaringstid og opbevaringsbetingelserne være specificeret og overholdes.

V. MEDICINSKE GASSER

V.1. Anvendelsesområde

Dette afsnit indeholder supplerende krav, der gælder for fremstilling af veterinærlægemidler indeholdende medicinske gasser. I dette afsnit forstås ved »gas« et stof, der er fuldstændig gasformigt ved 1,013 bar og + 20 °C, eller som har et damptryk på over 3 bar ved + 50 °C.

Helt undtagelsesvis gælder det for kontinuerlig fremstilling, hvor mellemlagring af gassen i tidsrummet fra fremstillingen af det virksomme stof til fremstillingen af lægemidlet ikke er mulig, at hele processen (fra udgangsmaterialerne (virksomt stof) til det færdige lægemiddel) er omfattet af denne forordnings anvendelsesområde.

V.2. Personale

Personalet skal være særligt uddannet i de specifikke farer, der er forbundet med disse produkter; træningsprogrammerne skal omfatte tankvognschauffører og personale stillet til rådighed af underkontrahenter, som kan have indflydelse på kvaliteten af medicinske gasser (f.eks. personale med ansvar for vedligeholdelse af trykflasker ⁽¹⁾ eller ventiler).

V.3. Lokaler

V.3.1. Trykflasker og mobile kryobeholdere ⁽²⁾ skal kontrolleres, klargøres, fyldes og opbevares i områder adskilt fra områder med ikke-medicinske gasser, og der må ikke udveksles trykflasker/mobile kryobeholdere mellem de respektive områder. Kontrol, klargøring, påfyldning og opbevaring af andre gasser i de samme områder kan dog accepteres, forudsat at disse processer udføres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

V.3.2. Lokaler skal være udformet på en sådan måde, at der er særskilte, afmærkede områder til diverse forskellige gasser, og med tydelig identificering og klar adskillelse af trykflasker/mobile kryobeholdere på diverse procestrin (f.eks. »afventer kontrol«, »afventer påfyldning«, »karantæne«, »certificeret«, »kasseret«, »forberedte leverancer«). Den anvendte metode til at sikre disse forskellige adskillelsesniveauer vil afhænge af arten, omfanget og kompleksiteten af den samlede proces. Der kan anvendes afmærkede gulvarealer, skillevægge, barrierer, skilte, mærkater eller andre egnede midler.

V.3.3. Trykflasker/kryobeholdere til hjemmebrug ⁽³⁾ (uanset om de er tomme efter sortering eller vedligeholdelse eller fyldt) skal opbevares overdækket og beskyttes mod ugunstige vejrforhold. Fyldte trykflasker/kryobeholdere til hjemmebrug skal opbevares på en måde, der sikrer, at de leveres i ren stand kompatibel med det miljø, de vil blive anvendt i.

⁽¹⁾ I dette afsnit forstås ved »trykflaske« en beholder, sædvanligvis cylinderformet, som er egnet til komprimeret, flydende eller opløst gas, og som er forsynet med en anordning til regulering af den spontane udstømning af gas ved atmosfærisk tryk og rumtemperatur.

⁽²⁾ I dette afsnit forstås ved »mobil kryobeholder« en mobil termisk isoleret beholder, der er konstrueret til at holde indholdet i flydende tilstand. Denne term omfatter ikke tankbeholdere.

⁽³⁾ I dette afsnit forstås ved »kryobeholder til hjemmebrug« en mobil kryobeholder beregnet til opbevaring af flydende ilt og dispensering af gasformig ilt i patientens hjem.

- V.3.4. Særlige opbevaringsbetingelser foreskrevet i markedsføringstilladelsen (f.eks. for gasblandinger, hvor der sker faseadskillelse ved frysning) skal overholdes.

V.4. Udstyr

- V.4.1. Udstyr skal være udformet med henblik på at sikre, at den rigtige gas påfyldes den rigtige beholder ⁽⁴⁾. Der må normalt ikke være krydssamlinger mellem rørledninger, der transporterer forskellige gasser. Er krydssamlinger påkrævet (f.eks. udstyr til påfyldning af blandinger) som led i kvalificeringsprocessen, skal det sikres, at der ikke er risiko for krydskontaminering mellem de forskellige gasser. Desuden skal manifoldene ⁽⁵⁾ være forsynet med særlige samlinger. Brug af samlinger, der opfylder forskellige standarder, på samme påfyldningssted, skal kontrolleres nøje; det samme gælder brug af adaptere, der måtte være nødvendige for at omgå (bypasse) de pågældende påfyldningsforbindelsessystemer.
- V.4.2. Tanke ⁽⁶⁾ og tankbeholdere ⁽⁷⁾ skal udelukkende anvendes til én bestemt gas af en nærmere defineret kvalitet. En medicinsk gas kan dog opbevares eller transporteres i de samme tanke/mellemlagringsbeholdere/tankbeholdere som den samme gas til ikke-medicinsk brug, forudsat at kvaliteten af sidstnævnte mindst svarer til kvaliteten af den medicinske gas, at standarderne for god fremstillingspraksis er opretholdt, og at fremgangsmåden er berettiget i henhold til kvalitetsrisikostyringsprincipperne.
- V.4.3. Et fælles system, der forsyner både medicinske og ikke-medicinske gasmanifolds med gas, kan kun accepteres, hvis der opereres med en valideret metode til at forhindre tilbagestrømning fra gasledningen med ikke-medicinsk gas til gasledningen med medicinsk gas.
- V.4.4. Påfyldningsmanifolds skal udelukkende anvendes til én enkelt medicinsk gas eller til en bestemt blanding af medicinske gasser. I ekstraordinære tilfælde kan påfyldning af manifolds, der anvendes til medicinske gasser, med gasser, der anvendes til ikke-medicinske formål, være acceptabel, hvis det er behørigt begrundet, og påfyldningen udføres under forhold. I disse tilfælde skal kvaliteten af den ikke-medicinske gas som minimum svare til den kvalitet, der kræves for den medicinske gas, og standarderne for god fremstillingspraksis skal være overholdt. Endvidere skal påfyldningen i sådanne tilfælde ske på kampagnebasis.
- V.4.5. Reparation og vedligeholdelse (herunder rengøring og rensning ⁽⁸⁾) af udstyr må ikke indvirke negativt på de medicinske gassers kvalitet. Især skal procedurer beskrive de foranstaltninger, der skal træffes efter reparations- og vedligeholdelsesarbejde, der indebærer brud på systemets integritet. Det skal helt specifikt være eftervist, at udstyret er frit for kontaminering, der vil kunne indvirke negativt på færdigvarens kvalitet, inden den frigives til brug. Der skal føres fortegnelser.
- V.4.6. En procedure skal beskrive de foranstaltninger, der skal træffes, når en tankbeholder tages i brug til medicinsk gas på ny (efter transport af ikke-medicinsk gas på de i afsnit V.4.2 omhandlede betingelser eller efter vedligeholdelsesaktiviteter), idet disse foranstaltninger skal omfatte passende analytisk testning.

V.5. Dokumentation

- V.5.1. Dataene i fortegnelserne for de enkelte batcher af medicinske gasser skal sikre, at enhver fyldt beholder kan spores til væsentlige aspekter af de relevante påfyldningsprocesser. Følgende skal registreres som relevant:
- produktets navn
 - batchnummer

⁽⁴⁾ I dette afsnit forstås ved »beholder« en kryobeholder (tank, tankbeholder eller en anden type mobil kryobeholder), en trykflaske, et trykflaskebundt eller enhver anden beholder, der er i direkte kontakt med gassen.

⁽⁵⁾ I dette afsnit forstås ved »manifold« udstyr eller apparatur til samtidig tømning eller påfyldning af en eller flere gasbeholdere.

⁽⁶⁾ I dette afsnit forstås ved »tank« en statisk termisk isoleret beholder til opbevaring af en flydende eller kryogen gas. En tank kaldes også en »fastmonteret kryobeholder«.

⁽⁷⁾ I dette afsnit forstås ved »tankbeholder« en termisk isoleret beholder monteret på et køretøj til transport af flydende eller kryogen gas.

⁽⁸⁾ I dette afsnit forstås ved »rensning« fjernelse af restgas fra en beholder/et system ved først at sætte beholderen/systemet under tryk og derefter udlufte gassen anvendt til rensningen til 1,013 bar.

- dato og klokkeslæt for påfyldningen
- identifikation af den eller de personer, der har udført hvert enkelt vigtigt trin (f.eks. *line clearance*, modtagelse, påfyldningsforberedelser, påfyldning osv.)
- batchreference(r) for den eller de gasser, der er anvendt til påfyldningen, herunder status
- anvendt udstyr (f.eks. påfyldningsmanifold)
- antal trykflasker/mobile kryobeholdere før påfyldning, herunder individuelle identifikationsreferencer og vandkapacitet
- udførelse af præpåfyldningsaktiviteter
- nøgleparametre, som er nødvendige for at sikre korrekt påfyldning under normale forhold
- resultaterne af den relevante kontrol af, at trykflaskerne/de mobile kryobeholdere er fyldt
- et prøveeksemplar af batchetiketten
- specifikationerne for færdigvaren og resultaterne af kvalitetskontroltest (herunder henvisning til testudstyrets kalibreringsstatus)
- antal kasserede trykflasker/mobile kryobeholdere, med individuelle identifikationsreferencer og begrundelsen for kasseringen
- en detaljeret beskrivelse af eventuelle problemer eller usædvanlige hændelser samt en underskrevet tilladelse til eventuelle afvigelser fra påfyldningsinstruktionerne
- certificeringserklæring fra den sagkyndige person samt dato og underskrift.

V.5.2. Der skal føres fortegnelser over de enkelte batcher af gas, der er bestemt til levering til tanke i sundhedsfaciliteter. Disse fortegnelser skal inkludere følgende:

- produktets navn
- batchnummer
- identifikationsreference for tanken
- dato og klokkeslæt for påfyldningen
- identifikation af den eller de personer, der har foretaget påfyldningen af tanken (tankbeholderen)
- angivelse af forsyningstankbeholderen (tanken), angivelse af kildegassen, alt efter hvad der er relevant
- relevante oplysninger om påfyldningsprocessen
- specifikationer for færdigvaren og resultaterne af kvalitetskontroltest (herunder henvisning til testudstyrets kalibreringsstatus)
- en detaljeret beskrivelse af eventuelle problemer eller usædvanlige hændelser samt en underskrevet tilladelse til eventuelle afvigelser fra påfyldningsinstruktionerne
- certificeringserklæring fra den sagkyndige person samt dato og underskrift.

V.6. Produktion

V.6.1. Overførsler og leverancer af kryogen og flydende gas ⁽⁹⁾ skal ske i overensstemmelse med følgende krav:

- a) Overførsel af kryogene eller flydende gasser fra primær opbevaring, herunder kontrolforanstaltninger før overførslen, skal ske i overensstemmelse med validerede procedurer udarbejdet med henblik på at forhindre kontaminering. Overførselslinjer skal være forsynet med kontraventiler ⁽¹⁰⁾ eller passende alternative anordninger. Bøjelige samlinger, forbindelsesslanger og konnektorer skal skylles med den relevante gas før brug.
- b) De overførselsslanger, der anvendes til påfyldning af tanke og tankbeholdere, skal være udstyret med produktspecifikke samlinger. Brug af adaptere, der gør det muligt at forbinde tanke og tankbeholdere, der ikke anvendes til de samme gasser, skal kontrolleres på passende vis.
- c) Gasleverancer kan overføres til tanke indeholdende gas af samme definerede kvalitet, forudsat at en prøve testes for at sikre, at kvaliteten af den leverede gas er acceptabel. Denne prøve kan udtages fra den gas, der skal leveres, eller fra modtagertanken efter levering.
- d) Påfyldning af tanke, der opbevares af kunden hos kunden selv, skal ske i overensstemmelse med afsnit V.7.3.

V.6.2. Påfyldning og mærkning af trykflasker og mobile kryobeholdere skal ske i overensstemmelse med følgende krav:

- a) Før påfyldning af trykflasker og mobile kryobeholdere skal en batch/batcher af gas(ser) udvælges, kontrolleres i overensstemmelse med specifikationerne og godkendes til påfyldning.
- b) I tilfælde af kontinuerlige processer skal der gennemføres passende in process-kontrol med henblik på at sikre, at gassen overholder specifikationerne.
- c) Trykflasker, mobile kryobeholdere og ventiler skal være i overensstemmelse med passende tekniske specifikationer og de relevante krav i markedsføringstilladelsen. De skal udelukkende anvendes til én enkelt medicinsk gas eller til en bestemt blanding af medicinske gasser. Trykflasker skal være farvekodet i overensstemmelse med de relevante standarder. De skal så vidt muligt være forsynet med minimumstrykventil ⁽¹¹⁾ med tilbageløbsmekanisme med henblik på at sikre den fornødne beskyttelse mod kontaminering.
- d) Trykflasker, mobile kryobeholdere og ventiler skal kontrolleres inden første anvendelse i produktion og skal vedligeholdes på forsvarlig vis. Anvendes der CE-mærket medicinsk udstyr, skal det vedligeholdes i overensstemmelse med fremstillernes instruktioner.
- e) Kontrol- og vedligeholdelsesarbejde må ikke påvirke lægemidlets kvalitet og sikkerhed. Det vand, der anvendes til hydrostatisk tryktestning af trykflasker, skal som minimum være af drikkevandskvalitet.
- f) Trykflasker skal i forbindelse med kontrol og vedligeholdelsesarbejde underkastes indvendig visuel inspektion, inden ventilen monteres, med henblik på at sikre, at de ikke er kontamineret med vand eller andre kontaminanter. Dette er navnlig påkrævet, når der er tale om nye trykflasker, som tages i brug til medicinsk gas for første gang, eventuelt efter forskriftsmæssig testning af trykniveauer eller tilsvarende testning, hvor ventilen fjernes, eller hver gang ventilen udskiftes.

