



2025/2091

27.10.2025

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2025/2091 VAN DE COMMISSIE
van 17 oktober 2025
tot vaststelling van goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen overeenkomstig
Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad
(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG ⁽¹⁾, en met name artikel 93, lid 2,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 moeten houders van een vergunning voor de vervaardiging ("fabrikanten") voldoen aan goede praktijken voor de vervaardiging. De naleving van goede praktijken is vereist voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen in de Unie, met inbegrip van de vervaardiging van diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor uitvoer, alsook voor de invoer van diergeneesmiddelen in de Unie.
- (2) De Commissie moet goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen vaststellen die van toepassing zijn in de Unie. De goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen die van toepassing zijn in de Unie moeten steeds worden afgestemd op de relevante internationale normen.
- (3) De vervaardiging van bepaalde soorten diergeneesmiddelen vereist bijzondere aandacht. Er moeten aanvullende vereisten worden ingevoerd voor de vervaardiging van steriele diergeneesmiddelen en voor aseptische vervaardiging. Steriliteitsproeven op het afgewerkte product zijn slechts in beperkte mate in staat verontreiniging te detecteren. Gegevens die afkomstig zijn van procesinterne controles en van de monitoring van relevante steriliteitsparameters kunnen daarentegen nauwkeurigere en nuttige informatie opleveren om de steriliteitsgarantie van het product te ondersteunen. Dienovereenkomstig mag het niet mogelijk zijn zich louter te baseren op eindproeven voor het aantonen van steriliteit.
- (4) Er moeten ook aanvullende vereisten worden ingevoerd voor de vervaardiging van biologische en immunologische diergeneesmiddelen, met inbegrip van maatregelen ter bescherming van werknemers en het milieu, alsook specifieke kwaliteits- en traceerbaarheidsvereisten met betrekking tot het gebruik van materialen van biologische oorsprong. In gevallen waarin er sprake is van een continu proces vanaf de keuze van de bron of het isoleren van de werkzame stof van een biologische bron tot de vervaardiging van het afgewerkte product (bv. diergeneesmiddelen die uit cellen bestaan, vaccins op basis van virussen of fagen), mogen de vereisten voor goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen niet van toepassing zijn; in plaats daarvan moeten de vereisten die in deze verordening zijn vastgesteld worden toegepast op het gehele productieproces. Deze verordening mag echter niet worden toegepast op de vervaardiging van geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.
- (5) Er is bijzondere aandacht vereist voor de vervaardiging van kruidendiergeneesmiddelen, diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan gemedicineerde diervoeders, anti-ectoparasitaire diergeneesmiddelen voor uitwendige toepassing, vloeistoffen, crèmes en zalven, medicinale gassen en diergeneesmiddelen in de vorm van dosisaerosolen onder druk voor inhalatie. Het is derhalve nodig bepaalde aanpassingen vast te stellen voor de vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging, of waar nodig aanvullende vereisten vast te stellen voor deze producten.

⁽¹⁾ PB L 4 van 7.1.2019, blz. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) De vervaardiging van homeopathische diergeneesmiddelen die zijn onderworpen aan een registratieprocedure overeenkomstig artikel 86, lid 1, van Verordening (EU) 2019/6, moet voldoen aan goede praktijken voor de vervaardiging. De in deze verordening vastgestelde vereisten moeten van toepassing zijn, aangepast aan het feit dat voor dergelijke producten geen vergunning voor het in de handel brengen is verleend. Dienovereenkomstig moeten verwijzingen naar de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen voor deze producten worden opgevat als een verwijzing naar de voorwaarden voor de registratie ervan.
- (7) Overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 moeten certificaten van goede praktijken voor de vervaardiging worden afgegeven indien de naleving van de vereisten in deze verordening is aangetoond. Om te voorkomen dat de ontwikkeling van nieuwe concepten of nieuw technologieën aan enige beperkingen wordt onderworpen, mogen fabrikanten alleen in staat worden gesteld om alternatieve benaderingen voor de in deze verordening vastgestelde benaderingen toe te passen indien zij kunnen aantonen dat de alternatieve benadering aan dezelfde doelstellingen kan voldoen, en de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel, evenals de naleving van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gewaarborgd zijn.
- (8) De goede praktijken voor de vervaardiging moeten gedurende de gehele levenscyclus van het diergeneesmiddel toegepast worden, met inbegrip van de technologie-overdracht en de beëindiging van de productie.
- (9) Om ervoor te zorgen dat de fabrikant aan de goede praktijken voor de vervaardiging kan voldoen, is samenwerking nodig tussen de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Wanneer de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschillende juridische entiteiten zijn, moeten de verplichtingen van de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ten aanzien van elkaar worden gespecificeerd in een technische overeenkomst tussen hen beide.
- (10) De fabrikanten moeten ervoor zorgen dat de producten geschikt zijn voor het beoogde gebruik ervan, voldoen aan de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen, en geen risico's inhouden voor de behandelde dieren of de gebruiker wegens de ontoereikende kwaliteit ervan. Om dit doel te verwezenlijken moeten fabrikanten een uitgebreid farmaceutisch kwaliteitssysteem toepassen.
- (11) Via productkwaliteitsevaluaties moeten fabrikanten de consistentie van de bestaande processen en de geschiktheid van de huidige specificaties controleren, trends opsporen, en product- en procesverbeteringen in kaart brengen. In voorkomend geval moet het resultaat van dergelijke beoordelingen leiden tot de toepassing van corrigerende of preventieve maatregelen. Er moeten ook regelmatig zelfinspecties worden uitgevoerd om de doeltreffendheid van het farmaceutische kwaliteitssysteem te controleren.
- (12) Om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te waarborgen, moeten fabrikanten over een passend aantal bekwame personeelsleden met duidelijke verantwoordelijkheden beschikken. Aan de personeelsleden moeten basis- en voortgezette opleidingen worden aangeboden die relevant zijn voor de toegewezen taken.
- (13) Om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te waarborgen, moeten fabrikanten over geschikte bedrijfsruimten en uitrusting voor de vervaardiging en controle van de diergeneesmiddelen beschikken, alsook over geschikte bedrijfsruimten voor de opslag van materialen en producten. Dergelijke bedrijfsruimten en uitrusting moeten naar behoren worden onderhouden. Kwalificatie en validatie van de bedrijfsruimten en uitrusting, met inbegrip van nutsvoorzieningen en systemen die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, moeten als basisvereiste van goede praktijken voor de vervaardiging worden vastgesteld.
- (14) Om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te waarborgen, moeten fabrikanten ervoor zorgen dat op elk moment passende hygiënenormen worden gehandhaafd tijdens het productieproces.
- (15) Er moet een uitgebreid documentatiesysteem worden opgezet als belangrijk onderdeel van het farmaceutische kwaliteitssysteem. Via het documentatiesysteem moet erop worden toegezien dat passende instructies en specificaties worden vastgesteld, met inbegrip van passende controles en monitoringprocedures, teneinde de kwaliteit van diergeneesmiddelen en de naleving van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen te waarborgen. Bovendien moet het documentatiesysteem ervoor zorgen dat alle handelingen die direct of indirect van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van diergeneesmiddelen, naar behoren worden geregistreerd en dat de integriteit van de gegevens gedurende de relevante bewaartermijn wordt gehandhaafd.
- (16) Via procesvalidatie moeten de fabrikanten erop toezien dat de kritieke aspecten van het productieproces naar behoren worden gecontroleerd en dat wordt gezorgd voor consistente productie in overeenstemming met de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde kwaliteitsvereisten.