⁽⁹⁾ I dette afsnit forstås ved »flydende gas« en gas, som, når den er emballeret med henblik på transport, er delvist flydende (eller fast) ved temperaturer på over – 50 °C.

⁽¹⁰⁾ I dette afsnit forstås ved »kontraventil« en ventil, der kun muliggør gennemstrømning i én retning.

⁽¹¹⁾ I dette afsnit forstås ved »minimumstrykventil« en trykflaskeventil, som sikrer fastholdelse af et tryk over det atmosfæriske tryk i en gasflaske efter brug med det formål at forhindre indvendig kontaminering af flasken.

- g) Når ventilen er påmonteret, skal den holdes lukket med henblik på at forhindre indtrængen af kontaminering i trykflasken. Hvis der er den mindste tvivl om trykflaskens indvendige tilstand, skal ventilen fjernes, og flasken inspiceres indvendigt med henblik på at sikre, at den ikke er kontamineret.
- h) Ansvar for vedligeholdelse og reparation af trykflasker, mobile kryobeholdere og ventiler påhviler fremstilleren af lægemidlet. Hvis disse opgaver gives i underentreprise, må de kun udføres af godkendte underkontrahenter, og der skal indgås kontrakter, som bl.a. indeholder tekniske specifikationer. Underkontrahenter skal underkastes audit med det formål at sikre, at der til enhver tid overholdes passende standarder.
- i) Der skal opereres med et system, der sikrer, at trykflasker, mobile kryobeholdere og ventiler kan spores.
- j) Følgende kontrolforanstaltninger skal gennemføres inden påfyldning:
- Trykflasker skal underkastes kontrol efter en nærmere fastlagt procedure med det formål at sikre, at der er et positivt resttryk i den enkelte trykflaske.
- Hvis trykflasken er forsynet med minimumstrykventil, og der ikke er nogen signalfunktion, der angiver, at der er et positivt resttryk, skal det kontrolleres, om ventilen fungerer korrekt. Konstateres det, at ventilen ikke fungerer korrekt, skal trykflasken sendes til vedligeholdelse.
- Hvis trykflasken ikke er forsynet med minimumstrykventil, og der ikke er et positivt resttryk, skal trykflasken gøres til genstand for yderligere foranstaltninger med henblik på at sikre, at den ikke er kontamineret med vand eller andre kontaminanter; som yderligere foranstaltninger kan overvejes f.eks. indvendig visuel inspektion efterfulgt af rengøring efter en valideret metode.
- Kontrol af, at alle tidligere batchetiketter er fjernet.
 - Kontrol af, at eventuelle beskadigede produktetiketter er fjernet og udskiftet.
 - Visuel udvendig inspektion af alle trykflasker, mobile kryobeholdere og ventiler for buler/hak, tændsår, affaldsrester, andre skader samt kontaminering med olie eller fedt; rengøring skal foretages som fornødent.
 - Kontrol af, at afgangsforsindelsen på alle trykflasker og mobile kryobeholdere passer til den gas, de anvendes til.
 - Kontrol af datoen for den næste test, der skal udføres på ventilen (hvis der er tale om ventiler, der skal testes med jævne mellemrum).
 - Kontrol af trykflaskerne eller de mobile kryobeholdere med henblik på sikre, at alle test, der kræves i henhold til nationale eller internationale bestemmelser (f.eks. hydrostatiske tryktest eller tilsvarende for trykflasker), er udført og stadig er gyldige.
 - Kontrol af, at alle trykflasker er farvekodet som angivet i markedsføringstilladelsen (med farvekoder for de relevante nationale/internationale standarder).
- k) Der skal udvises omhyggelighed ved klargøring af trykflasker, der er returneret med henblik på genpåfyldning, for at minimere risikoen for kontaminering, i overensstemmelse med de procedurer, der er fastsat i markedsføringstilladelsen. Disse procedurer, som omfatter evakuering⁽¹²⁾ og/eller rensning, skal være valideret⁽¹³⁾.
- l) Der skal udvises omhyggelighed ved klargøring af mobile kryobeholdere, der er returneret med henblik på genpåfyldning, for at minimere risikoen for kontaminering, i overensstemmelse med de procedurer, der er fastsat i markedsføringstilladelsen. Mobile beholdere uden resttryk skal først og fremmest klargøres efter en valideret metode.

⁽¹²⁾ I dette afsnit forstås ved »evakuering« fjernelse af restgas fra en beholder/et system til et tryk på under 1,013 bar ved hjælp af et vakuumsystem.

⁽¹³⁾ Komprimerede gasser skal have en maksimal teoretisk urenhed på 500 ppm v/v ved et påfyldningstryk på 200 bar ved 15 °C (og tilsvarende for andre påfyldningstryk).

- m) Der skal foretages passende kontrol for at sikre, at alle trykflasker/mobile kryobeholdere er korrekt påfyldt.
- n) Alle fyldte trykflasker skal hver især testes for utætheder efter en passende metode, før trykflasken forsynes med anbrudsanordning. Testmetoden må ikke resultere i, at kontaminanter kommer ind i ventiludtaget, og skal, hvor det er relevant, udføres efter udtagelse af kvalitetsprøver.
- o) Efter påfyldningen skal trykflaskens ventiler forsynes med hætter, der beskytter udtage mod kontaminering. Trykflasker og mobile kryobeholdere skal være forsynet med anbrudsanordning.
- p) Alle trykflasker og mobile kryobeholdere skal være mærket. Batchnummer og udløbsdato kan fremgå af en særskilt etiket.
- q) For så vidt angår medicinske gasser, der produceres ved at blande to eller flere forskellige gasser (i rørsystemet før påfyldning (in-line) eller direkte i trykflaskerne), skal blandingsprocessen være valideret med henblik på at sikre, at gasserne blandes korrekt i den enkelte trykflaske, og at blandingen er homogen.

V.7. Kvalitetskontrol

V.7.1. For trykflasker skal prøveudtagningsplanen og den analyse, der skal foretages, opfylde følgende krav, medmindre andet er angivet i markedsføringstilladelsen:

- a) Hvis en enkelt medicinsk gas fyldes på trykflasker via en manifold, der er tilsluttet flere flasker, skal gassen fra mindst én trykflaske fra hver manifoldpåfyldningscyklus testes for identitet og indhold, hver gang flaskerne udskiftes på manifolden.
- b) Hvis en enkelt medicinsk gas fyldes på én trykflaske ad gangen, skal gassen fra mindst én flaske fra hver uafbrudt påfyldningscyklus testes for identitet og indhold. Et eksempel på en uafbrudt påfyldningscyklus er ét skifteholds produktion med samme personale, udstyr og batch af gas, der skal påfyldes.
- c) For så vidt angår medicinske gasser, der produceres ved at blande to eller flere gasser i en trykflaske fra samme manifold, skal gassen fra hver enkelt flaske underkastes testning af indholdet og identiteten af hver enkelt komponentgas. Hvad angår eventuelle hjælpestoffer kan der udføres identitetstestning på én trykflaske pr. manifoldpåfyldningscyklus (eller pr. uafbrudt påfyldningscyklus, hvis der er tale om trykflasker, der fyldes én ad gangen). Testning af færre trykflasker kan accepteres, såfremt der anvendes et valideret automatisk påfyldningssystem.
- d) Der gælder de samme principper for forblandede gasser som for enkeltgasser, når der udføres kontinuerlig in-line-testning af den blanding, der skal påfyldes. Der gælder det samme princip for forblandede gasser som for medicinske gasser, der produceres ved at blande gasser i trykflaskerne, når der ikke udføres kontinuerlig in-line-testning af den blanding, der skal påfyldes.

Der skal udføres testning for vandindhold, medmindre andet er begrundet.

V.7.2. Den endelige testning af mobile kryobeholdere skal bl.a. inkludere en assay- og identitetstest på hver enkelt beholder, medmindre andet er angivet i markedsføringstilladelsen. Testning pr. batch kan kun accepteres, hvis det er eftervist, at de kritiske egenskaber ved den gas, der er tilbage i de enkelte beholdere før genpåfyldning, er opretholdt.

V.7.3. Kryobeholdere, der opbevares af kunden (tanke i sundhedsfaciliteter eller kryobeholdere til hjemmebrug) og genpåfyldes på stedet fra dedikerede tankbeholdere, behøver ikke at blive testet efter påfyldning, forudsat at leverancen ledsages af et analysecertifikat for tankbeholderens indhold. Det skal dog være eftervist, at specifikationerne for gassen i beholderne er overholdt under de på hinanden følgende genpåfyldninger.

V.7.4. Reference- og retentionsprøver er ikke påkrævet, medmindre andet specifikt er angivet. Løbende stabilitetsundersøgelser er ikke påkrævet, hvis indledende stabilitetsundersøgelser er blevet erstattet af bibliografiske data ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Vejledning CPMP/QWP/1719/00.

VI. INHALATIONSÆROSOLER TIL TRYKUDLØST DOSERING (PRÆPARATER)

VI.1. **Generelt**

VI.1.1. Fremstilling af veterinærlægemidler i form af inhalationsaerosoler til trykudløst dosering med doseringsventiler skal ske under betingelser, der minimerer mikrobiel kontaminering og partikelkontaminering.

VI.1.2. Det er særlig vigtigt at sikre kvaliteten af ventilkomponenter og, for så vidt angår suspensioner, ensartethed.

VI.2. **Lokaler og udstyr**

VI.2.1. Fremstilling og påfyldning skal så vidt muligt ske i et lukket system.

VI.2.2. Hvor der sker eksponering af produkter eller rene komponenter, skal området være forsynet med filtreret luft, opfylde kravene til som minimum et klasse D-miljø og tilgås via sluser.

VI.3. **Produktion og kvalitetskontrol**

VI.3.1. Der skal i specifikationerne for samt ved prøveudtagning og testning af doseringsventiler tages behørigt hensyn til kompleksiteten af disse.

VI.3.2. Ventilproducenten skal underkastes audit til kontrol af overholdelsen af kvalitetskravene.

VI.3.3. Alle væsker (f.eks. flydende eller gasformige drivmidler) skal filtreres, så partikler på over 0,2 mikrometer fjernes. Det skal overvejes at foretage yderligere filtrering umiddelbart inden påfyldning, hvis det er muligt.

VI.3.4. Beholdere og ventiler skal rengøres efter en valideret procedure, der er passende i forhold til produktets anvendelse, med henblik på at sikre, at der ikke forekommer kontaminanter såsom tekniske hjælpestoffer (f.eks. smøremidler) eller uacceptable mikrobiologiske kontaminanter. Ventiler skal efter rengøring opbevares i rene, lukkede beholdere, og der skal træffes forholdsregler for at forhindre kontaminering under den efterfølgende håndtering, f.eks. i forbindelse med udtagning af prøver. Beholderne skal tilføres påfyldningslinjen i ren stand eller rengøres på linjen umiddelbart før påfyldningen.

VI.3.5. Der skal træffes forholdsregler for at sikre ensartetheden af suspensioner på påfyldningsstedet under hele påfyldningsprocessen.

VI.3.6. Ved anvendelse af en tottrinspåfyldningsproces er det nødvendigt at sikre, at begge påfyldninger har den korrekte vægt, således at indholdet har den korrekte sammensætning. Med dette for øje anbefales 100 % vægtkontrol på hvert trin.

VI.3.7. Kontrol efter påfyldning skal sikre, at der ikke forekommer uacceptabel udsivning. Al lækagetestning skal udføres på en sådan måde, at mikrobiel kontaminering eller restfugtighed undgås.

BILAG IV

IT-SYSTEMER

I. ANVENDELSESOMRÅDE

Kravene i dette bilag finder anvendelse på IT-systemer, der anvendes i forbindelse med fremstilling af veterinærlægemidler, for så vidt anvendelsen falder ind under anvendelsesområdet for god fremstillingspraksis. Anvendelse af computersystemer på fremstillingssites til formål, der ikke vedrører det farmaceutiske kvalitetssystem (f.eks. personaleanliggender, kommercielle spørgsmål osv.), er ikke omfattet af kravene i dette bilag.