- (17) Er moeten vereisten met betrekking tot de hantering van materialen en producten, de kwalificatie van de leveranciers, de preventie van kruisverontreiniging, en verpakkingshandelingen worden vastgesteld.
- (18) Er moeten procedures voor kwaliteitscontrole worden ingevoerd om ervoor te zorgen dat materialen niet worden vrijgegeven voor gebruik en dat producten niet worden vrijgegeven voor levering voordat de kwaliteit ervan is gecontroleerd. Als zodanig moet de kwaliteitscontrole bemonstering, specificaties en tests omvatten, evenals organisatorische maatregelen, documentatie en procedures voor vrijgave.
- (19) Correcte bemonstering is essentieel om de kwaliteit van diergeneesmiddelen te waarborgen. Er moeten referentiemonsters en bewaarmonsters worden bijgehouden ter registratie van de partij afgewerkte producten of van de partijen materialen die bij de vervaardiging van het diergeneesmiddel zijn gebruikt en voor beoordeling bij kwaliteitsonderzoeken.
- (20) Om de kwaliteit van diergeneesmiddelen en de naleving van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen te waarborgen, moeten fabrikanten tests voor de vrijgave van partijen en procesinterne controles uitvoeren. Er moet ook een doorlopend stabiliteitsprogramma worden uitgevoerd.
- (21) Realtime-tests en tests voor parametrische vrijgave moeten onder bepaalde omstandigheden aanvaardbaar zijn.
- (22) Er moeten nadere gegevens over het proces van certificering door de gekwalificeerde persoon en over de vrijgave van partijen worden vastgesteld. Bij diergeneesmiddelen die buiten de Unie worden geproduceerd, moet het certificeringsproces worden beschouwd als de laatste stap van het productieproces voordat het product daadwerkelijk in de handel wordt gebracht.
- (23) Om ervoor te zorgen dat het gebruik van computersystemen geen grotere risico's met zich meebrengt voor de kwaliteit van diergeneesmiddelen, moeten bepaalde vereisten voor het gebruik van die systemen worden vastgesteld.
- (24) Om ervoor te zorgen dat de uitbesteding van werkzaamheden in verband met de vervaardiging en controle van diergeneesmiddelen geen grotere risico's met zich meebrengt voor de kwaliteit van het product, moeten bepaalde vereisten worden vastgesteld. Met name moet de uitbesteding schriftelijk worden vastgelegd en moeten de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk afgebakend zijn.
- (25) Om ervoor te zorgen dat kwaliteitsproblemen snel worden vastgesteld en aangepakt, moeten fabrikanten een systeem invoeren om vermoedelijke kwaliteitsgebreken en klachten over de kwaliteit te registreren en te onderzoeken. Daarnaast moeten procedures voor het omgaan met terugroepingen worden vastgesteld.
- (26) Er moeten specifieke vereisten worden vastgesteld voor het gebruik van ioniserende straling bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen.
- (27) Hoewel de in deze verordening vastgestelde vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging nog steeds in overeenstemming zijn met de toepasselijke vereisten uit hoofde van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad ^(*), moeten de bevoegde autoriteiten en de betrokken belanghebbenden voldoende tijd krijgen om zich vertrouwd te maken met de bepalingen van deze verordening. Dienovereenkomstig moet de toepassing ervan worden uitgesteld.
- (28) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

^(*) Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Onderwerp en toepassingsgebied

1. In deze verordening worden de vereisten voor goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen vastgesteld.
2. De vervaardiging van steriele diergeneesmiddelen en aseptische vervaardiging moet aan de in bijlage I vastgestelde aanvullende vereisten voldoen.
3. De vervaardiging van biologische en immunologische diergeneesmiddelen moet aan de in bijlage II vastgestelde aanvullende vereisten voldoen. Deze verordening is echter niet van toepassing op de vervaardiging van geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen afkomstig van een dier of van dieren in een epidemiologische eenheid en die gebruikt worden voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.
4. In bijlage III zijn aanvullende vereisten en specifieke aanpassingen van de vereisten in deze verordening vastgesteld voor de volgende diergeneesmiddelen:
 - a) kruidendiergeneesmiddelen;
 - b) diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan gemedicineerde diervoeders;
 - c) anti-ectoparasitaire diergeneesmiddelen voor uitwendige toepassing;
 - d) vloeistoffen, crèmes en zalven;
 - e) medicinale gassen;
 - f) producten in de vorm van dosisaerosolen onder druk voor inhalatie.
5. Door te voldoen aan de vereisten in deze verordening wordt aangetoond dat goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden nageleefd, kunnen er echter alternatieve benaderingen voor de vereisten in deze verordening worden toegepast indien naar behoren gerechtvaardigd is dat met de alternatieve benadering dezelfde doelstellingen kunnen worden behaald en dat de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken diergeneesmiddel en de naleving van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen gewaarborgd zijn.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

- 1) “farmaceutisch kwaliteitssysteem”: het geheel van maatregelen dat in het kader van het productieproces wordt toegepast om te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben;
- 2) “kwaliteitsrisicobeheer”: een systematisch proces voor de beoordeling, controle, communicatie en herziening van risico's voor de kwaliteit van het diergeneesmiddel voor de hele levenscyclus van het product, dat zowel proactief als retroactief kan worden toegepast;
- 3) “vervaardigingslocatie”: een locatie die betrokken is bij een van de handelingen waarvoor en vergunning voor de vervaardiging vereist is overeenkomstig artikel 88, lid 1, van Verordening (EU) 2019/6;

- 4) “partij”: een welbepaalde hoeveelheid materialen of product die hetzelfde proces (of dezelfde processen) ondergaat, zodat mag worden verwacht dat deze homogeen is. Voor de controle van het afgewerkte product omvat een partij van een diergeneesmiddel alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke massa materiaal en zijn onderworpen aan een enkele reeks vervaardigingshandelingen of één sterilisatiebewerking, of, in het geval van een continuproductieproces, alle eenheden die in een bepaald tijdsbestek zijn vervaardigd. In het geval van continuproductie komt een partij overeen met een welbepaald deel van de productie, dat wordt gekenmerkt door de beoogde homogeniteit ervan;
- 5) “bulkproduct”: elk product dat alle verwerkingsfasen heeft doorlopen tot aan, maar met uitzondering van, de eindverpakking;
- 6) “tussenproduct”: gedeeltelijk verwerkt materiaal dat verdere vervaardigingsstappen moet doorlopen voordat het een bulkproduct wordt;
- 7) “afgewerkt product”: diergeneesmiddel dat alle productiefasen heeft doorlopen, met inbegrip van de verpakking in zijn definitieve recipiënt;
- 8) “verpakking”: alle bewerkingen, waaronder het vullen (met uitzondering van steriel vullen) en etiketteren, die een bulkproduct moet ondergaan om een afgewerkt product te worden;
- 9) “verpakkingsmateriaal”: alle materialen die worden gebruikt bij de verpakking van een diergeneesmiddel, met uitzondering van eventuele buitenverpakking die voor het vervoer of de verzending wordt gebruikt. Verpakkingsmateriaal kan betrekking hebben op de primaire verpakking of op de buitenverpakking;
- 10) “procesinterne controles”: de controles die tijdens de productie worden uitgevoerd om het proces te monitoren en indien nodig bij te sturen om ervoor te zorgen dat het product in overeenstemming is met de vereiste specificaties. Monitoring van de omgeving en controles van de uitrusting maken deel uit van procesinterne controles;
- 11) “kwalificatie”: proces waarbij wordt aangetoond dat entiteiten, bedrijfsruimten, uitrusting, nutsvoorzieningen, systemen of materialen geschikt zijn voor de beoogde taak en de verwachte resultaten kunnen opleveren;
- 12) “validatie”: proces waarbij wordt aangetoond dat een methode of proces geschikt is voor het beoogde gebruik;
- 13) “referentiemonster”: een monster van een partij materialen die wordt gebruikt bij de vervaardiging van een diergeneesmiddel of afgewerkt product, dat wordt opgeslagen om te worden geanalyseerd indien dat tijdens de houdbaarheidstermijn van de betrokken partij nodig zou blijken;
- 14) “bewaarmonster”: een monster van een volledig verpakte eenheid van een partij afgewerkte producten, dat wordt opgeslagen voor identificatiedoeleinden;
- 15) “herverwerking”: behandeling van een gehele of van een deel van een partij van een onaanvaardbare kwaliteit uit een bepaalde fase van de productie, zodat de kwaliteit door een of meerdere aanvullende handelingen aanvaardbaar kan worden gemaakt;
- 16) “ruimte”: een lokaal of gedeelte van een lokaal. Een specifieke groep lokalen in een gebouw die wordt gebruikt bij de vervaardiging van een of meer producten en die een gemeenschappelijke luchtbehandelingsinstallatie hebben, wordt als één ruimte beschouwd;
- 17) “schone ruimte”: een ruimte die is ontworpen, en wordt onderhouden en gecontroleerd teneinde verontreiniging met micro-organismen en deeltjes te voorkomen;
- 18) “afgesloten ruimte”: een ruimte die wordt ontworpen (met inbegrip van luchtbehandeling en -filtratie), onderhouden en gecontroleerd teneinde verontreiniging van de externe omgeving door biologische of andere stoffen te voorkomen;
- 19) “afgescheiden ruimte”: ruimte in een vervaardigingslocatie met een afzonderlijke opslag, een afzonderlijke productieruimte met afzonderlijke HVAC (verwarming, ventilatie en airconditioning), specifieke uitrusting die uitsluitend is bestemd voor de productie van één soort product met een specifiek risicoprofiel en beperkingen met betrekking tot de verplaatsingen van personeel en uitrusting;