II. GENERELLE KRAV

- II.1. IT-infrastruktur⁽¹⁾, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, skal være kvalificeret. Enhver relateret softwareapplikation skal også være valideret. Omfanget af valideringen skal være baseret på risikostyringsprincipperne under hensyntagen til behovet for at sikre produktkvalitet og dataintegritet.
- II.2. Outsourcing af opgaver/processer vedrørende installation, konfiguration, validering, vedligeholdelse, ændring af et IT-system eller enhver anden dertil knyttet tjenesteydelse eller vedrørende databehandling skal ske på grundlag af en skriftlig aftale med en klar beskrivelse af ansvarsfordelingen mellem parterne.
- II.3. Kontrahentens egnethed (herunder eventuelt behov for audit) skal vurderes på grundlag af risikostyringsprincipperne.
- II.4. Dokumentation, der leveres sammen med kommercielt tilgængelige produkter, skal gennemgås af fremstilleren med henblik på kontrol af, at brugerkravene er opfyldt.
- II.5. Leverandører af software, der specifikt er udviklet/tilpasset til brug i den pågældende fremstillingsproces, skal være kvalificeret. Fremstilleren af veterinærlægemidler skal om nødvendigt og efter anmodning fra inspektører kunne fremlægge oplysninger fra kvalitetssystemet hos leverandørerne eller udviklerne af den pågældende specifikke software. De kontraktlige aftaler mellem softwareleverandører og fremstilleren af veterinærlægemidler skal indeholde passende bestemmelser herom.

III. UDVIKLINGSFASEN

- III.1. Fremstilleren skal træffe alle rimelige foranstaltninger til at sikre, at systemet er egnet til at sikre produktets kvalitet, ensartethed i fremstillingsprocessen og overensstemmelse med målene for det farmaceutiske kvalitetssystem.
- III.2. Brugerkravsspecifikationerne skal beskrive, hvilke funktioner IT-systemet skal have, og skal være baseret på risikovurderingsprincipperne. Brugerkravsspecifikationerne skal kunne spores i hele IT-systemets livscyklus.
- III.3. Standarder, protokoller, acceptkriterier, procedurer og fortegnelser skal være begrundet og baseret på en risikovurdering.
- III.4. Valideringsdokumentationen og -rapporterne skal omfatte de relevante trin i hele livscyklussen. Valideringsdokumentationen skal bl.a. omfatte ændringskontrolfortegnelser (hvis relevant) og rapporter om eventuelle afvigelser observeret under valideringsprocessen.
- III.5. Der skal opereres med en procedure for validering af specialfremstillede/skræddersyede IT-systemer, som sikrer formel vurdering og rapportering af kvalitets- og ydeevneparametrene for alle faser i systemets livscyklus.

⁽¹⁾ I dette bilag forstås ved »IT-infrastruktur« den hardware og software, der er nødvendig for, at systemet kan fungere (bl.a. netværkssoftware og operativsystemer).

- III.6. Det skal være eftervist, at testprocedurerne og -scenarierne er hensigtsmæssige. Der skal tages behørigt hensyn til system(proces-)parametergrænser, datagrænser og fejlhåndtering. Når der anvendes automatiserede testværktøjer, er en vurdering af tilstrækkeligheden af disse, herunder af det miljø, testningen udføres i, påkrævet.
- III.7. Når data overføres til et andet dataformat eller -system, skal det verificeres, at migrationsprocessen ikke har ændret dataene (med hensyn til værdi eller betydning).
- IV. DRIFTSFASEN
- IV.1. Der skal føres en ajourført liste (status) over alle de relevante systemer og deres funktionalitet. For kritiske systemer skal systembeskrivelsen indeholde detaljerede oplysninger om fysiske og logiske ordninger, datastrømme og grænseflader med andre systemer eller processer, eventuelle hardware- og softwarekrav og sikkerhedsforanstaltninger.
- IV.2. IT-systemer, der elektronisk udveksler data med andre systemer, skal have passende indbyggede kontrolmekanismer, som skal sikre korrekt og sikker indlæsning og behandling af data.
- IV.3. Kritiske data, der indlæses manuelt, skal underkastes supplerende kontrol. Denne kontrol kan foretages af en anden operatør eller med validerede elektroniske midler. Kritikaliteten og de potentielle konsekvenser af fejlagtige eller ukorrekt indlæste data skal adresseres i overensstemmelse med risikostyringsprincipperne.
- IV.4. Data skal, med både fysiske og elektroniske midler, sikres mod at blive beskadiget. Det skal sikres, at de lagrede data er læsbare, nøjagtige og tilgængelige i hele opbevaringsperioden.
- IV.5. Der skal regelmæssigt foretages backup af alle relevante data. Integriteten og nøjagtigheden af backupdata samt muligheden for at gendanne dem skal kontrolleres i forbindelse med validering og monitoreres løbende.
- IV.6. Det skal sikres, at elektronisk lagrede data kan udskrives. For så vidt angår fortegnelser, der understøtter batchfrigivelse, skal det være muligt at generere udskrifter, hvoraf det fremgår, om der er data, der er blevet ændret siden den oprindelige indlæsning.
- IV.7. Det vil på grundlag af en risikovurdering kunne være hensigtsmæssigt i systemet at indarbejde oprettelse af en fortegnelse over alle ændringer, der er relevante for at eftervise overensstemmelse med god fremstillingspraksis og sletninger (et systemgenereret »auditspor«). I tilfælde af ændring eller sletning af relevante data skal årsagen hertil dokumenteres. Auditspor skal være tilgængelige og skal kunne konverteres til et almindeligt forståeligt format og gennemgås regelmæssigt.
- IV.8. Ændring af et IT-system, herunder systemkonfigurationer, skal ske på kontrolleret vis efter en nærmere fastlagt procedure.
- IV.9. IT-systemer skal gennemgås med jævne mellemrum med henblik på at bekræfte, at de fortsat er i tilfredsstillende stand og opfylder kravene i dette bilag. Denne gennemgang skal som relevant omfatte alle systemets aktuelle funktioner, registrerede afvigelser, hændelser, problemer, opgraderingshistorik, ydeevne, pålidelighed, sikkerhed og valideringsstatusrapporter.
- IV.10. Der skal opereres med fysiske eller logiske kontrolforanstaltninger, der skal sikre, at kun autoriserede personer har adgang til IT-systemerne og til datalagringsområdet. Der skal anvendes passende metoder, som står i et rimeligt forhold til kritikaliteten af IT-systemet, til at forhindre uautoriseret adgang til systemet.
- IV.11. Tildeling, ændring eller annullering af adgangsrettigheder skal registreres.
- IV.12. Identiteten af operatører, der opretter, ændrer, bekræfter eller sletter data, skal registreres, med angivelse af dato og klokkeslæt for de pågældende handlinger.

- IV.13. Alle hændelser — ikke kun system- og datafejl — skal rapporteres og vurderes. Den tilgrundliggende årsag til en kritisk hændelse skal identificeres og danne grundlag for gennemførelse af eventuelle korrigerende og forebyggende foranstaltninger.
- IV.14. Elektroniske fortegnelser kan underskrives elektronisk. Elektroniske signaturer skal være permanent knyttet til de respektive fortegnelser og skal omfatte dato og klokkeslæt for genereringen af signaturen.
- IV.15. Når der anvendes et IT-system til certificeringsregistrering, skal systemet være udformet/kontrolleres på en sådan måde, at det kun er den sagkyndige person, der kan certificere batcherne.
- IV.16. Kontinuiteten i processer udført af IT-systemer, der understøtter kritiske processer, skal være sikret i tilfælde af systemsvigt (f.eks. ved hjælp af et manuelt eller et andet alternativt system). Den tid, der er nødvendig for at kunne tage de alternative ordninger i brug, skal være rimelig i forhold til risiciene. De gennemførte ordninger skal dokumenteres og testes.
- IV.17. Data kan arkiveres. De pågældende data skal kontrolleres for tilgængelighed, læsbarhed og integritet. Hvis der skal foretages relevante ændringer i systemet (f.eks. computerudstyr eller -programmer), skal mulighederne for at finde og hente dataene være sikret og testet.
-

BILAG V

KVALIFICERING OG VALIDERING

I. ANVENDELSESOMRÅDE

Kravene i dette bilag finder anvendelse på kvalificering af udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur og systemer, der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, samt validering af fremstillingsprocessen. IT-systemer, der anvendes ved fremstilling af veterinærlægemidler, skal valideres i overensstemmelse med kravene i bilag IV.

II. GENERELLE KRAV

- II.1. Beslutninger vedrørende genstanden for og omfanget af kvalificeringen/valideringen skal være baseret på en dokumenteret risikovurdering. Retrospektiv kvalificering/validering kan ikke accepteres. Data til støtte for kvalificerings-/valideringsundersøgelser fra kilder, der ikke er omfattet af fremstillernes egne programmer, kan anvendes, hvis det er berettiget og der er tilstrækkelig sikkerhed for deres pålidelighed som understøttelse af den påtænkte kvalificering/validering.
- II.2. Der skal i forbindelse med kvalificering og validering tages hensyn til livscyklussen for den/det/de relevante udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur og systemer samt veterinærlægemidlets livscyklus.
- II.3. Alle planlagte ændringer af udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur, systemer eller fremstillingsprocesser, der vil kunne påvirke veterinærlægemidlets kvalitet, skal dokumenteres formelt, og deres indvirkning på den validerede status eller kontrolstrategi vurderes.
- II.4. Kvalificerings- og valideringsaktiviteter må kun udføres af behørigt uddannet personale, som følger godkendte procedurer, herunder for rapportering. Der skal føres behørigt tilsyn med hele valideringscyklussen.
- II.5. De centrale elementer i sitets kvalificerings- og valideringsprogram skal være klart defineret og dokumenteret i en valideringsstrategiplan eller i et tilsvarende dokument, der som minimum skal omfatte eller henvise til følgende:
- a) den af fremstilleren anvendte generelle kvalificerings- og valideringstilgang
 - b) organisationsstrukturen, herunder roller og ansvarsområder i forbindelse med kvalificerings- og valideringsaktiviteter
 - c) en sammenfatning af udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur, systemer, fremstillingsprocesser på stedet og deres kvalificerings-/valideringsstatus
 - d) strategien for gennemførelse af ændringer »ændringskontrol«) og håndtering af afvigelser med henblik på kvalificering og validering
 - e) vejledning i udvikling af acceptkriterier
 - f) henvisninger til dokumentation til støtte for/registrering af kvalificering og validering
 - g) kvalificerings- og valideringsstrategien/-planen for udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur, systemer eller processer, herunder rekvalificering, hvis det er relevant.
- II.6. Der skal anvendes en kvalitetsrisikostyringsbaseret tilgang til kvalificerings- og valideringsaktiviteter. Risikovurderinger skal gentages som fornødent i lyset af ny viden tilvejebragt i løbet af livscyklussen. Den måde, hvorpå risikovurderinger anvendes til at understøtte kvalificerings- og valideringsaktiviteter, skal dokumenteres.
- II.7. Kvalificerings- og valideringsarbejdet skal omfatte passende kontrol med det formål at sikre integriteten af alle indhentede data.

III. DOKUMENTATION

- III.1. Alle dokumenter, der udarbejdes i forbindelse med kvalificering og validering, skal godkendes og autoriseres af det relevante personale som defineret i det farmaceutiske kvalitetssystem.
- III.2. Sammenhængen mellem de forskellige dokumenter i forbindelse med komplekse kvalificerings-/valideringsprojekter skal være klart beskrevet.
- III.3. Der skal udarbejdes kvalificerings-/valideringsprotokoller, som beskriver de kritiske systemer, egenskaber og parametre samt de dertil knyttede acceptkriterier.
- III.4. Kvalificeringsdokumenter kan kombineres, i det omfang det er relevant, f.eks. dokumenter vedrørende henholdsvis installationskvalificering og driftskvalificering.
- III.5. I tilfælde, hvor kvalificerings-/valideringsprotokoller og anden dokumentation leveres af en tredjepart, der yder valideringstjenester, skal det relevante personale på fremstillingssitet bekræfte dens/deres egnethed og overensstemmelse med interne procedurer, inden de(n) godkendes. Leverandørprotokoller kan suppleres med yderligere dokumentation/testprotokoller før brug.
- III.6. Enhver væsentlig ændring af den godkendte protokol under gennemførelsen (acceptkriterier, driftsparametre osv.) skal dokumenteres som en afvigelse og begrundes videnskabeligt.
- III.7. Resultater, der ikke opfylder de på forhånd fastsatte acceptkriterier, skal registreres som en afvigelse og undersøges til bunds. Konsekvenserne for kvalificerings- og valideringsstatussen skal beskrives i rapporten.
- III.8. Kvalificerings-/valideringsgennemgangen og -konklusionerne skal rapporteres, og de opnåede resultater sammenfattes med udgangspunkt i acceptkriterierne. Eventuelle efterfølgende ændringer i acceptkriterierne skal være videnskabeligt begrundet, og der skal fremsættes en endelig anbefaling vedrørende resultatet af kvalificeringen/valideringen.
- III.9. Formel frigivelse til næste trin i kvalificerings-/valideringsprocessen skal godkendes af det relevante ansvarlige personale, enten som led i godkendelsen af kvalificerings-/valideringsrapporten eller ved et særskilt sammenfattende dokument. Der kan gives betinget godkendelse til at gå videre til næste kvalificerings-/valideringstrin i situationer, hvor visse acceptkriterier eller afvigelser ikke er blevet adresseret fuldt ud, samtidig med at der foreligger en dokumenteret vurdering, som underbygger, at der ikke vil være nogen væsentlig indvirkning på den næste aktivitet.

IV. KVALIFICERINGSTRIN FOR Udstyr, FACILITETER, FORSYNINGSINFRASTRUKTUR OG SYSTEMER

- IV.1. Kvalificering skal omfatte samtlige trin fra udviklingen af brugerkravsspecifikationerne i første omgang til den endelige anvendelse af udstyret, faciliteten, forsyningsinfrastrukturen eller systemet. De enkelte trin/kriterier skal være tilpasset projektets specifikke karakteristika, men de vigtigste trin samt visse kriterier, som kan inkluderes på de enkelte trin, er beskrevet i afsnit IV.2-IV.7 til orientering.

IV.2. **Brugerkravsspecifikationer**

Specifikationerne for udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur eller systemer skal være fastsat i brugerkravsspecifikationerne eller et funktionsspecifikationsdokument. De væsentligste kvalitetsaspekter skal være indarbejdet på dette trin, og eventuelle risici skal være begrænset til et acceptabelt niveau. Brugerkravsspecifikationerne skal være et referencepunkt i hele valideringslivscyklussen.

IV.3. **Designkvalificering**

Designkvalificering er dokumenteret verifikation af, at den påtænkte udformning af udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur eller systemer er egnet til formålet. Det skal ved designkvalificering tillige eftervises og dokumenteres, at udformningen er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis. Kravene i brugerkravsspecifikationerne skal verificeres i forbindelse med designkvalificeringen.

IV.4. **Fabriksgodkendelsestestning (FAT)/sitegodkendelsestestning (SAT)**

Udstyr kan, hvis det er relevant, vurderes hos sælgeren forud for levering. Dette vil især kunne være relevant, hvis der er tale om nye eller komplekse teknologier.

Inden udstyret installeres, skal det være bekræftet, at det opfylder brugerkravsspecifikationerne/funktionsspecifikationerne, hos sælgeren, hvis det er relevant.

I det omfang det er relevant og berettiget, kan dokumentation gennemgås og visse test udføres som led i fabriksgodkendelsestestningen eller på andre trin, uden at det er nødvendigt at gentage gennemgangen/testningen på stedet som led i installations- eller driftskvalificering, forudsat at det er eftervist, at funktionaliteten ikke påvirkes af transport- eller installationsaktiviteterne.

Fabriksgodkendelsestestning kan suppleres med sitegodkendelsestestning efter modtagelse af udstyret på fremstillingssitet.

IV.5. **Installationskvalificering**

Installationskvalificering er dokumenteret verifikation af, at udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur eller systemer, som installeret eller efter at være blevet modificeret, er i overensstemmelse med den godkendte udformning og fremstillers anbefalinger.

Installationskvalificering skal som minimum omfatte:

- a) verifikation af, at komponenter, instrumenter, udstyr, rørinstallationer og forsyningsfaciliteter er korrekt installeret i forhold til de relevante tekniske tegninger og specifikationer
- b) verifikation af korrekt installation i forhold til de på forhånd fastsatte kriterier
- c) indsamling og kollision af leverandørens betjenings- og arbejdsinstruktioner og vedligeholdelsesforskrifter
- d) kalibrering af instrumenter
- e) verifikation af konstruktionsmaterialer.

IV.6. **Driftskvalificering**

Driftskvalificering er dokumenteret verifikation af, at udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur eller systemer, som installeret eller efter at være blevet modificeret, fungerer efter hensigten inden for hele funktionsområdet. Driftskvalificering følger normalt efter installationskvalificering, idet der dog — afhængigt af udstyrets kompleksitet — kan foretages kombineret installations-/driftskvalificering.

Driftskvalificering skal som minimum omfatte:

- test udviklet på grundlag af den eksisterende viden om processer, systemer og udstyr med det formål at sikre, at systemet fungerer efter hensigten
- test til bekræftelse af øvre og nedre driftsgrænser, herunder worst case-betingelser.

IV.7. **Ydeevnevalificering**

Ydeevnevalificering er dokumenteret verifikation af, at udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur eller systemer kan fungere effektivt og på reproducerbar vis, baseret på de godkendte specifikationer og fremstillingsprocessen. Dette trin skal generelt følge efter endt installations- og driftskvalificering med tilfredsstillende resultat, idet det dog i visse tilfælde kan være hensigtsmæssigt at udføre det i forbindelse med driftskvalificering eller procesvalidering.

Ydeevnevalificering skal omfatte test med produktionsmaterialer, kvalificerede substitutter eller simulerede produkter med en under normale driftsbetingelser og anvendelse af worst case-batchstørrelser påviseligt tilsvarende adfærd. Den prøveudtagningshyppighed, der anvendes til bekræftelse af proceskontrollen, skal være begrundet.

Testningen skal dække funktionsområdet for den påtænkte proces, medmindre der foreligger dokumenteret evidens fra udviklingsfaserne, der bekræfter funktionsområdet.

Andre krav

- IV.8. Kvaliteten af damp, vand, luft og andre gasser skal bekræftes efter installation i overensstemmelse med ovennævnte tilgang. Der skal med kvalificeringens varighed og omfang tages behørigt hensyn til sæsonbestemte variationer (hvor det er relevant) og den påtænkte anvendelse af den pågældende forsyningsinfrastruktur.
- IV.9. Der skal gennemføres en risikovurdering i tilfælde, hvor der kan være direkte kontakt (f.eks. varme-, ventilations- og klimaanlæg (HVAC-systemer)) eller indirekte kontakt (f.eks. via varmevekslere) med produktet, med henblik på at afbøde risikoen for svigt.
- IV.10. Kvalificeringen af det udstyr, der anvendes til primæremballage, skal gennemføres ved de minimums- og maksimumsfunktionsområder, der er fastsat for de kritiske procesparametre såsom temperatur, maskinhastighed og forseglingsstryk.
- V. REKVALIFICERING
- V.1. Udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur og systemer skal revurderes med en passende hyppighed til bekræftelse af, at de(t) fortsat er egnede til de påtænkte processer.
- V.2. Behovet for rekvalificering (f.eks. efter ændringer i udstyr/systemer) skal vurderes på grundlag af kvalitetsrisikostyringsprincipperne.
- VI. PROCESVALIDERING
- VI.1. **Generelle krav**
- VI.1.1. Procesvalidering er evidensbaseret dokumentation af, at processen – ved drift inden for de fastsatte parametre – gør det muligt effektivt og på reproducerbar vis at fremstille et veterinærlægemiddel i overensstemmelse med de krævede specifikationer og kvalitetsegenskaber og med betingelserne i markedsføringstilladelsen.
- VI.1.2. Det skal med procesvalideringen eftervises, at processen gør det muligt konsekvent at opfylde/overholde alle kvalitetsegenskaber og procesparametre, der er vigtige for at sikre den nødvendige produktkvalitet. Klassificeringen af procesparametre og kvalitetsegenskaber som kritiske eller ikke-kritiske skal foretages under hensyntagen til den tilgængelige produkt- og procesviden ⁽¹⁾ og på grundlag af en risikovurdering; den skal være behørigt dokumenteret.
- VI.1.3. Det skal eftervises, at fremstillingsprocesserne gør det muligt at sikre ensartet produktion af et produkt af den fornødne kvalitet under overholdelse af de krav, der er fastsat i markedsføringstilladelsen, inden det pågældende veterinærlægemiddel markedsføres. Retrospektiv validering kan ikke accepteres.
- VI.1.4. Procesvalidering af nye produkter skal omfatte alle påtænkte markedsførte styrker og fremstillingssites. Bracketing kan være berettiget for nye produkter baseret på omfattende procesviden fra udviklingsstadiet kombineret med et passende løbende verifikationsprogram.
- VI.1.5. Ved procesvalidering af produkter, der overføres fra ét site til et andet eller inden for samme site, kan antallet af valideringsbatcher reduceres ved anvendelse af en bracketingtilgang. Denne tilgang skal være videnskabeligt begrundet baseret på den eksisterende viden om de pågældende produkter. Forskellige styrker, batchstørrelser og pakningsstørrelser/beholdertyper kan også gøres til genstand for en bracketingtilgang, hvis det er berettiget.
- VI.1.6. Batcher, der anvendes til procesvalidering, skal normalt være af samme størrelse som de batcher, der påtænkes markedsført; anvendelse af andre batchstørrelser skal begrundes på behørig vis.

⁽¹⁾ En tilstrækkelig procesviden er især af betydning ved anvendelse af begrebet designrum og i forbindelse med udvikling af matematiske modeller.

VI.1.7. Udstyr, faciliteter, forsyningsinfrastruktur og systemer, der anvendes til procesvalidering, skal være kvalificeret. Desuden skal testmetoder, der anvendes til procesvalidering, være valideret til den påtænkte anvendelse.

VI.1.8. Valideringsbatcher må kun frigives til markedet, hvis dette er bestemt på forhånd, og under forudsætning af at de er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (bl.a. for så vidt angår acceptkriterierne for validering eller kriterierne vedrørende kontinuerlig procesverifikation) og med betingelserne i markedsføringstilladelsen.

VI.2. Traditionel procesvalidering

VI.2.1. Med den såkaldte traditionelle tilgang fremstilles en række batcher af færdigvaren under rutinemæssige betingelser med henblik på at bekræfte reproducerbarheden.

VI.2.2. Om end fremstilling af mindst tre på hinanden følgende batcher under rutinemæssige betingelser generelt anses for at kunne udgøre validering af en proces, skal antallet af batcher, der anvendes til valideringen af processen, være baseret på en risikovurdering, hvor der tages hensyn til kompleksiteten af processen og variabiliteten i resultaterne af processen samt andre relevante faktorer.

Et alternativt antal batcher kan være berettiget under hensyntagen til, om der anvendes standardfremstillingsmetoder, og om lignende produkter eller processer allerede fremstilles/anvendes på det pågældende site. Det kan være nødvendigt at supplere en første validering omfattende tre batcher med yderligere data fra efterfølgende batcher i forbindelse med løbende procesverifikation.

VI.2.3. Der skal udarbejdes en procesvalideringsprotokol, som beskriver de kritiske procesparametre (dvs. procesparametre, for hvilke det gælder, at variabilitet i dem har indvirkning på kritiske kvalitetsegenskaber, og som derfor skal monitoreres eller kontrolleres med henblik på at sikre den ønskede produktkvalitet), kritiske kvalitetsegenskaber (dvs. fysiske, kemiske, biologiske eller mikrobiologiske karakteristika, som skal kontrolleres med henblik på at sikre den ønskede produktkvalitet) og de dertil knyttede acceptkriterier baseret på udviklingsdata eller procesviden.

VI.2.4. Procesvalideringsprotokoller skal som minimum indeholde:

- a) en kort beskrivelse af processen og en henvisning til den relevante batchfortegnelse
- b) funktioner og ansvarsområder
- c) en sammenfatning af de kritiske kvalitetsegenskaber, der skal undersøges
- d) en sammenfatning af kritiske procesparametre og de dertil knyttede grænseværdier
- e) en sammenfatning af andre (ikke-kritiske) egenskaber og parametre, der skal undersøges eller monitoreres i forbindelse med valideringen, og begrundelsen for at inkludere dem
- f) en liste over det udstyr/de faciliteter, der skal anvendes (herunder måle-, monitorerings- og kontroludstyr), samt kalibreringsstatussen
- g) en liste over analysemetoder samt metodevalidering, alt efter hvad der er relevant
- h) påtænkt in process-kontrol, med acceptkriterier og begrundelsen for valget af den eller de enkelte in process-kontrolforanstaltninger
- i) yderligere testning, der skal udføres med acceptkriterier
- j) prøveudtagningsplanen og rationalet bag den
- k) metoder til registrering og vurdering af resultater
- l) processen for frigivelse og certificering af batcher (hvis relevant).

VI.3. Kontinuerlig procesverifikation

VI.3.1. Kontinuerlig procesverifikation kan anvendes som et alternativ til traditionel procesvalidering for produkter, der er udviklet i overensstemmelse med en procesbaseret tilgang (*Quality by Design*), hvis det i udviklingsfasen videnskabeligt er dokumenteret, at den fastlagte kontrolstrategi giver en høj grad af sikkerhed for produktkvaliteten.