- 20) “luchtsluis”: een besloten ruimte met vergrendelde deuren, ingericht om de luchtdrukregeling tussen aangrenzende lokalen te handhaven (doorgaans met verschillende normen inzake luchtzuiverheid). Het doel van een luchtsluis is te beletten dat zwevende deeltjes of verontreiniging door micro-organismen vanuit een minder goed gecontroleerde ruimte binnendringen. Een doorgeefsluis heeft dezelfde betekenis als “luchtsluis”, maar is doorgaans kleiner van omvang;
- 21) “gesloten systeem”: een systeem dat wordt ontworpen en gebruikt om blootstelling van het product of materiaal aan de atmosfeer in de ruimte te voorkomen. Er kunnen materialen worden binnengebracht in een gesloten systeem, maar dat moet zodanig gebeuren dat blootstelling van het product aan de atmosfeer in de ruimte wordt voorkomen (bv. door middel van steriele verbindingstukken of fusiesystemen). Het is mogelijk dat een gesloten systeem moet worden geopend (bv. om een filter te installeren of een verbinding tot stand te brengen), maar het wordt vóór de start van het proces via een ontsmettings- of sterilisatiefase weer tot een gesloten toestand gebracht;
- 22) “kruisverontreiniging”: verontreiniging van een materiaal of product met een ander materiaal of product;
- 23) “isolator”: afgescheiden ruimte waar biologische verontreiniging op reproduceerbare wijze van de binnenzijde kan worden geëlimineerd, met een interne werkzone die aan de voorwaarden voor klasse A voldoet, en die zorgt voor een onaangetaste en voortdurende isolatie van de binnenomgeving ten opzichte van de buitenomgeving (bv. omgevingslucht en personeel van de cleanroom (schone ruimte)). De twee voornaamste soorten isolatoren zijn:
- a) gesloten isolatorsystemen waarbij vanuit de buitenomgeving afkomstige verontreiniging van de binnenzijde van de isolator wordt uitgesloten door materiaal over te brengen via aseptische verbindingen met hulpuitrusting in plaats van gebruik te maken van openingen naar de omliggende omgeving. Tijdens werkzaamheden blijven gesloten systemen afgesloten;
 - b) open isolatorsystemen, die zodanig zijn geconstrueerd dat het continu of bijna continu binnendringen of vrijkomen van materialen tijdens werkzaamheden mogelijk is via een of meer openingen. De openingen zijn zodanig geconstrueerd (en zijn bv. uitgerust met continue overdruk) dat het binnendringen van contaminanten in de isolator van buitenaf wordt uitgesloten;
- 24) “vervaardiging via een productiecampagne”: de vervaardiging van een opeenvolgende reeks partijen van hetzelfde product in een bepaald tijdsbestek, gevolgd door de strikte naleving van een aantal vooraf bepaalde controlemaatregelen voordat wordt overgestapt op een ander product. Bij vervaardiging via een productiecampagne kan dezelfde uitrusting voor afzonderlijke producten worden gebruikt, mits passende controlemaatregelen worden toegepast;
- 25) “aseptische verwerking/vervaardiging”: verwerkings- of vervaardigingshandelingen die worden uitgevoerd onder omstandigheden waarbij verontreiniging wordt voorkomen;
- 26) “quarantaine”: fysieke isolatie of isolatie met behulp van andere doeltreffende middelen van materialen en tussenproducten, bulkproducten of afgewerkte producten in afwachting van een beslissing over de vrijgave of afkeuring daarvan;
- 27) “afstemming”: vergelijking, met inachtneming van de normale variatie, van de hoeveelheid van het product of de materialen die theoretisch en daadwerkelijk worden geproduceerd of gebruikt;
- 28) “groepering” (bracketing): benadering waarbij alleen de uitersten van een aantal vooraf bepaalde factoren worden getest of gevalideerd. Bij de opzet van deze benadering wordt verondersteld dat de validatie van alle tussenliggende niveaus wordt gedekt door de tests of de validatie van de uitersten;
- 29) “matrix”: benadering waarbij een subgroep van het totale aantal mogelijke monsters voor alle combinaties van factoren wordt getest op een specifiek tijdstip, en een andere subgroep van monsters wordt getest voor alle combinaties van factoren op een daaropvolgend tijdstip. De resultaten van elke subgroep van monsters wordt geacht representatief te zijn voor alle monsters op een bepaald tijdstip;
- 30) “ondertekening”: de handeling waardoor de persoon die een bepaalde maatregel of beoordeling heeft uitgevoerd, zich legitimeert. Deze ondertekening kan bestaan uit de initialen, een volledige handgeschreven handtekening, een persoonlijk zegel of een geavanceerde elektronische handtekening zoals gedefinieerd in artikel 3, punt 11, van Verordening (EU) nr. 910/2014 van het Europees Parlement en de Raad (³).

(³) Verordening (EU) nr. 910/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 23 juli 2014 betreffende elektronische identificatie en vertrouwensdiensten voor elektronische transacties in de interne markt en tot intrekking van Richtlijn 1999/93/EG (PB L 257 van 28.8.2014, blz. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Artikel 3***Rol van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen wat goede praktijken voor de vervaardiging betreft**

1. De houder van een vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de specificaties en instructies die bij de fabrikant worden ingediend in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Wijzigingen in de specificaties of instructies die vereist zijn om te voldoen aan een wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, worden onmiddellijk aan de fabrikant gemeld.
2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt de fabrikant onverwijld in kennis van alle informatie die relevant is voor het productieproces, alsook van alle relevante informatie die van invloed kan zijn op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel. De fabrikant brengt op zijn of haar beurt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte van alle informatie die in het kader van de vervaardigingshandelingen is verzameld en die relevant is voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het diergeneesmiddel.
3. Indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een andere entiteit is dan de fabrikant, dan moet hij of zij de resultaten van de in artikel 6 bedoelde productkwaliteitsevaluatie evalueren, en beoordelen of er passende maatregelen moeten worden genomen.
4. De verplichtingen die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant ten aanzien van elkaar hebben, worden schriftelijk vastgelegd.

HOOFDSTUK II

FARMACEUTISCH KWALITEITSSYSTEEM*Artikel 4***Invoering van een farmaceutisch kwaliteitssysteem**

1. Fabrikanten beschikken over een uitgebreid farmaceutisch kwaliteitssysteem dat is ontworpen om de kwaliteit van de diergeneesmiddelen te waarborgen.
2. De naleving van goede praktijken voor de vervaardiging en van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn een essentieel onderdeel van het farmaceutische kwaliteitssysteem.

*Artikel 5***Vereisten van het farmaceutische kwaliteitssysteem**

1. Het ontwerp van het farmaceutische kwaliteitssysteem is gebaseerd op de volgende beginselen inzake risicobeheer:
 - a) de beoordeling van de risico's voor de kwaliteit is gebaseerd op wetenschappelijke kennis en op ervaring met het proces, en zorgt er uiteindelijk voor dat de bescherming van de gebruiker en de veiligheid van de behandelde dieren wordt bewerkstelligd;
 - b) de mate van inspanning en het niveau van formaliteit en van documentatie van het kwaliteitsrisicobeheerproces is in overeenstemming met het risiconiveau.
2. Hoewel sommige aspecten mogelijk betrekking hebben op de hele onderneming, wordt het farmaceutisch kwaliteitssysteem op locatieniveau ontwikkeld en uitgevoerd.
3. Bij het ontwikkelen van een farmaceutisch kwaliteitssysteem of het wijzigen van een bestaand systeem worden de omvang van de onderneming en de complexiteit van de desbetreffende handelingen in aanmerking genomen. Het hoger leidinggevend personeel heeft de uiteindelijke verantwoordelijkheid om de doeltreffendheid van het farmaceutisch kwaliteitssysteem te waarborgen, en zorgt er daartoe voor dat er passende middelen worden toegewezen.
4. Het farmaceutisch kwaliteitssysteem wordt naar behoren gedocumenteerd en de doeltreffendheid ervan wordt gemonitord.