VI.3.2. Metoden til verifikation af processen skal være defineret. Der skal opereres med en videnskabeligt baseret strategi for kontrol af de krævede egenskaber for indgående materialer, kritiske kvalitetsegenskaber og kritiske procesparametre. Kontrolstrategien skal evalueres regelmæssigt. Procesanalyseteknologi (PAT) og multivariabel statistisk proceskontrol kan anvendes som værktøjer.

VI.3.3. Antallet af batcher, som er nødvendigt for at eftervise, at processen gør det muligt konsekvent at levere et produkt af den ønskede kvalitet og i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen, skal fastsættes i hvert enkelt tilfælde under hensyntagen til produktets specifikke karakteristika og under anvendelse af kvalitetsrisikostyringsprincipperne.

VI.4. **Hybrid tilgang**

VI.4.1. Der kan anvendes en hybrid mellem den traditionelle tilgang og kontinuerlig procesverifikation, hvis der i kraft af fremstillingsrelaterede erfaringer og data om tidligere batcher er opnået en betydelig produkt- og procesviden.

VI.4.2. Denne tilgang kan også anvendes til valideringsaktiviteter efter ændringer eller i forbindelse med løbende procesverifikation, selv om produktet i første omgang er blevet valideret efter en traditionel tilgang.

VI.5. **Løbende procesverifikation i hele livscyklussen**

VI.5.1. Løbende procesverifikation (også kaldet kontinuerlig procesverifikation) er evidensbaseret dokumentation af, at fremstillingsprocessen gør det muligt at sikre ensartet produktion af et produkt af den fornødne kvalitet under overholdelse af de krav, der er fastsat i markedsføringstilladelsen. Løbende procesverifikation finder anvendelse, uanset hvilken tilgang til procesvalidering der følges (traditionel, kontinuerlig eller hybrid).

VI.5.2. Omfanget og hyppigheden af den løbende procesverifikation skal gennemgås med jævne mellemrum under hensyntagen til niveauet af procesforståelsen og processens ydeevne.

VI.5.3. Løbende procesverifikation skal udføres i henhold til en godkendt protokol eller tilsvarende dokumenter, og der skal udarbejdes en rapport til dokumentation af de opnåede resultater. Der skal, i det omfang det er relevant, anvendes statistiske værktøjer til støtte for alle konklusioner.

VI.5.4. Der skal foretages løbende procesverifikation i hele produktets livscyklus for at understøtte produktets valideringsstatus, under hensyntagen til resultatet af produktkvalitetsgennemgangen. Der skal også tages hensyn til gradvise ændringer over tid, og behovet for eventuelle yderligere foranstaltninger, f.eks. udvidet prøveudtagning, skal vurderes.

VI.6. **Sideløbende validering**

VI.6.1. Under ekstraordinære omstændigheder, hvor benefit-risk-forholdet for det behandlede dyr er stærkt positivt, kan det være acceptabelt ikke at gennemføre et valideringsprogram før påbegyndelsen af rutinemæssig produktion og i stedet foretage sideløbende validering. En beslutning om sideløbende validering skal dog begrundes, dokumenteres og godkendes af autoriseret personale.

VI.6.2. Er der valgt en tilgang med sideløbende validering, skal der foreligge tilstrækkelige data til at kunne konkludere, at en given batch af et produkt er ensartet og opfylder de fastsatte acceptkriterier. Resultater og konklusioner skal være formelt dokumenteret og tilgængelige for den sagkyndige person forud for certificeringen af batchen.

VII. VALIDERING AF TESTMETODER

- VII.1. Analysemetoder, der anvendes til fremstilling eller kontrol af veterinærlægemidler (herunder metoder til støtte for validering og kvalificering), skal være valideret. Valideringen skal vise, at de pågældende analysemetoder er egnede til formålet.
- VII.2. Analysemetoder, der enten er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, eller som er knyttet til en produktspecifik monografi, og som anvendes i overensstemmelse med monografien, betragtes generelt som valideret. I sådanne tilfælde skal det verificeres, at den validerede test er egnet til formålet.
- VII.3. Ved mikrobiel testning af produktet skal metoden være valideret til bekræftelse af, at produktet ikke påvirker genfindingen af mikroorganismer.
- VII.4. Ved mikrobiel testning af overflader i renrum skal metoden være valideret til bekræftelse af, at anvendelsen af saniteringsmidler ikke påvirker genfindingen af mikroorganismer.

VIII. RENGØRINGSVALIDERING

- VIII.1. Rengøringsvalidering er evidensbaseret dokumentation af, at en given rengøringsprocedure på reproducerbar vis fjerner kontaminanter, rester af tidligere produkter og rengøringsmidler til under en på forhånd fastsat tærskel. Rengøring skal valideres med det formål at bekræfte effektiviteten af rengøringsprocedurerne for alt produktkontaktudstyr.
- VIII.2. Der kan, hvis det er videnskabeligt begrundet, anvendes simuleringsmidler (dvs. materialer, der med hensyn til egenskaber ligger tæt op ad det pågældende produkt).
- VIII.3. Rengøringsvalideringen kan foretages for grupper af udstyrstyper, der ligner hinanden indbyrdes, forudsat at det er behørigt begrundet.
- VIII.4. Om end visuel renhedskontrol er et af acceptkriterierne for rengøringsvalidering, er dette kriterium alene generelt ikke tilstrækkeligt. Gentagen rengøring og retestning, indtil der er opnået acceptable restkoncentrationsresultater, anses heller ikke for at være en acceptabel fremgangsmåde.
- VIII.5. Det kan tage nogen tid at gennemføre rengøringsvalidering, og i så fald er rengøringsverifikation⁽²⁾ påkrævet efter hver batch, indtil valideringen er afsluttet. Ved anvendelse af denne fremgangsmåde skal der foreligge tilstrækkelige data fra verifikationsprocessen til at kunne konkludere, at udstyret er rent og klar til videre brug.
- VIII.6. Der skal i forbindelse med validering tages hensyn til automatiseringsniveauet i rengøringsprocessen. Hvis der anvendes en automatisk proces, skal det fastlagte normale funktionsområde for forsyningsinfrastrukturen og udstyret være valideret.
- VIII.7. Der skal foretages en vurdering til bestemmelse af variable faktorer af betydning for rengøringsprocedurens effektivitet og ydeevne (f.eks. operatørerne, detaljeringsgraden i procedurerne såsom skylletid osv.). Er der identificeret variable faktorer, skal rengøringsvalideringsundersøgelserne baseres på worst case-situationer.

⁽²⁾ I dette bilag forstås ved "rengøringsverifikation" indsamling af dokumentation ved hjælp af kemiske analyser efter hver batch/kampagne til eftervisning af, at rester af det foregående produkt eller rengøringsmidler er blevet reduceret til under den videnskabeligt fastsatte grænseværdi.

- VIII.8. Grænseværdierne for carry-over af produktrester skal være baseret på en toksikologisk vurdering^(?). Begrundelsen for de valgte grænseværdier skal være dokumenteret ved en risikovurdering omfattende alle understøttende referencer. Der skal også være fastsat grænseværdier for fjernelsen af de anvendte rengøringsmidler. Der skal med acceptkriterierne tages hensyn til den potentielle kumulative virkning af anvendelse af flere forskellige udstyrsdele. Der findes dog følgende tilpasningsmuligheder:
- a) Terapeutiske makromolekyler og peptider vides at nedbrydes og denatureres, når de udsættes for ekstreme pH-værdier og/eller varme, og kan blive farmakologisk inaktive. En toksikologisk vurdering kan derfor være irrelevant under disse omstændigheder.
 - b) Er det ikke muligt at teste for specifikke produktrester, kan der vælges andre repræsentative parametre, f.eks. total organisk kulstof (TOC) og konduktivitet.
- VIII.9. Der skal tages hensyn til den risiko, der knytter sig til mikrobiel kontaminering og endotoksinkontaminering, ved udarbejdelsen af rengøringsvalideringsprotokoller.
- VIII.10. Der skal tages hensyn til betydningen af, hvor længe der går fra fremstilling til rengøring, samt hvor længe der går fra rengøring til anvendelse, med henblik på at fastlægge urene og rene holdetider til rengøringsprocessen.
- VIII.11. I tilfælde af kampagnefremstilling skal der tages hensyn til indvirkningen på, hvor let rengøringen kan gennemføres, når kampagnen er slut, og den maksimale varighed af en kampagne (i tid og/eller antal batcher) skal danne grundlag for rengøringsvalideringsprocessen.
- VIII.12. Såfremt der anvendes en worst case-produkttilgang som rengøringsvalideringsmodel, skal der redegøres for det videnskabelige rationale for valget af det pågældende worst case-produkt, ligesom det skal vurderes, hvordan nye produkter vil påvirke effektiviteten. Kriterierne for fastlæggelse af worst case kan omfatte opløselighed, renseevne, toksicitet og potens.
- VIII.13. Rengøringsvalideringsprotokoller skal indeholde nærmere angivelse af eller henvisning til de steder, hvor der skal udtages prøver, samt begrundelsen for valget af disse steder og en beskrivelse af acceptkriterierne.
- VIII.14. Prøveudtagning kan foretages ved hjælp af svaberprøver, skylleprøver eller på anden vis afhængigt af produktionsudstyret. De anvendte prøveudtagningsmaterialer og -metoder må ikke påvirke resultatet. Det skal eftervises, at det er muligt at genfinde på alle produktkontaktmaterialer, der udtages prøver af, i udstyret med de prøveudtagningsmetoder, der anvendes.
- VIII.15. Rengøringsproceduren skal gennemføres et passende antal gange på grundlag af en risikovurdering og skal opfylde acceptkriterierne med henblik på at eftervise, at rengøringsmetoden er valideret.
- VIII.16. I tilfælde af at en rengøringsproces er ineffektiv eller ikke er egnet til en bestemt type udstyr, skal der anvendes dedikeret udstyr eller træffes andre passende foranstaltninger.
- VIII.17. Hvor rengøringen af udstyr foregår manuelt, skal effektiviteten af den manuelle proces bekræftes med en begrundet hyppighed.

^(?) Jf. EMA's retningslinjer om fastsættelse af sundhedsbaserede eksponeringsgrænser til brug ved identificering af risici i forbindelse med fremstilling af flere forskellige lægemidler i fælles faciliteter.

BILAG VI

MODEL TIL SITEMASTERFILEN

- Bemærkning 1:* Sitemasterfilen vedrører de farmaceutiske aktiviteter, der udføres på et givet site. Hvis det kun er en del af fremstillingsprocessen, der foregår på sitet, er det udelukkende disse aktiviteter (f.eks. analyse, pakning), der skal være omfattet af sitemasterfilen.
- Bemærkning 2:* Sitemasterfilen skal indeholde fyldestgørende oplysninger, men skal så vidt muligt være på højst 25-30 sider plus tillæg. Dokumentet skal være læsbart, når det printes på A4-papir.
- Bemærkning 3:* Sitemasterfilen skal holdes ajour og være repræsentativ for de aktuelle aktiviteter. Sitemasterfilen skal være forsynet med et udgavenummer, datoen for dens ikrafttræden samt datoen for, hvornår den senest skal gennemgås. Individuelle tillæg kan have deres egen ikrafttrædelsesdato og revisionsdato.

1. GENERELLE OPLYSNINGER OM FREMSTILLEREN

1.1. Fremstillereens kontaktoplysninger

- Fremstillereens navn og officielle adresse.
- Navn og gadeadresse på sitet samt bygninger og produktionsenheder på sitet.
- Fremstillereens kontaktoplysninger, herunder telefonnummeret på det personale, der skal kontaktes i tilfælde af produktfejl eller tilbagekaldelser (dette nummer skal altid være aktivt, også uden for åbningstiden).
- Sitets identifikationsnummer, angivet i overensstemmelse med et geolokaliseringssystem som f.eks. Galileo eller GPS. OMS ⁽¹⁾ er desuden obligatorisk ved indsendelse i EØS.

1.2. Tilladte lægemiddelfremstillingsaktiviteter på sitet

- En kopi af en gyldig fremstillingstilladelse udstedt af den relevante kompetente myndighed skal vedhæftes som tillæg 1. Alternativt kan der henvises til EudraGMDP-databasen (hvis det er relevant). I tilfælde, hvor den relevante kompetente myndighed ikke har udstedt en fremstillingstilladelse, skal der redegøres for årsagen hertil.
- Kort beskrivelse af fremstillings-, kontrol-, opbevarings-, import-, eksport- og transportaktiviteter eller andre aktiviteter, som den eller de relevante kompetente myndigheder, herunder udenlandske myndigheder, har givet tilladelse til, med angivelse af eventuelle tilladte lægemiddelformer/aktiviteter, der ikke er omfattet af fremstillingstilladelsen.
- En liste over typen af produkter, der fremstilles på sitet, skal vedhæftes som tillæg 2, for så vidt de ikke er omfattet af tillæg 1 eller en EudraGMDP-registrering.
- Liste over inspektioner af god fremstillingspraksis på sitet inden for de seneste 5 år, med angivelse af datoer og navn/land for den kompetente myndighed, der gennemførte inspektionen.
- En kopi af det gældende (gyldige) certifikat for god fremstillingspraksis eller alternativt en henvisning til EudraGMDP-databasen skal vedhæftes som tillæg 3.