5. Met behulp van het farmaceutisch kwaliteitssysteem wordt ervoor gezorgd dat:
- a) er een passend aantal personeelsleden met de noodzakelijke kwalificaties en met een passende opleiding beschikbaar is, en dat de verantwoordelijkheden, waaronder leidinggevende verantwoordelijkheden, duidelijk worden toegewezen;
 - b) de bedrijfsruimten en de uitrusting geschikt zijn voor het beoogde gebruik en op passende wijze worden onderhouden;
 - c) er een geschikt documentatiesysteem voorhanden is dat ervoor zorgt dat passende specificaties worden vastgesteld voor de materialen die bij de vervaardiging van het diergeneesmiddel, tussenproduct, bulkproduct en afgewerkt product worden gebruikt, dat de procedures voor productie- en kwaliteitscontrole duidelijk zijn beschreven, en dat passende registers worden bijgehouden;
 - d) regelingen worden ingevoerd voor de selectie en monitoring van leveranciers;
 - e) het productieproces systematisch wordt geëvalueerd om ervoor te zorgen dat via dat proces op consistente wijze een product kan worden geleverd dat van de vereiste kwaliteit is en dat voldoet aan de desbetreffende specificaties en de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen;
 - f) er passende controles van tussenproducten en eventuele andere procesinterne controles en -validaties worden uitgevoerd;
 - g) diergeneesmiddelen niet worden verkocht of geleverd voordat een gekwalificeerd persoon heeft verklaard dat elke productiepartij is geproduceerd en gecontroleerd overeenkomstig de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen en met inachtneming van goede praktijken voor de vervaardiging;
 - h) de resultaten van de product- en procesmonitoring in aanmerking worden genomen bij de vrijgave van partijen en bij het onderzoek naar afwijkingen;
 - i) kwaliteitsgebreken, afwijkingen en andere problemen of ongewone gebeurtenissen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het diergeneesmiddel zo snel mogelijk worden vastgesteld, de oorzaken ervan worden onderzocht, en passende corrigerende en/of preventieve maatregelen worden genomen. De doeltreffendheid van die maatregelen wordt gemonitord en beoordeeld;
 - j) er regelingen worden getroffen voor de prospectieve evaluatie en goedkeuring van geplande wijzigingen vóór de toepassing ervan, rekening houdend met de toepasselijke wettelijke vereisten, alsook voor de evaluatie van toegepaste wijzigingen (wijzigingsbeheer);
 - k) er processen worden toegepast om het adequate beheer van uitbestede werkzaamheden te waarborgen;
 - l) kennis in verband met het product en de vervaardiging ervan naar behoren wordt beheerd gedurende de gehele levenscyclus van het diergeneesmiddel, en met name bij het overdragen van handelingen en het doorvoeren van wijzigingen in het productieproces of de controleprocedures;
 - m) een procedure voor zelfinspectie en/of kwaliteitscontrole voorhanden is op basis waarvan de doeltreffendheid van het farmaceutische kwaliteitssysteem regelmatig wordt geëvalueerd.

Artikel 6

Productkwaliteitsevaluaties

1. Jaarlijks worden van elk diergeneesmiddel productkwaliteitsevaluaties uitgevoerd en gedocumenteerd, waarbij rekening wordt gehouden met eerdere beoordelingen, en deze omvatten ten minste een beoordeling van de volgende elementen:
- a) de materialen die bij het productieproces worden gebruikt, in het bijzonder materialen afkomstig van nieuwe bronnen;
 - b) de traceerbaarheid van werkzame stoffen in de toeleveringsketen;
 - c) kritieke procesinterne controles en resultaten van afgewerkte producten;
 - d) alle partijen die niet aan de vastgestelde specificatie(s) voldoen en het onderzoek daarvan;
 - e) belangrijke afwijkingen of punten van niet-overeenstemming, het onderzoek ervan, en de doeltreffendheid van de eruit voortvloeiende corrigerende en preventieve maatregelen;
 - f) wijzigingen doorgevoerd in het productieproces of de analysemethoden;
 - g) ingediende, verleende of geweigerde wijzigingen in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen die van invloed zijn op de kwaliteit, alsmede een beoordeling van de verplichtingen na het in de handel brengen die van invloed zijn op de kwaliteit, met inbegrip van wijzigingen die relevant zijn voor diergeneesmiddelen die uitsluitend voor uitvoer bestemd zijn;

- h) de resultaten van het programma voor stabiliteitsmonitoring en eventuele ongunstige trends;
- i) terugzendingen, klachten en terugroepingen in verband met de kwaliteit en de onderzoeken die op dat moment zijn uitgevoerd;
- j) toereikendheid van eventuele eerdere corrigerende maatregelen voor producten, processen of uitrusting;
- k) de kwalificatiestatus van de relevante uitrusting en nutsvoorzieningen, zoals HVAC, water of samengeperste gassen;
- l) eventuele contractuele overeenkomsten voor uitbestede werkzaamheden om te waarborgen dat deze actueel zijn.

2. Er worden procedures vastgesteld voor de uitvoering en evaluatie van de productkwaliteitsevaluaties, en de doeltreffendheid ervan wordt gecontroleerd tijdens de in artikel 7 bedoelde zelfinspecties. Indien wetenschappelijk gerechtvaardigd, kunnen productkwaliteitsevaluaties per productsoort (bv. vaste doseringsvormen, vloeibare doseringsvormen, steriele producten) worden gegroepeerd.

3. De resultaten van de productkwaliteitsevaluatie worden beoordeeld, en er wordt beoordeeld of er corrigerende en/of preventieve maatregelen of een eventuele hervalidatie vereist zijn. In voorkomend geval wordt nagedacht over mogelijkheden om de kwaliteit te verbeteren.

Artikel 7

Zelfinspecties

1. Er worden zelfinspecties uitgevoerd om te monitoren hoe de regelingen met betrekking tot het personeel, de gebouwen, de uitrusting, de documentatie, de productie, de kwaliteitscontrole, de vrijgave van partijen en regelingen om met kwaliteitsgerelateerde klachten en terugroepingen om te gaan, worden toegepast met als doel de geschiktheid ervan te controleren om ervoor te zorgen dat de diergeneesmiddelen voldoen aan de vereiste kwaliteitsnormen en aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, en in overeenstemming zijn met goede praktijken voor de vervaardiging.

2. Op vooraf bepaalde tijdstippen worden zelfinspecties uitgevoerd door personen die niet bij de geauditeerde handelingen betrokken zijn.

3. Zelfinspecties worden geregistreerd. De verslagen bevatten de bevindingen en, in voorkomend geval, voorstellen voor corrigerende maatregelen. De maatregelen die vervolgens worden genomen worden eveneens geregistreerd.

Artikel 8

Evaluatie door het leidinggevend personeel

Het functioneren van het farmaceutische kwaliteitssysteem zal periodiek met betrokkenheid van het hoger leidinggevend personeel worden geëvalueerd, om na te gaan welke mogelijkheden er zijn om de diergeneesmiddelen, het productieproces en het systeem zelf te verbeteren.

HOOFDSTUK III

PERSONEEL

Artikel 9

Algemene vereisten voor het personeel

1. Op elke vervaardigingslocatie is een toereikend aantal personeelsleden beschikbaar met de nodige kwalificaties en praktische ervaring met betrekking tot de beoogde werkzaamheden. De individuele verantwoordelijkheden van de personeelsleden worden duidelijk vastgelegd.

2. Stafpersoneel, met inbegrip van de in artikel 97 van Verordening (EU) 2019/6 bedoelde gekwalificeerde personen, het hoofd productie, het hoofd kwaliteitscontrole en, indien van toepassing, het hoofd kwaliteitsborging of het hoofd van de kwaliteitseenheid, wordt benoemd door het hoger leidinggevend personeel. Dit personeel krijgt toereikende middelen ter beschikking gesteld om zijn taken te vervullen.

3. De taken van het stafpersoneel worden duidelijk vastgelegd in functiebeschrijvingen. De hiërarchische verhoudingen worden in een organisatieschema vastgelegd. Er mogen geen lacunes of ongerechtvaardigde overlappingsen zijn. Het hoofd productie draagt de verantwoordelijkheid voor de in hoofdstuk VI genoemde handelingen, alsook voor de opleiding van het personeel en de kwalificatie en het onderhoud van de uitrusting en de bedrijfsruimten die voor de productie worden gebruikt. Het hoofd kwaliteitscontrole is verantwoordelijk voor de in hoofdstuk VII genoemde handelingen in verband met kwaliteitscontrole en voor de opleiding van het personeel.

4. Het hoofd productie en het hoofd kwaliteitscontrole treden onafhankelijk van elkaar op. In grote organisaties kan het noodzakelijk zijn een aantal van hun taken te delegeren. Een dergelijke delegatie van taken houdt echter geen delegatie van verantwoordelijkheden in. Daarnaast kan, afhankelijk van de omvang en de organisatiestructuur van de onderneming, een afzonderlijk hoofd kwaliteitsborging of een hoofd van de kwaliteitseenheid worden benoemd. In dat geval kunnen de verantwoordelijkheden van het hoofd productie en het hoofd kwaliteitscontrole worden gedeeld met het hoofd kwaliteitsborging of het hoofd van de kwaliteitseenheid.

5. Adviseurs moeten een passende scholing en opleiding hebben genoten en over de geschikte ervaring beschikken om advies te verlenen over het onderwerp waarvoor zij zijn aangeworven. Er worden registers bijgehouden van de kwalificaties van de adviseurs en van het soort diensten dat zij verlenen.

Artikel 10

Opleiding

1. Alle personeelsleden krijgen basis- en voorgezette opleidingen die relevant zijn voor de hen toegewezen taken. Er worden opleidingen over het farmaceutische kwaliteitssysteem aangeboden aan alle personeelsleden die wegens hun taken aanwezig moeten zijn in productie- en opslagruimten of in controlelaboratoria, en aan andere personeelsleden die handelingen verrichten die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het product. Personeel dat in ruimten werkt waar verontreiniging een gevaar vormt, zoals schone ruimten of ruimten waar uiterst actieve, toxische, infectieuze of sensibiliserende materialen worden gehanteerd, krijgt een specifieke opleiding. Opleidingen omvatten ook de in artikel 11 bedoelde hygiëneprogramma's.