1.3. Andre fremstillingsaktiviteter, der udføres på sitet

- Beskrivelse af eventuelle ikke-farmaceutiske aktiviteter på stedet.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. FREMSTILLERENS KVALITETSSTYRINGSSYSTEM

2.1. Det af fremstilleren anvendte kvalitetsstyringssystem

- Kort beskrivelse af virksomhedens kvalitetsstyringssystemer og angivelse af de anvendte standarder.
- Ansvarsfordeling/-områder, herunder for den øverste ledelse, for så vidt angår vedligeholdelse af kvalitets-systemet.
- Oplysninger om de aktiviteter, sitet er akkrediteret og certificeret til, herunder datoerne for og indholdet af de relevante akkrediteringer og navn på akkrediteringsorganerne.

2.2. Procedure for frigivelse af færdigvarer

- Detaljeret beskrivelse af kravene til kvalifikationer (uddannelse og erhvervserfaring) hos den eller de autoriserede personer/sagkyndige personer, der er ansvarlig(e) for batchcertificerings- og frigivelses-procedurer.
- Generel beskrivelse af batchcertificerings- og frigivelsesprocedurerne.
- Kort beskrivelse af batchfrigivelsesprocessen, herunder den autoriserede persons/den sagkyndige persons specifikke opgaver samt de ordninger, der skal sikre overensstemmelse med markedsføringstilladelsen (hvis det er relevant).
- De ordninger, der er aftalt mellem de autoriserede/sagkyndige personer, når flere autoriserede personer/sagkyndige personer er involveret.
- Erklæring om, hvorvidt kontrolstrategien indebærer anvendelse af procesanalyseteknologi (PAT) eller realtidsfrigivelse eller parametrisk frigivelse.

2.3. Styring af leverandører og kontrahenter

- En kort sammenfatning af forsyningskæden og programmet for eksterne audit.
- Kort beskrivelse af kvalificeringssystemet for kontrahenter, fremstillere af virksomme lægemiddelbestanddele og andre leverandører af kritiske materialer.
- Foranstaltninger til sikring af, at de fremstillede produkter er i overensstemmelse med TSE-retningslinjerne (transmissibel spongiform encephalopati hos dyr), hvis det er relevant.
- Foranstaltninger til håndtering af tilfælde af mistanke om eller fund af falske/forfalskede produkter, bulkprodukter (dvs. tabletter uden emballage), virksomme lægemiddelbestanddele eller hjælpestoffer.
- Brug af ekstern videnskabelig, analytisk eller anden teknisk bistand i forbindelse med fremstillings- eller kontrolaktiviteter.
- En liste over kontraktfremstillere og -laboratorier, med adresser og relevante kontaktoplysninger, samt flowdiagrammer over forsyningskæderne for outsourcete fremstillings- og kvalitetskontrolaktiviteter (sterilisering af pakkemateriale til primæremballage til aseptiske processer, testning af udgangs(rå)råmaterialer osv.) skal vedhæftes som tillæg 4.
- Kort oversigt over ansvarsfordelingen mellem kontraktgiveren og kontrakttageren for så vidt angår overensstemmelse med markedsføringstilladelsen (hvis ikke medtaget under punkt 2.2).

2.4. Kvalitetsrisikostyring

- Kort beskrivelse af de af fremstilleren anvendte kvalitetsrisikostyringsmetoder.
- Omfanget af og fokus for kvalitetsrisikostyringen, herunder en kort beskrivelse af aktiviteter, der udføres på virksomhedsplan, og aktiviteter, der udføres lokalt. Enhver anvendelse af kvalitetsrisikostyringssystemet for at undgå forsyningsafbrydelser i tilknytning til fremstillingsrelaterede problemer skal nævnes.

2.5. Produktkvalitetsgennemgang

- Kort beskrivelse af de anvendte metoder.

3. PERSONALE

- En organisationsplan, som viser ordningerne vedrørende kvalitetsstyrings-, produktions- og kvalitetskontrol-funktioner/-titler, herunder for den øverste ledelse og sagkyndige personer, skal vedhæftes som tillæg 5.
- Antal medarbejdere, der er involveret i henholdsvis kvalitetsstyring, produktion, kvalitetskontrol og lageraktiviteter.

4. LOKALER OG Udstyr

4.1. Lokaler

- Kort beskrivelse af anlægget, herunder sitets størrelse, og en liste over bygningerne. Hvis produktionen til forskellige lande finder sted i forskellige bygninger på sitet, skal bygningerne være listeopført med angivelse af de respektive destinationsmarkeder (hvis ikke angivet under punkt 1.1).
- Enkel oversigt over eller beskrivelse af fremstillingsområderne med angivelse af målestoksforhold (der kræves ikke arkitekttegninger eller tekniske tegninger).
- Anlægsoversigter og flowdiagrammer over produktionsområderne, som viser rumklassifikationer og trykforskelle mellem områder, der støder op til hinanden, med angivelse af produktionsaktiviteterne (dvs. sammensætning, påfyldning, opbevaring, emballering osv.) i lokalerne, skal vedhæftes som tillæg 6.
- Der skal i tillæg 6 desuden fremlægges anlægsoversigter over lagerbygninger og -områder, med angivelse af områder, der specifikt anvendes til opbevaring og håndtering af meget giftige, farlige og sensibiliserende materialer, i det omfang det er relevant.
- Kort beskrivelse af eventuelle særlige opbevaringsbetingelser, medmindre de allerede er angivet i anlægsoversigterne

4.1.1. Kort beskrivelse af varme-, ventilations- og klimaanlæg (HVAC-systemer):

- Principper for bestemmelse af luftforsyning, temperatur, luftfugtighed, trykforskelle og luftudskiftnings-frekvenser, politik for recirkulation af luft (%).

4.1.2. Kort beskrivelse af vandsystemerne:

- Kvalitetsangivelser for det producerede vand.
- Skematiske tegninger af systemerne skal vedhæftes som tillæg 7.

4.1.3. Kort beskrivelse af anden relevant forsyningsinfrastruktur såsom damp, komprimeret luft, nitrogen osv.

4.2. Udstyr

4.2.1. En liste over det vigtigste produktions- og kontrollaboratorieudstyr, med angivelse af kritiske udstyrsdele, skal vedhæftes som tillæg 8.

4.2.2. Rengøring og sanitering

- Kort beskrivelse af rengørings- og saniteringsmetoder for produktkontaktoverflader (f.eks. manuel rengøring, automatisk rengøring på stedet (CIP-rengøring) osv.).

4.2.3. IT-systemer af kritisk betydning for god fremstillingspraksis:

- Beskrivelse af IT-systemer af kritisk betydning for god fremstillingspraksis (undtagen udstyrsspecifikke programmerbare logikcontrollere).

5. DOKUMENTATION

- Kort beskrivelse af dokumentationssystemet (dvs. elektronisk/manuelt).
- Der skal, hvis det er relevant, fremlægges en liste over typen af dokumenter/fortegnelser, der lagres eller arkiveres eksternt (herunder lægemiddelovervågningsdata, hvis det er relevant), samt navn og adresse på datagringsfaciliteten og skønsmæssig angivelse af, hvor lang tid det tager at hente dokumenter fra det eksterne arkiv.

6. PRODUKTION

6.1. Produkttype ⁽²⁾

- Type af fremstillede produkter, herunder en liste over lægemiddelformer.
- Giftige eller farlige stoffer, der håndteres (f.eks. stoffer med høj farmakologisk aktivitet og/eller med sensibiliserende egenskaber).
- Produkttyper, der fremstilles på et dedikeret anlæg eller på kampagnebasis, hvis det er relevant.
- Anvendt procesanalyseteknologi, hvis det er relevant: generel beskrivelse af den pågældende teknologi og tilhørende IT-systemer.

6.2. Procesvalidering

- Kort beskrivelse af den generelle politik for procesvalidering.
- Kort beskrivelse af politikken for reprocessering eller omarbejdning.

6.3. Håndtering og opbevaring af materialer

- Kort beskrivelse af ordningerne for håndtering af de materialer, der anvendes i produktionen, herunder pakkematerialer, samt bulkvarer og færdigvarer. Prøveudtagning, karantæne, frigivelse og opbevaring skal ligeledes beskrives.
- Kort beskrivelse af ordningerne for håndtering af kasserede materialer og produkter.

7. KVALITETSKONTROL

- Kort beskrivelse af de kvalitetskontrolaktiviteter, der udføres på sitet med hensyn til fysisk, kemisk samt mikrobiologisk og biologisk testning.

8. TRANSPORT, KLAGER, PRODUKTFEJL OG TILBAGEKALDELSER

8.1. Transportordninger (alt efter fremstillers rolle)

- Typen (indehaver af engroshandelstilladelser, indehaver af fremstillingstilladelser osv.) og placeringen (EU/EØS, USA osv.) af de virksomheder, produkterne afsendes til fra sitet.
- Beskrivelse af det system, der anvendes til at verificere, at de enkelte kunder/modtagere juridisk er berettigede til at modtage de pågældende produkter fra fremstilleren.
- Kort beskrivelse af det system, der anvendes til at sikre passende omgivelsesbetingelser under transit, f.eks. temperaturmonitorering/-kontrol.
- Produktdistributionsordninger og metoder til opretholdelse af produkternes sporbarhed.
- Foranstaltninger, der træffes for at forhindre, at fremstillers produkter ender i den ulovlige forsyningskæde.

⁽²⁾ Krydshenvisninger til oplysninger, der er givet i tillæg 1 eller 2, kan accepteres.

8.2. Klager, produktfejl og tilbagekaldelser

- Kort beskrivelse af systemet til behandling af klager, produktfejl og tilbagekaldelser.

9. SELVINSPEKTIONER

- Kort beskrivelse af selvinspektionssystemet, med fokus på de anvendte kriterier for udvælgelsen af de områder, der skal være omfattet af planlagte inspektioner, praktiske foranstaltninger og opfølgende aktiviteter.

Tillæg

- Tillæg 1: Kopi af gyldig fremstillingstilladelse.
 - Tillæg 2: Liste over de lægemiddelformer, der fremstilles, med angivelse af INN-navn eller fællesnavn (alt efter hvad der foreligger) for de anvendte virksomme lægemiddelbestanddele.
 - Tillæg 3: Kopi af gyldigt certifikat for god fremstillingspraksis.
 - Tillæg 4: Liste over kontraktfremstillere og -laboratorier, med adresser og kontaktoplysninger, samt flowdiagrammer over forsyningskæderne for de outsourcede aktiviteter.
 - Tillæg 5: Organisationsplaner.
 - Tillæg 6: Anlægsoversigter over produktionsområderne, med angivelse af materiale- og personalestrømme, og generelle flowdiagrammer over fremstillingsprocesserne for hver enkelt produkttype (lægemiddelform) samt anlægsoversigter over lagerbygninger og -områder.
 - Tillæg 7: Skematiske tegninger af vandsystemer.
 - Tillæg 8: Liste over det vigtigste produktions- og laboratorieudstyr.
-

BILAG VII

BRUG AF IONISERENDE STRÅLING I FOBRINDELSE MED FREMSTILLING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

I. GENERELT

Kravene i dette bilag finder anvendelse på brug af ioniserende stråling i forbindelse med fremstilling af veterinærlægemidler. Kravene i bilaget finder udelukkende anvendelse på processen med ioniserende stråling, idet andre aspekter af fremstillingsprocessen skal opfylde de relevante krav i denne forordning.

Den fornødne strålingsdosis, der skal anvendes, herunder de relevante grænseværdier, skal være fastsat i markedsføringstilladelsen.

II. LOKALER

Lokaler skal være udformet og anvendes på en sådan måde, at bestrålede beholdere holdes adskilt fra ikke-bestrålede beholdere med henblik på at forhindre krydskontaminering. Hvor materialer håndteres i lukkede bestrålingsbeholdere, vil det kunne være unødvendigt at adskille materialer, der er bestemt til anvendelse ved fremstilling af lægemidler, fra andre typer materialer, forudsat at der ikke er nogen risiko for, at førstnævnte kontamineres af sidstnævnte. Enhver sandsynlighed for kontaminering af produkterne med radionuklider fra kilden skal være udelukket.

III. UDSTYR

III.1. Dosimetre

III.1.1. De anvendte dosimetre skal være kalibreret i overensstemmelse med de relevante standarder. Kalibreringens gyldighedsperiode skal være dokumenteret skriftligt og behørigt begrundet og skal overholdes.

III.1.2. Der skal normalt anvendes samme instrument til fastlæggelse af dosimetrenes kalibreringskurve og til måling af ændringen i deres absorptions efter bestråling. Anvendes et andet instrument, skal den absolutte absorptions bestemmes for hvert instrument.