2. De praktische doeltreffendheid van opleidingen wordt periodiek beoordeeld. Er worden registers bijgehouden van de opleidingen.

Artikel 11

Hygiëne

1. Er worden gedetailleerde hygiëneprogramma's opgesteld die zijn afgestemd op de verschillende behoeften op de vervaardigingslocatie. Dergelijke programma's omvatten procedures met betrekking tot de gezondheid, hygiënische praktijken en de kleding van het personeel. Er wordt bijzondere aandacht besteed aan de hygiënemaatregelen die nodig zijn voor de vervaardiging van steriele en biologische preparaten. Hygiëneprocedures worden strikt gevolgd door iedere persoon die de productie- en controleruimten betreedt.

2. Personeelsleden krijgen bij hun aanwerving een medisch onderzoek aangeboden en nadien monitoring van hun gezondheid die past bij de risico's die uit de specifieke kenmerken van het vervaardigde product en de taken van het personeel voortvloeien. Personeelsleden worden aangemoedigd om gezondheidsproblemen die van belang kunnen zijn voor de kwaliteit van producten, aan de fabrikant te melden.

3. Voor zover mogelijk worden geen personen met een infectieziekte of met open wonden op de blootgestelde delen van hun lichaam ingezet bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

4. Iedere persoon die de productieruimten betreedt, draagt beschermende kleding die geschikt is voor de handelingen die moeten worden uitgevoerd, en die indien nodig wordt omgewisseld. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. De kleding wordt zodanig gedragen dat de operator en het product tegen het risico op verontreiniging worden beschermd.

5. Rechtstreeks contact van de handen van de operator met het blootgestelde product en met delen van de uitrusting die in contact komen met het product, moet worden vermeden.

6. Eten, drinken, kauwen of roken, of het opslaan van voedsel, drank, rookwaren of persoonlijke medicatie in de productie- en opslagruimten is verboden. Alle onhygiënische praktijken in de productieruimten of alle andere ruimten die een nadelige invloed kunnen hebben op het product, zijn eveneens verboden.

7. Bezoekers of niet-opgeleid personeel krijgen doorgaans geen toegang tot de ruimten voor productie of kwaliteitscontrole. Indien dat onvermijdelijk is, krijgen bezoekers of niet-opgeleid personeel vooraf informatie, met name over persoonlijke hygiëne en de voorgeschreven beschermende kleding, en staan zij onder nauwlettend toezicht.

HOOFDSTUK IV

BEDRIJFSRUIMTEN EN UITRUSTING

Artikel 12

Algemene vereisten voor bedrijfsruimten

1. Bedrijfsruimten die worden gebruikt voor de vervaardiging of de invoer van diergeneesmiddelen, moeten geschikt zijn voor de beoogde handelingen. De bedrijfsruimten worden met name zodanig ontworpen of aangepast, uitgerust, beheerd, gereinigd en onderhouden dat de kans op verontreiniging van buitenaf, kruisverontreiniging, en het risico op fouten en eventuele nadelige effecten op de kwaliteit van het product tot een minimum worden beperkt.

2. De bedrijfsruimten worden zodanig ontworpen en uitgerust dat zij optimaal beschermd zijn tegen het binnendringen van insecten of andere dieren. Er worden maatregelen genomen om de toegang van onbevoegde personen te voorkomen.

3. Ruimten voor productie, opslag en kwaliteitscontrole mogen door personeelsleden die niet in die ruimten werken, niet als doorgang worden gebruikt.

Artikel 13

Productieruimten

1. Door het passende ontwerp en de passende exploitatie van de bedrijfsruimten wordt voorkomen dat er kruisverontreiniging optreedt. De maatregelen om kruisverontreiniging te voorkomen staan in verhouding tot de risico's. Er worden beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer toegepast om de risico's te beoordelen en te beheersen.

2. Afhankelijk van het risiconiveau en het resultaat van de beoordeling van het kwaliteitsrisicobeheer kan het nodig zijn voor een specifiek product of een specifieke productcategorie bedrijfsruimten en uitrusting te bestemmen voor vervaardigings- of verpakkingshandelingen. Wanneer een risico niet naar behoren kan worden beheerst via operationele of technische maatregelen, zijn speciaal bestemde bedrijfsruimten vereist.

3. De indeling van bedrijfsruimten moet ervoor zorgen dat de productie kan plaatsvinden in ruimten die in een logische volgorde met elkaar zijn verbonden, in overeenstemming met de opeenvolging van de handelingen en het vereiste reinheidsniveau.

4. De opslagruimte voor verschillende producten en onderdelen van producten in verschillende stadia van het productieproces moet zodanig zijn ingericht dat het risico op verwarring tussen verschillende producten of de onderdelen ervan tot een minimum wordt beperkt, teneinde kruisverontreiniging te voorkomen en het risico op weglating of onjuiste toepassing van een van de vervaardigings- of controlefasen tot een minimum te beperken.

5. Wanneer de materialen die worden gebruikt bij de productie van een diergeneesmiddel, of van een tussenproduct of bulkproduct, zijn blootgesteld aan de omgeving, moeten de binnenoppervlakken van de ruimte (muren, vloeren en plafonds) glad zijn, mogen zij geen scheuren vertonen of open voegen hebben en geen zwevende deeltjes afgeven, en moeten zij eenvoudig en doeltreffend kunnen worden gereinigd en, indien nodig, gedesinfecteerd.

6. Leidingen, verlichtingselementen, ventilatiepunten en andere voorzieningen moeten zodanig worden ontworpen en geplaatst dat wordt voorkomen dat uitsparingen ontstaan die moeilijk kunnen worden schoongemaakt. Voor zover mogelijk zijn deze voorzieningen vanaf buiten de productieruimten bereikbaar voor onderhoudsdoeleinden.
7. Afvoerbuizen zijn voldoende groot en voorzien van afvoerputjes. Open kanalen worden waar mogelijk voorkomen, maar wanneer zij noodzakelijk zijn, moeten zij ondiep zijn zodat zij gemakkelijk kunnen worden schoongemaakt en gedesinfecteerd.
8. Productieruimten worden goed geventileerd, met voorzieningen voor luchtbeheersing (onder andere wat betreft temperatuur en waar nodig de vochtigheid en filtering) die geschikt zijn voor de gehanteerde producten, de erin uitgevoerde handelingen en de externe omgeving.
9. Indien er stof ontstaat, bijvoorbeeld tijdens bemonsterings-, weeg-, meng- en verwerkingshandelingen, of het verpakken van droge producten, worden specifieke maatregelen genomen om kruisverontreiniging te voorkomen en het schoonmaken te vergemakkelijken.

Artikel 14

Ruimten voor kwaliteitscontrole

1. De ruimten voor kwaliteitscontrole zijn doorgaans gescheiden van de productieruimten. Laboratoria voor de controles van biologische producten, producten op basis van micro-organismen (microbiologicals) en radio-isotopen zijn eveneens van elkaar gescheiden. Procesinterne controles mogen echter binnen de productieruimte worden uitgevoerd, mits zij geen risico inhouden voor de producten.
2. Ruimten voor kwaliteitscontrole moeten zodanig worden ontworpen dat zij geschikt zijn voor de bewerkingen die in die ruimten worden uitgevoerd. Er wordt voor gezorgd dat er voldoende ruimte is om verwisseling en kruisverontreiniging tijdens het testen te voorkomen. Er is voldoende opslagruimte beschikbaar voor monsters en registers. Er kunnen ook gescheiden ruimten nodig zijn om gevoelige instrumenten te beschermen tegen trillingen, elektrische storingen, vocht, of andere omstandigheden die hun prestaties negatief kunnen beïnvloeden.
3. Er worden speciale voorzorgen genomen in ruimten voor kwaliteitscontrole waar gevaarlijke stoffen, zoals biologische monsters, worden gehanteerd.