III.1.3. Der skal, afhængigt af hvilken type dosimeter der anvendes, tages behørigt hensyn til mulige årsager til unøjagtighed, herunder ændringer i vandindholdet, temperaturændringer, den tid, der går fra bestrålingen til målingen, eller dosishastigheden.

III.1.4. Bølgelængden for det instrument, der anvendes til at måle ændringen i dosimetrenes absorptions, og det instrument, der anvendes til at måle deres tykkelse, skal underkastes regelmæssig kalibreringskontrol med intervaller, der fastsættes under hensyntagen til stabilitet, formål og brug.

III.2. Bestrålingsenheder

III.2.1. Kvalificering

III.2.1.1. Det skal med passende dokumentation eftervises, at bestrålingsenheder er i stand til konsekvent at yde inden for de på forhånd fastsatte grænseværdier, når de anvendes i overensstemmelse med processpecifikationerne. I denne sammenhæng forstås ved de på forhånd fastsatte grænseværdier de maksimums- og minimumsdoser, som bestrålingsbeholderen skal absorbere. Der må ikke, uden at operatøren opdager det, kunne ske ændringer i bestrålingsenhedens drift, som resulterer i, at beholderen får en dosis, der ligger uden for disse grænseværdier.

III.2.1.2. I tilfælde af en ændring af processen eller bestrålingsenheden, der ville kunne påvirke dosisfordelingen til bestrålingsbeholderen (f.eks. udskiftning af strålekilder), skal det revurderes, om bestrålingsenheden fortsat yder konsekvent inden for de på forhånd fastsatte grænser. Det fornødne omfang af vurderingen vil afhænge af omfanget af den pågældende ændring af bestrålingsenheden eller lasten.

III.2.2. *Gammabestrålere*

III.2.2.1. Udformning

Bestrålingsenheden skal være udformet under hensyntagen til, at den absorberede dosis i en bestemt del af en bestrålingsbeholder på et givet sted i bestrålingsenheden kan påvirkes af følgende faktorer:

- kildens aktivitet og geometri
- afstanden fra kilden til beholderen
- varigheden af bestrålingen, som styres af timerindstillingen eller transportbåndshastigheden
- materialets, herunder andre produkters, sammensætning og densitet mellem kilden og den givne del af beholderen
- beholdernes vej gennem en kontinuerlig bestrålingsenhed eller lastemønstret i en batchbestrålingsenhed
- antallet af eksponeringscykluser.

III.2.2.2. Dosiskortlægning

Resultaterne af dosiskortlægningsproceduren skal give de laveste og højeste absorberede doser i produktet og på beholderens overflade for et givet/en given sæt bestrålingsparametre, produktensitet og lastemønstre.

Følgende gælder for dosiskortlægningsproceduren:

- a) Bestrålingsenheden skal fyldes med bestrålingsbeholdere pakket med dummyprodukter (attrapper) eller et repræsentativt produkt med ensartet densitet. Der skal anbringes dosimetre i mindst tre lastede bestrålingsbeholdere, som føres igennem bestrålingsenheden omgivet af lignende beholdere eller dummyprodukter. I tilfælde af uensartet produktemballering skal der anbringes dosimetre i et større antal beholdere.
- b) Dosimetrenes placering skal afhænge af bestrålingsbeholderens størrelse. For eksempel vil det for beholdere på op til $1 \times 1 \times 0,5$ m kunne være hensigtsmæssigt med et tredimensionalt kvadratnet på 20 cm, som dækker hele beholderen, inklusive de udvendige overflader. Kendes de forventede positioner med laveste og højeste dosis fra en tidligere karakterisering af bestrålingsenhedens ydeevne, kan visse dosimetre fjernes fra gennemsnitsdosisområder og i stedet placeres, så der dannes et kvadratnet på 10 cm i ekstremdosisområderne.
- c) Der skal ideelt set anvendes referencedosimetre på grund af deres større præcision. Brug af rutinedosimetre kan accepteres, men det tilrådes at placere referencedosimetre ved siden af dem på de forventede positioner med laveste og højeste dosis samt på den rutinemæssige monitoreringsposition i hver af de replikate bestrålingsbeholdere. Der vil til de observerede dosisværdier knytte sig en tilfældig usikkerhed, som kan estimeres ud fra variationerne i replikate målinger.
- d) Den observerede minimumsdosis, målt med rutinedosimetre, som kræves for at sikre, at alle bestrålingsbeholdere får den nødvendige minimumsdosis, skal fastsættes under hensyntagen til den tilfældige variabilitet for de anvendte rutinedosimetre.
- e) Bestrålingsparametre skal holdes konstante, monitoreres og registreres i forbindelse med dosiskortlægning. Fortegnelserne skal opbevares sammen med dosimetriresultaterne og alle andre registrerede oplysninger.

III.2.3. *Elektronbestrålingsenheder*

III.2.3.1. Udformning

Bestrålingsenheden skal være udformet under hensyntagen til, at den absorberede dosis i en bestemt del af et bestrålet produkt på et givet sted i bestråleren kan påvirkes af følgende faktorer:

- strålens egenskaber, dvs.: elektronenergi, gennemsnitlig strålestrøm, scanningsbredde og scanningsensartethed
- transportbåndshastighed

- produktets sammensætning og densitet
- materialets sammensætning, densitet og tykkelse mellem strålevinduet og den pågældende del af produktet
- afstanden mellem strålevindue og beholder.

III.2.3.2. Dosiskortlægning

Resultaterne af dosiskortlægningsproceduren skal give de laveste og højeste absorberede doser i produktet og på beholderens overflade for et givet/en given sæt bestrålingsparametre, produktdensitet og lastemønster.

I forbindelse med dosiskortlægningen skal dosimetre anbringes mellem lag af homogene absorberplader, der udgør et dummyprodukt, eller mellem lag af repræsentative produkter med ensartet densitet, således at der kan foretages mindst ti målinger inden for elektronernes maksimale rækkevidde. Kravene i afsnit III.2.2.2, litra b)-d), finder også anvendelse.

IV. DOKUMENTATION

- IV.1. Antallet af modtagne, bestrålede og afsendte beholdere skal afstemmes med hinanden og med den dertil knyttede dokumentation. Enhver uoverensstemmelse skal rapporteres og afhjælpes.
- IV.2. Operatøren af bestrålingsenheden skal skriftligt attestere, hvilke doser hver enkelt bestrålet beholder i en batch eller en leverance er blevet udsat for.
- IV.3. Proces- og kontrolfortegnelser for hver enkelt bestrålet batch skal kontrolleres og underskrives af en udpeget ansvarlig person og opbevares.
- IV.4. Dokumentation for valideringen/kvalificeringen af bestrålingsenheden skal opbevares i et år efter udløbsdatoen eller i mindst fem år efter frigivelsen af det sidste produkt, der er blevet forarbejdet af bestrålingsenheden, hvis dette tidsrum er længere.

V. FORARBEJDNING

V.1. Generelt

- V.1.1. Bestrålingsbeholdere skal pakkes i overensstemmelse med det eller de lastemønstre, der er fastlagt i forbindelse med valideringen.
- V.1.2. Under processen skal den strålingsdosis, bestrålingsbeholderne udsættes for, monitoreres under anvendelse af validerede dosimetriprocedurer. Forholdet mellem denne dosis og den dosis, der absorberes af produktet i beholderen, skal være fastslået i forbindelse med procesvalideringen og som led i kvalificeringen af bestrålingsenheden.
- V.1.3. Der skal anvendes bestrålingsindikatorer som hjælpemiddel til at skelne mellem bestrålede og ikke-bestrålede beholdere. De må dog ikke anvendes som eneste differentieringsredskab eller betragtes som en indikator for tilfredsstillende forarbejdning.
- V.1.4. Forarbejdning af blandede laster af beholdere i bestrålingscellen må kun finde sted, hvis der er evidens for, at den strålingsdosis, de enkelte beholdere udsættes for, fortsat ligger inden for de fastsatte grænseværdier.

V.1.5. Når den fornødne strålingsdosis — i overensstemmelse med formålet — opnås under mere end én eksponering eller passage, skal dette være specificeret som en del af kontrakten, med angivelse af de relevante oplysninger om det på forhånd fastsatte tidsrum. Ikke-planlagte afbrydelser af bestrålingsprocessen, der forlænger processen ud over det i kontrakten fastlagte tidsrum, skal meddeles til kontraktgiveren, som skal videreformidle oplysningerne til den sagkyndige person.

V.1.6. Ikke-bestrålede produkter skal til enhver tid holdes adskilt fra bestrålede produkter. Metoder til opnåelse af dette mål omfatter anvendelse af bestrålingsindikatorer og passende indretning af lokaler.

V.2. **Gammabestrålingsenheder**

V.2.1. For kontinuerlig forarbejdning ⁽¹⁾ gælder følgende:

- a) Dosimetre skal være placeret således, at mindst to til enhver tid er udsat for bestrålingen.
- b) Der skal være positiv indikation for korrekt placering af kilden og fastlåsning mellem kildeposition og transportbåndsbewægelse. Transportbåndshastigheden skal monitoreres kontinuerligt og registreres.

V.2.2. For batchbehandling ⁽²⁾ gælder følgende:

- a) Mindst to dosimetre skal være eksponeret i positioner, der svarer til minimumsdosispositionen.
- b) Kildebewægelser og eksponeringstider for de enkelte batcher skal monitoreres og registreres.

V.2.3. For en given ønsket dosis skal timerindstillingen eller transportbåndshastigheden justeres for kildehenfald og kildetilsetninger. Indstillingens eller hastighedens gyldighedsperiode skal registreres og overholdes.

V.3. **Elektronbestrålingsenheder**

V.3.1. Der skal anbringes et dosimeter på hver enkelt beholder.

V.3.2. Der skal ske kontinuerlig registrering af gennemsnitlig strålestrøm, elektronenergi, scanningsbredde og transportbåndshastighed. Disse variabler, bortset fra transportbåndshastigheden, skal kontrolleres inden for de i henhold til afsnit III.2.1 på forhånd fastsatte grænseværdier.

VI. PROCESVALIDERING

VI.1. Det skal ved procesvalidering eftervises, at administreringen af den tilsigtede absorptionsdosis til produktet vil give de forventede resultater.

VI.2. Valideringen skal omfatte dosiskortlægning med henblik på bestemmelse af fordelingen af den absorberede dosis inde i bestrålingsbeholderen, når den er pakket med produktet i en bestemt konfiguration.

VI.3. Bestrålingsprocesspecifikationer skal som minimum indeholde følgende:

- a) nærmere oplysninger om produktets emballage
- b) produktlastemønster/-mønstre i bestrålingsbeholderen. Der skal, når det er tilladt med en blanding af produkter i bestrålingsbeholderen, udvises særlig omhu med hensyn til at sikre, at der ikke sker underdosering af produkter med høj densitet, eller at produkter med høj densitet kommer til at dække (skygge) for andre produkter. Når der er tale om en kombination af forskellige produkter, skal denne specificeres og valideres

⁽¹⁾ I dette bilag forstås ved »kontinuerlig forarbejdning« en type bestrålingsproces, hvor et automatisk system fører produkterne ind i bestrålingscellen, forbi den eksponerede strålekilde ad en bestemt vej og med en passende hastighed og ud af cellen.

⁽²⁾ I dette bilag forstås ved »batchbehandling« en type bestrålingsproces, hvor produktet anbringes på faste steder omkring strålekilden og ikke kan lastes eller aflæsses, så længe strålekilden er eksponeret.

- c) lastemønstret for bestrålingsbeholdere omkring kilden (batchbehandling) eller passagen gennem cellen (kontinuerlig behandling)
- d) maksimums- og minimumsgrænseværdier for den af produktet absorberede dosis samt den dertil knyttede rutinemæssige dosimetri
- e) maksimums- og minimumsgrænseværdier for den af bestrålingsbeholderen absorberede dosis samt den dertil knyttede rutinemæssige dosimetri til monitorering af den absorberede dosis
- f) andre procesparametre, herunder dosishastighed, maksimal eksponeringstid, antal eksponeringer osv.

Ved outsourcing af en bestrålingsproces til tredjemand skal kontrakten indeholde de i litra d) og e) nævnte elementer.

VII. MIKROBIOLOGISK MONITORERING

Det er fremstilleren af veterinærlægemidlet, der har ansvaret for mikrobiologisk monitorering. Miljømonitorering og monitorering af den mikrobielle belastning (*bioburden*) forud for bestråling kan være påkrævet, i overensstemmelse med hvad der er angivet i markedsføringstilladelsen.

VIII. UNDERENTREPRISER

VIII.1. Giver behandling med bestråling i underentreprise, skal underkontrahenten være i besiddelse af den relevante fremstillingstilladelse.