Artikel 15

Opslagruimten

1. Opslagruimten moeten over voldoende capaciteit beschikken om de ordelijke opslag van de verschillende categorieën materialen en producten mogelijk te maken, met inbegrip van producten in quarantaine, en producten die worden vrijgegeven, afgekeurd, teruggezonden of teruggeroepen.
2. Los- en laadplaatsen moeten de materialen en producten tegen het weer beschermen. Ontvangstruimten zijn zodanig ontworpen en uitgerust dat recipiënten van binnenkomende materialen waar nodig kunnen worden gereinigd voordat zij worden opgeslagen.
3. Materialen of producten die een specifiek risico met zich meebrengen worden opgeslagen in veilige en beveiligde ruimten.
4. Wanneer de quarantainestatus wordt gewaarborgd door opslag in gescheiden ruimten, moeten die ruimten duidelijk als zodanig worden aangeduid, en moet de toegang tot die ruimten worden voorbehouden aan bevoegde personeelsleden. Elk systeem dat dient als vervanging van een fysieke quarantaine moet een gelijkwaardige beveiliging bieden.
5. Er wordt voorzien in gescheiden ruimten voor de opslag van afgekeurde, teruggeroepen of teruggezonden materialen of producten. Wanneer in de opslagruimte wordt bemonsterd, gebeurt dit op zodanige wijze dat verontreiniging of kruisverontreiniging wordt voorkomen.

Artikel 16

Nevenruimten

1. Ontspanningsruimten en kantines moeten gescheiden zijn van de productie- en opslagruimten en de ruimten voor kwaliteitscontrole. Toiletten mogen niet rechtstreeks in verbinding staan met de productie- en opslagruimten en de ruimten voor kwaliteitscontrole.

2. De onderhoudswerkplaatsen worden zoveel mogelijk gescheiden van de productieruimten. Wanneer onderdelen en instrumenten worden opgeslagen in de productieruimte, worden zij bewaard in daartoe bestemde lokalen of opbergkasten.
3. Dieren worden in gescheiden ruimten gehouden, met een afzonderlijke ingang en afzonderlijke voorzieningen voor luchtbehandeling.

Artikel 17

Temperatuur- en omgevingscontroles

1. De omstandigheden zijn wat betreft verlichting, temperatuur, vochtigheid en ventilatie passend en van dien aard dat zij geen nadelige effecten hebben, direct noch indirect, op de diergeneesmiddelen tijdens de vervaardiging en de opslag ervan, of voor de goede werking van de uitrusting. Wanneer er bijzondere omstandigheden vereist zijn (bv. wat betreft temperatuur, vochtigheid), worden deze gespecificeerd en gemonitord.
2. Op de vervaardigingslocatie worden passende maatregelen genomen om belangrijke omgevingsparameters te monitoren.

Artikel 18

Uitrusting

1. De bij de productie- en controlehandelingen gebruikte uitrusting is geschikt voor het beoogde gebruik ervan en mag geen gevaar opleveren voor het product. De onderdelen van de productie-uitrusting die met het product in contact komen, mogen geen ongewenste reactieve, additieve, adsorberende of absorberende eigenschappen hebben die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het product.
2. Voor uitrusting die kritiek is voor de kwaliteit van de producten, moeten passende kwalificaties gelden.
3. Om de juistheid van de weeghandelingen te waarborgen, moeten weegschalen en meetuitrusting een passend bereik hebben en voldoende nauwkeurig zijn.
4. De uitrusting moet zodanig worden gebruikt en onderhouden dat het risico op fouten tot een minimum wordt beperkt en verontreiniging, kruisverontreiniging en, in het algemeen, nadelige effecten op de kwaliteit van het product worden voorkomen.
5. De uitrusting wordt naar gelang het geval op gezette tijden gekalibreerd, geïnspecteerd of gecontroleerd om de goede prestaties ervan te waarborgen. In het geval van computersystemen wordt bij de controles nagegaan of het systeem in staat is de integriteit van de gegevens te waarborgen. Van die controles worden passende registers bijgehouden. Aanvullende vereisten die van belang zijn voor het gebruik van computersystemen, zijn vastgelegd in bijlage IV.
6. Om het risico op verontreiniging van de producten te vermijden, moet uitrusting naar behoren worden gereinigd. De reinigings- en decontaminatieprocedures worden schriftelijk vermeld, om ervoor te zorgen dat de reinigingsuitrusting geen bron van verontreiniging wordt. Uitrusting wordt uitsluitend schoon en droog opgeslagen.
7. De plaats en installatie van de uitrusting is toereikend om het risico op fouten of verontreiniging tot een minimum te beperken. In het algemeen wordt uitrusting, met inbegrip van laboratoriumuitrusting, niet van de ene naar de andere ruimte met een hoog risico verplaatst. Indien uitrusting wel van de ene naar de andere ruimte met een hoog risico wordt verplaatst, worden passende maatregelen genomen om het risico op kruisverontreiniging tegen te gaan. Indien passend wordt de kwalificatiestatus van de verplaatste uitrusting ook opnieuw bekeken.
8. Op vaste leidingen wordt duidelijk aangegeven wat de inhoud, en indien van toepassing, de stroomrichting is.
9. Water voor farmaceutisch gebruik en, in voorkomend geval, andere waterleidingen worden gezuiverd overeenkomstig schriftelijke procedures waarin de actiegrenswaarden voor verontreiniging met micro-organismen zijn beschreven, evenals de te nemen maatregelen.
10. Defecte uitrusting wordt uit de ruimten voor productie en kwaliteitscontrole verwijderd of, indien de verwijdering ervan niet mogelijk is, duidelijk als defect aangemerkt.

*Artikel 19***Kwalificatie van bedrijfsruimten en uitrusting**

1. De bedrijfsruimten en uitrusting die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, met inbegrip van nutsvoorzieningen en -systemen, worden als passend gekwalificeerd om te waarborgen dat zij geschikt zijn voor de beoogde handelingen. De kwalificatie wordt uitgevoerd volgens de in bijlage V vastgestelde vereisten.
2. Beslissingen over de reikwijdte en de graad van de kwalificatie zijn gebaseerd op een risicobeoordeling, die wordt gedocumenteerd.
3. Voordat de vervaardiging van een nieuw soort diergeneesmiddel in reeds gekwalificeerde bedrijfsruimten van start gaat, beoordeelt de fabrikant of er een herkwalificatie moet worden uitgevoerd met betrekking tot de specifieke risico's en eigenschappen van het nieuwe productieproces of het nieuwe product.
4. De bedrijfsruimten en uitrusting worden met passende tussenpozen opnieuw geëvalueerd om te bevestigen dat zij nog steeds geschikt zijn voor de beoogde handelingen.

HOOFDSTUK V

DOCUMENTATIE*Artikel 20***Documentatiesysteem**

1. Er wordt een documentatiesysteem opgezet en bijgehouden waarmee de doelstellingen van het farmaceutisch kwaliteitssysteem kunnen worden verwezenlijkt.
2. Het documentatiesysteem bevat alle instructies, specificaties en andere documentatie die relevant zijn voor het farmaceutische kwaliteitssysteem, en moet ervoor zorgen dat er registers worden bijgehouden van de handelingen die direct of indirect van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van de diergeneesmiddelen.
3. De inhoud van de documenten is ondubbelzinnig en wordt actueel gehouden.
4. De documentatie kan in verschillende vormen worden bewaard en de in dit hoofdstuk uiteengezette vereisten zijn van toepassing ongeacht de vorm ervan. Wanneer gebruik wordt gemaakt van elektronische systemen, fotografische media, video-opnames of andere gegevensverwerkingssystemen, worden de betrokken systemen eerst gevalideerd om ervoor te zorgen dat die systemen geschikt zijn om de gegevens gedurende de vereiste opslagperiode naar behoren op te slaan.

*Artikel 21***Specificaties en instructies**

1. Specificaties en instructies worden op ordelijke wijze vastgelegd en duidelijk opgesteld.
2. De specificaties voor het materiaal dat bij de productie van diergeneesmiddelen wordt gebruikt en voor het afgewerkte product, evenals de instructies voor de vervaardiging ervan, moeten van dien aard zijn dat de naleving van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen en het vereiste kwaliteitsniveau worden gewaarborgd. In het bijzonder moet het volgende naar behoren worden gedocumenteerd:
 - a) specificaties voor werkzame stoffen en andere stoffen die bij de vervaardiging van het diergeneesmiddel worden gebruikt en voor de primaire verpakkingsmaterialen, waaronder het volgende:
 - een beschrijving van de werkzame stoffen of andere gebruikte stoffen, waaronder alle relevante informatie die vereist is om het risico op fouten te vermijden (bv. het gebruik van interne codes), en de identificatie van de goedgekeurde leverancier(s). In voorkomend geval wordt verwezen naar een monografie van een farmacopee;

- de kwalitatieve en kwantitatieve vereisten, evenals de aanvaardingscriteria waar nodig;
 - instructies voor bemonstering en tests waar nodig;
 - opslagomstandigheden en, in voorkomend geval, speciale voorzorgsmaatregelen voor de hantering;
 - de maximale opslagperiode;
- b) vaststelling van specificaties voor tussenproducten en bulkproducten, zoals criteria voor vrijgave en de maximale opslagperiode, voor kritieke fasen en bij aankoop of verzending van deze producten;
- c) specificaties voor afgewerkte producten, met name:
- de benaming of de beschrijving van het product en, in voorkomend geval, de referentiecode;
 - een beschrijving van de farmaceutische vorm en van de verpakking;
 - instructies voor bemonstering en tests;
 - de kwalitatieve en kwantitatieve vereisten met aanvaardbaarheidsgrenzen;
 - opslagomstandigheden en, in voorkomend geval, speciale voorzorgsmaatregelen voor de hantering;
 - de houdbaarheidstermijn;
- d) instructies voor de vervaardiging (waaronder een beschrijving van de belangrijkste uitrusting die moet worden gebruikt) en procesinterne controles, met inbegrip van het volgende:
- de benaming van het product, met een productreferentiecode betreffende de specificatie ervan;
 - een beschrijving van de farmaceutische vorm, de sterkte van het product en de grootte van de partij;
 - een lijst van alle materialen die moeten worden gebruikt en van de desbetreffende hoeveelheden van elk van die materialen;
 - een vermelding van de verwachte uiteindelijke opbrengst met de aanvaardbare grenzen en, in voorkomend geval, van de desbetreffende tussentijdse opbrengsten;
 - een vermelding van de plaats waar de desbetreffende stap moet plaatsvinden en de belangrijkste uitrusting die moet worden gebruikt;
 - een vermelding van of een verwijzing naar de methoden die moeten worden gebruikt om de kritieke uitrusting gereed te maken (bv. reinigen, assembleren, kalibreren, steriliseren);
 - gedetailleerde stapsgewijze instructies die moeten worden gevolgd (bv. nagaan of de uitrusting en het werkstation vrij zijn van eerdere producten, controles van materialen, voorbehandelingen, volgorde voor het toevoegen van materialen, kritieke procesparameters zoals tijd, temperatuur enz.);
 - instructies voor eventuele procesinterne controles, samen met de grenzen ervan;
 - waar nodig de vereisten voor bulkopslag van de producten, met inbegrip van de recipiënt, de etikettering en, in voorkomend geval, speciale opslagomstandigheden;
 - eventuele speciale voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen;
- e) verpakkingsinstructies voor elk diergeneesmiddel en de verpakkingsgrootte, met inbegrip van:
- de benaming van het product en het partijnummer van het bulkproduct en het afgewerkte product;
 - een beschrijving van de farmaceutische vorm, en de sterkte indien van toepassing;
 - de verpakkingsgrootte uitgedrukt in aantal, gewicht of hoeveelheid van het product in de definitieve recipiënt;
 - een volledige lijst van alle vereiste verpakkingsmaterialen, met inbegrip van de hoeveelheden, grootten en soorten, met de code of het referentienummer met betrekking tot de specificatie van elk verpakkingsmateriaal;

- desbetreffende instructies met vermelding van de uitrusting die moet worden gebruikt, en desbetreffende voorzorgsmaatregelen, met inbegrip van de noodzaak van een zorgvuldig onderzoek van de ruimte en de uitrusting om zich ervan te vergewissen dat de lijn is vrijgemaakt voordat de werkzaamheden van start gaan;
- bijzonderheden van de procesinterne controles met instructies voor bemonstering en aanvaardbaarheidsgrenzen.

3. De documenten met de specificaties en de instructies, met inbegrip van eventuele wijzigingen daarvan, worden goedgekeurd, ondertekend en gedateerd door bevoegde personen, en de datum van inwerkingtreding wordt vastgesteld. Er worden maatregelen genomen om erop toe te zien dat alleen de huidige versie van het document wordt gebruikt.

Artikel 22

Registers

1. Er worden passende registers bijgehouden zodat de volledige geschiedenis van een partij kan worden getraceerd. Er moet ten minste het volgende worden gedocumenteerd:

- a) ontvangregisters voor elke levering van materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van de diergeneesmiddelen, met inbegrip van bulkproducten, tussenproducten en verpakkingsmaterialen. De ontvangregisters bevatten:
 - de benaming van het materiaal op de leveringsnota en de recipiënten evenals, in voorkomend geval, de eventuele interne benaming of interne code;
 - de naam van de leverancier en de fabrikant;
 - het partij- of referentienummer van de leverancier;
 - de totale hoeveelheid en het aantal ontvangen recipiënten;
 - de datum van ontvangst;
 - het na de ontvangst toegewezen partijnummer;
 - eventuele relevante opmerkingen;
- b) register voor verwerking van partijen dat de volgende informatie bevat:
 - de benaming van het product en het partijnummer;
 - de data en tijdstippen van aanvang, van de kritieke tussenfasen en van de voltooiing van de productie;
 - het partijnummer, het nummer van de analytische controle en de daadwerkelijk gewogen hoeveelheden van elk gebruikt materiaal;
 - een identificatie (bv. door middel van initialen of een ander geschikt systeem) van de operator die elke belangrijke stap heeft uitgevoerd en, in voorkomend geval, van de persoon die deze handelingen heeft gecontroleerd;
 - een register van de procesinterne controles en de initialen van de operator die deze heeft uitgevoerd;
 - nadere gegevens over de uitgevoerde vervaardigingshandelingen en de identificatie van belangrijke gebruikte uitrusting;
 - de productopbrengst die werd verkregen tijdens relevante fasen van de vervaardiging;
 - opmerkingen over eventuele problemen of ongewone gebeurtenissen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het product, met inbegrip van relevante bijzonderheden, met schriftelijke volmacht voor elke afwijking van de vervaardigingsinstructies;
 - de goedkeuring van het register voor verwerking van partijen door de persoon die verantwoordelijk is voor de verwerkingshandelingen.

Wanneer een gevalideerd proces voortdurend wordt gemonitord en gecontroleerd, kunnen de geregistreerde gegevens van de partij beperkt blijven tot automatisch gegenereerde verslagen met samenvattingen van de naleving en verslagen met gegevens over uitzonderingen en gevallen die niet aan de specificaties voldoen.

- c) een register voor de verpakking van partijen dat de volgende informatie bevat:
- de benaming van het product en het partijnummer;
 - de data en tijdstippen van de verpakkingshandelingen;
 - een identificatie (bv. door middel van initialen of een ander geschikt systeem) van de operator die elke belangrijke stap heeft uitgevoerd en, in voorkomend geval, van de persoon die deze handelingen heeft gecontroleerd;
 - registers van controles met betrekking tot de naleving van de verpakkingsinstructies, met inbegrip van de resultaten van procesinterne controles;
 - bijzonderheden van de uitgevoerde verpakkingshandelingen en de identificatie van belangrijke gebruikte uitrusting en verpakkingslijnen;
 - waar mogelijk monsters van gebruikte bedrukte verpakkingsmaterialen, met inbegrip van de partijcodering, de uiterste gebruiksdatum en eventuele aanvullende opdruk;
 - opmerkingen over eventuele problemen of ongewone gebeurtenissen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het product, waaronder bijzonderheden, met een ondertekende machtiging voor elke afwijking van de verpakkingsinstructies;
 - de hoeveelheden en het referentienummer of de identificatie van alle bedrukte verpakkingsmaterialen en bulkproducten die zijn uitgegeven, gebruikt, vernietigd of weer in de voorraad zijn opgenomen, en de hoeveelheden van het verkregen product, om tot een goede afstemming te komen. Deze informatie kan worden weggelaten wanneer gebruik wordt gemaakt van elektronische controles;
 - de goedkeuring van het register voor de verpakking van partijen door de persoon die verantwoordelijk is voor de verpakkingshandelingen.
2. Registers worden opgesteld of aangevuld telkens wanneer actie wordt ondernemen, zodat alle belangrijke handelingen in verband met de vervaardiging van diergeneesmiddelen traceerbaar zijn.
3. Er worden logboeken bijgehouden van belangrijke of kritieke analytische tests, van productie-uitrusting en van ruimten waar een product is verwerkt. Die logboeken worden gebruikt om in voorkomend geval het gebruik van de ruimte, de uitrusting of de methode, de kalibraties, het onderhoud, de reinigings- of herstelhandelingen in chronologische volgorde te registreren, met inbegrip van de data en de identiteit van de personen die dergelijke handelingen hebben uitgevoerd.
4. De desbetreffende registers vormen de basis voor het beoordelen van de geschiktheid voor certificering en vrijgave van een specifieke partij.