VIII.2. Fremstilleren af veterinærlægemidlet er ansvarlig for produktets kvalitet, herunder for opfyldelse af bestrålingsmålet. Den for bestrålingsprocessen ansvarlige underkontrahent skal sikre, at den af fremstilleren angivne strålingsdosis administreres til bestrålingsbeholderen (den yderste beholder, som produkterne bestråles i).

—

BILAG VIII

I. Model til bekræftelse af delfremstilling

[BREVHOVED FOR DEN FREMSTILLER, DER HAR UDFØRT FREMSTILLINGSAKTIVITETEN]

1. Produktets navn og beskrivelse af fremstillingstrinnet (f.eks. paracetamoltabletter, pakning i blisterpakninger som primæremballage).
2. Batchnr.:
3. Navn og adresse på det site, hvor delfremstillingen udføres.
4. Henvisning til den skriftlige aftale med beskrivelsen af ansvarsfordelingen mellem parterne (jf. artikel 43).
5. Bekræftende erklæring:

Undertegnede bekræfter herved, at de fremstillingstrin, der er omhandlet i den i punkt 4 nævnte skriftlige aftale, er udført i fuld overensstemmelse med de krav til god fremstillingspraksis, der gælder i EU, og med betingelserne i aftalen med [den kontraktgiver/fremstiller, der certificerer og frigiver batchen].
6. Navn på den sagkyndige person, der bekræfter delfremstillingen.
7. Underskrift fra den sagkyndige person, der bekræfter delfremstillingen.
8. Dato for underskrift.

II. Model til batchfrigivelsescertifikat

[BREVHOVED FOR DEN FREMSTILLER, DER CERTIFICERER OG FRIGIVER BATCHEN]

1. Navn, styrke/potens, doseringsform og pakningsstørrelse (identisk med teksten på færdigvarepakningen).
2. Færdigvarens batchnummer.
3. Navn på bestemmelseslandet/-landene for batchen, i det mindste hvis landet ligger i EU.
4. Certificeringserklæring:

Undertegnede bekræfter herved, at alle fremstillingstrin for denne batch af færdigvaren er udført i fuld overensstemmelse med de krav til god fremstillingspraksis, der gælder i EU, og med kravene i markedsføringstilladelsen [*indsættes kun, hvis batchen eksporteres: i bestemmelseslandet/-landene*].
5. Navn på den sagkyndige person, der certificerer batchen.
6. Underskrift fra den sagkyndige person, der certificerer batchen.
7. Dato for underskrift.

BILAG IX

REALTIDSRIGIGELSESTESTNING OG PARAMETRISK RIGIGELSE

I. REALTIDSRIGIGELSESTESTNING

- I.1. Ved anvendelse af en tilgang med realtidsrigigelsestestning kan en kombination af procesmonitorering og in process-kontrol erstatte testning af slutproduktet i forbindelse med batchrigigelsen. Denne tilgang må kun anvendes, hvis det er tilladt i henhold til markedsføringstilladelsen.
- I.2. Ved udformningen af strategien for realtidsrigigelsestestning skal følgende tages i betragtning som minimumskriterier:
- Den påtænkte måling og kontrol i realtid af de relevante materialeegenskaber og procesparametre under fremstillingen skal være nøjagtige prediktorer for de tilsvarende egenskaber ved færdigvaren.
 - Egnetheden af kombinationen af de relevante vurderede materialeegenskaber og proceskontrollforanstaltninger som erstatning for testning af slutproduktet skal være videnskabeligt dokumenteret.
 - De kombinerede procesmålinger (procesparametre og materialeegenskaber) og alle andre testdata, der genereres under fremstillingsprocessen, skal udgøre et solidt grundlag for batchrigigelsesbeslutningen.
- I.3. En strategi for realtidsrigigelsestestning skal integreres i og kontrolleres inden for rammerne af det farmaceutiske kvalitetssystem, navnlig med hensyn til:
- a) Personale: Gennemførelse af realtidsrigigelsestestning kræver input fra et tværfunktionelt/tværfagligt team med relevant erfaring inden for emner som maskinteknik, analyse, kemometrisk modellering eller statistik.
 - b) Kontrolstrategi: Det er ved gennemførelse af realtidsrigigelsestestning af altafgørende betydning at sikre robustheden af den kontrol, der foretages under fremstillingsprocessen, og dens egnethed til at sikre produktets kvalitet og en ensartet produktion. Kontrolstrategien skal justeres løbende i hele livscyklussen på grundlag af den erhvervede viden og i overensstemmelse med kvalitetsrisikostyringsprincipperne.
 - c) Ændringshåndtering: Kravene i artikel 26, stk. 3, er af særligt stor betydning ved gennemførelse af realtidsrigigelsestestning.
 - d) Validerings- og kvalificeringspolitik: Kvalificering og validering af in-line-⁽¹⁾- og on-line⁽²⁾-analysemetoder er af særligt stor betydning ved gennemførelse af realtidsrigigelsestestning, navnlig når der anvendes avancerede analysemetoder. Der skal lægges særlig vægt på at sikre, at prøvetagningssonden placeres det rette sted i fremstillingsudstyret.
 - e) Enhver afvigelse eller procesfejl skal undersøges tilbundsgående, ligesom der på passende vis skal følges op på enhver negativ tendens, der er en indikation af en ændring i kontrolsituationen for processen, udstyret eller faciliteterne.
 - f) Det af vigtigt kontinuerligt at opbygge viden via dataindsamling og -analyse i løbet af et produkts livscyklus. Fremstillere skal på et videnskabeligt grundlag vurdere de indsamlede data (herunder datatendenser) med henblik på afsøgning af muligheder for at forbedre kvaliteten og/eller ensartetheden. For så vidt angår gennemførelse af ændringer finder artikel 26, stk. 3, anvendelse.

⁽¹⁾ Testudstyret er integreret i proceslinjen, hvor analysen gennemføres under de givne procesbetingelser. Efter målingen bevæger prøven sig kontinuerligt fremad med processtrømmen. Dette var den oprindelige metode til realtidsanalyse.

⁽²⁾ Prøven ekstraheres fra proceslinjen på en statistisk repræsentativ måde og føres ind i målezonen. Målebetingelserne svarer til betingelserne for proceslinjen. Efter endt måling kan prøven bortdrænes som affald eller føres tilbage til proceslinjen.

- I.4. Når realtidsfrigivelsestestning er tilladt i henhold til markedsføringstilladelsen, skal denne tilgang anvendes helt rutinemæssigt i forbindelse med batchfrigivelse og må ikke erstattes af testning af slutproduktet (medmindre betingelserne i markedsføringstilladelsen ændres). Mislykkede resultater af realtidsfrigivelsestestning eller tendenser i retning af mislykkede resultater skal give anledning til en tilbundsgående undersøgelse. Der skal tages behørigt hensyn til resultaterne af undersøgelsen, når der træffes beslutning vedrørende batchfrigivelse (frigivelse må kun finde sted, hvis det kan fastslås, at produktet er i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis). Der skal følges op på tendensudviklinger på passende vis.
- I.5. Batchanalysecertifikater skal indeholde angivelse af egenskaber (såsom ensartet indhold), der kontrolleres indirekte ved godkendt realtidsfrigivelsestestning. Den godkendte metode til testning af slutproduktet skal oplyses, og resultaterne skal angives som »OK, hvis testet« med følgende fodnote: »Kontrolleret ved godkendt realtidsfrigivelsestestning«.

II. PARAMETRISK FRIGIVELSE

- II.1. Parametrisk frigivelse betyder for terminalsteriliserede produkter frigivelse af en batch på grundlag af en gennemgang af kritiske proceskontrolparametre, frem for at beslutningen baseres på sterilitetstestning af slutproduktet. Kravene i bilag I vedrørende terminalsterilisering finder anvendelse.
- II.2. En test af slutproduktet for sterilitet er af begrænset værdi som metode til at påvise kontaminering, da der i testen kun indgår et lille antal prøver set i forhold til den samlede batchstørrelse, og også fordi vækstmedier vil stimulere væksten hos nogle — men ikke alle — mikroorganismer. Sterilitetstestning af slutproduktet giver således kun mulighed for at opdage større fejl i sterilitetssikringssystemet (dvs. fejl, der resulterer i kontaminering af et større antal produktenheder eller i kontaminering med netop de mikroorganismer, hvis vækst fremmes med de foreskrevne medier). Data tilvejebragt med in process-kontrol (f.eks. præsteriliseringssmonitorering af den mikrobielle belastning for produktet eller miljømonitorering) og med monitorering af relevante steriliseringsparametre kan derimod give mere nøjagtige og relevante oplysninger til støtte for sterilitetssikringen af produktet.
- II.3. Parametrisk frigivelse må kun foretages for produkter, der steriliseres i deres endelige beholder ved hjælp af enten fugtig varme, tør varme eller ioniserende stråling (dosimetrisk frigivelse) i overensstemmelse med kravene i Den Europæiske Farmakopé. Det er desuden et krav, at fremstilleren har en god historik med hensyn til overholdelse af god fremstillingspraksis og opererer med et robust sterilitetssikringsprogram, så det er godtgjort, at fremstilleren konsekvent har kontrol med processen og procesforståelse.
- II.4. Sterilitetssikringsprogrammet skal være dokumenteret og skal som minimum beskrive identificeringen og monitoreringen af de kritiske procesparametre, udviklingen og valideringen af steriliseringscyklussen, valideringen af beholder-/emballageintegritet, kontrollen af den mikrobielle belastning, miljømonitoreringsprogrammet og relevante aspekter vedrørende personale, lokaler, udstyr og forsyningsinfrastruktur.
- II.5. Risikostyring er et nøgleaspekt af parametrisk frigivelse og skal fokusere på at afbøde faktorer, der øger risikoen for, at det ikke lykkes at opnå og opretholde sterilitet for samtlige enheder i den enkelte batch. Hvis det overvejes at gøre et nyt produkt eller en ny proces til genstand for parametrisk frigivelse, skal der gennemføres en risikovurdering i forbindelse med udviklingen af processen, herunder en vurdering af produktionsdata fra eksisterende produkter, hvis det er relevant. Hvis overvejelserne vedrører et eksisterende produkt eller en eksisterende proces, skal risikovurderingen omfatte en vurdering af historiske data.
- II.6. Personale, der er involveret i parametrisk frigivelse, skal have erfaring inden for følgende områder: mikrobiologi, sterilitetssikring, maskinteknik, produktion og sterilisering. Kvalifikationer, erfaring og træning skal være dokumenteret for personale, der er involveret i parametrisk frigivelse.
- II.7. Enhver påtænkt ændring, der vil kunne påvirke sterilitetssikringsniveauet, skal håndteres i overensstemmelse med artikel 26, stk. 3, af det relevante personale, som skal være kvalificeret og have erfaring inden for sterilitetssikring.

- II.8. Der skal udarbejdes et program for præsteriliseringsmonitorering af den mikrobielle belastning for produktet og pakkemateriale til primæreemballage til støtte for parametrisk frigivelse. Der skal foretages monitorering for hver enkelt batch, og prøveudtagningsstederne for fyldte enheder før sterilisering skal være valgt på grundlag af et worst case-scenario og være repræsentative for batchen. Alle fundne organismer skal identificeres til bekræftelse af, at de ikke er sporedannende og dermed potentielt kan være mere modstandsdygtige over for steriliseringsprocessen.
 - II.9. Passende måling af kritiske procesparametre i forbindelse med sterilisering er et kritisk krav i et program for parametrisk frigivelse. De anvendte standarder for procesmålingsanordninger skal være specificeret, og kalibreringen skal kunne spores tilbage til nationale eller internationale standarder.
 - II.10. Der skal fastsættes og defineres kritiske procesparametre, som regelmæssigt skal revurderes. Funktionsområderne skal være udviklet på grundlag af steriliseringsprocessen, proceskapaciteten, kalibreringstolerancegrænserne og kritikaliteten af de relevante parametre.
 - II.11. Rutinemæssig monitorering af sterilisatoren skal vise, at de validerede betingelser, der er nødvendige for gennemførelsen af den pågældende proces, er opfyldt i alle cyklusser. Kritiske processer skal især monitoreres i steriliseringsfasen.
 - II.12. Der skal føres en steriliseringsfortegnelse omfattende alle kritiske procesparametre. Steriliseringsregistre skal kontrolleres for overensstemmelse med specifikationerne med mindst to uafhængige systemer. Disse systemer kan bestå af to personer eller af et valideret computersystem og én person.
 - II.13. Når parametrisk frigivelse er blevet godkendt som en del af markedsføringstilladelsen, skal beslutninger om frigivelse eller kassering af en batch baseres på de godkendte specifikationer og gennemgangen af kritiske proceskontroldata. Rutinemæssig kontrol af sterilisatoren, ændringer, afvigelser samt ikke-planlagte og rutinemæssige planlagte vedligeholdelsesaktiviteter skal registreres, vurderes og godkendes, inden produkterne frigives til markedet. En sterilitetstest kan ikke kompensere for manglende overholdelse af specifikationerne for parametrisk frigivelse.
-