Artikel 23

Overige documentatie

1. Beleidsmaatregelen en procedures die worden toegepast om de kwaliteit van het betrokken product veilig te stellen, worden zorgvuldig gedocumenteerd, met inbegrip van het volgende:
- a) opleiding;
 - b) validatie van het productieproces en de bijbehorende analysemethoden;
 - c) kwalificatie van de bedrijfsruimten en van de uitrusting (met inbegrip van nutsvoorzieningen en systemen);
 - d) procedures of instructies voor het hanteren van materialen en producten;
 - e) procedures voor vrijgave en afkeuring van materialen en producten;
 - f) reinigingsprocedures en de validatie ervan, die in overeenstemming moeten zijn met de in bijlage V vastgestelde vereisten;
 - g) procedures met betrekking tot de kwaliteitscontrole;
 - h) onderhoud en kalibratie van de uitrusting;

- i) monitoring van de omgeving;
 - j) onderzoeken naar afwijkingen en punten van niet-overeenstemming;
 - k) procedures voor het omgaan met kwaliteitsgerelateerde klachten en terugroeping of terugzending van producten;
 - l) procedures voor het omgaan met wijzigingen van het productieproces (wijzigingsbeheer);
 - m) interne audits en audits van leveranciers en onderaannemers;
 - n) technologie-overdracht, indien van toepassing.
2. Er zijn duidelijke operationele procedures voorhanden voor de belangrijkste productie- en testuitrusting.
3. Voor elke vervaardigingslocatie waar diergeneesmiddelen worden vervaardigd wordt een basisdossier locatie opgesteld, waarin een algemene beschrijving wordt gegeven van de bedrijfsruimten, van de handelingen die op de vervaardigingslocatie worden uitgevoerd en van het toegepaste kwaliteitssysteem. In bijlage VI is een modelformulier opgenomen.

Artikel 24

Bewaartermijnen

1. De documentatie die betrekking heeft op een partij wordt bijgehouden tot een jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij waarop zij betrekking heeft of ten minste vijf jaar na de certificering van de partij door de gekwalificeerde persoon, indien dit langer is.
2. Kritieke documentatie waarmee de informatie in de vergunning voor het in de handel brengen wordt ondersteund, wordt bewaard zolang de vergunning van kracht blijft, met inbegrip van onbewerkte gegevens, zoals gegevens over de validatie of stabiliteit. Het kan als aanvaardbaar worden beschouwd om bepaalde documentatie te verwijderen, zoals onbewerkte gegevens waarmee validatie- of stabiliteitsverslagen worden onderbouwd, wanneer de gegevens zijn vervangen door een volledige reeks nieuwe gegevens. De motivering hiervoor wordt gedocumenteerd, waarbij de vereisten inzake bewaring van documentatie die betrekking heeft op een partij, in aanmerking worden genomen. Bij gegevens over procesvalidatie worden de bijbehorende onbewerkte gegevens bewaard gedurende een periode die ten minste de tijdsspanne bestrijkt van de geregistreerde gegevens voor alle partijen waarvan de vrijgave werd ondersteund op basis van de validatie.
3. Voor andere soorten documentatie hangt de bewaartermijn af van de bedrijfsactiviteiten die door de documentatie worden ondersteund.

Artikel 25

Gegevensintegriteit

1. Er worden passende maatregelen genomen om de gegevensintegriteit te waarborgen vanaf het moment waarop de gegevens worden gegenereerd en gedurende de desbetreffende bewaartermijn, waaronder:
- a) invoering van maatregelen om de gegevens tegen onopzettelijk verlies of schade te beschermen via geschikte methoden, zoals kopiëren of het maken van back-ups en het overdragen naar een ander opslagsysteem;
 - b) invoering van maatregelen om gegevens te beschermen tegen geknoei of ongeoorloofde manipulatie. In het geval van computersystemen worden passende controles ingevoerd om de toegang te beperken tot bevoegde personen, zoals het gebruik van sleutels, toegangskaarten, persoonlijke codes met een wachtwoord, biometrische gegevens of beperking van de toegang tot ruimten voor computeruitrusting en gegevensopslag. De aard van veiligheidscontroles wordt afgestemd op het kritieke karakter van de computersystemen;
 - c) invoering van maatregelen om de nauwkeurigheid, de volledigheid, de beschikbaarheid en de leesbaarheid van documenten gedurende de gehele bewaartermijn te waarborgen. Wanneer gegevens met de hand worden genoteerd, moet dit op duidelijk, leesbare en onuitwisbare wijze worden gedaan.

De ingevoerde maatregelen moeten in verhouding staan tot de risico's en het kritieke karakter van de gegevens.

2. De afgifte, herziening, vervanging en intrekking van alle documenten wordt gecontroleerd via het bijhouden van een register met alle herzieningen (herzieningengeschiedenis).
3. Eventuele wijzigingen in de registratie van een document worden ondertekend en gedateerd. De oorspronkelijke informatie blijft leesbaar nadat de wijziging is aangebracht. In voorkomend geval wordt de reden voor de wijziging geregistreerd.

HOOFDSTUK VI

PRODUCTIE*Artikel 26***Algemene voorschriften voor productie**

1. Vervaardigingshandelingen (met inbegrip van verpakkingshandelingen) en controles worden uitgevoerd volgens duidelijk vastgelegde procedures die zijn ontwikkeld om de kwaliteit van het product en de naleving van de vereisten die zijn vastgesteld in de desbetreffende vergunning voor de vervaardiging en de vergunning voor het in de handel brengen, te waarborgen.
2. Vervaardigingsstappen die mogelijk van invloed zijn op de kwaliteit of de reproduceerbaarheid van de productie, met inbegrip van belangrijke wijzigingen daarvan, worden gevalideerd. Er is regelmatig een hervalidatie nodig om te waarborgen dat bij dergelijke productieprocessen nog steeds de beoogde resultaten kunnen worden behaald. De procesvalidatie voldoet aan de vereisten die zijn vastgesteld in bijlage V.
3. De productieprocessen worden naar behoren gedocumenteerd en regelmatig geëvalueerd, en zij worden zo nodig verbeterd. De effecten van veranderingen in het productieproces op de kwaliteit van het afgewerkte product en op de noodzaak om een consistente productie te waarborgen, worden in aanmerking genomen voordat eventuele veranderingen worden doorgevoerd. Er worden geen wijzigingen doorgevoerd van de specificaties en de processen die in het dossier ter ondersteuning van de vergunning voor het in de handel brengen zijn beschreven voordat de desbetreffende goedkeuring van de bevoegde autoriteiten is verkregen, met uitzondering van wijzigingen waarvoor overeenkomstig artikel 61 van Verordening (EU) 2019/6 geen beoordeling vereist is.
4. Er moeten voldoende en adequate middelen beschikbaar zijn om procesinterne controles te kunnen uitvoeren.
5. Er wordt zoveel mogelijk vermeden dat van instructies of procedures wordt afgeweken. Indien zich een afwijking voordoet, wordt deze schriftelijk door een verantwoordelijke goedgekeurd nadat de invloed ervan op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid is beoordeeld, zo nodig met de betrokkenheid van de gekwalificeerde persoon. Om de achterliggende oorzaak van afwijkingen vast te stellen en waar nodig corrigerende en preventieve maatregelen te nemen, worden afwijkingen onderzocht.
6. De fabrikant meldt aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen eventuele beperkingen bij de vervaardigingshandelingen die tot een abnormale inperking van het aanbod van het diergeneesmiddel kunnen leiden.

*Artikel 27***Hanteren van materialen en producten**

1. Het hanteren van materialen en producten, met inbegrip van aspecten die verband houden met de ontvangst, quarantaine, bemonstering, opslag, etikettering en verpakking, moet plaatsvinden in overeenstemming met de schriftelijke procedures of instructies en wordt naar gelang het geval geregistreerd.
2. Alle binnenkomende materialen worden gecontroleerd om na te gaan of de zending overeenkomt met de bestelling.
3. Recipiënten worden indien nodig gereinigd. Schade aan recipiënten en alle andere problemen (bv. bewijs dat er geknoeid is met de afsluiting of bewijs dat de integriteit van de verpakking is geschonden) die nadelige effecten kunnen hebben voor de kwaliteit van het materiaal worden onderzocht, geregistreerd en gemeld aan de afdeling die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole.
4. Vervoersomstandigheden voor bulkproducten, tussenproducten en monsters worden gecontroleerd om te waarborgen dat zij in overeenstemming zijn met alle gespecificeerde omstandigheden.
5. Binnenkomende materialen worden onmiddellijk na ontvangst fysiek of administratief in quarantaine geplaatst, tot de vrijgave ervan door een gekwalificeerde persoon is goedgekeurd nadat is gecontroleerd of aan de betrokken specificaties is voldaan. Indien een materiaallevering uit meerdere partijen bestaat, wordt elke partij afzonderlijk in aanmerking genomen met het oog op bemonstering, tests en vrijgave.

6. Alle materialen worden onder passende omstandigheden opgeslagen om de kwaliteit ervan te waarborgen, en zij worden op ordelijke wijze opgeslagen om de (fysieke of elektronische) afzondering van partijen en voorraadvernieuwing mogelijk te maken.

7. Recipiënten worden naar behoren geëtiketteerd met vermelding van:

- a) de toegewezen benaming van het product en de interne code, in voorkomend geval;
- b) het bij de ontvangst toegekende partijnummer;
- c) in voorkomend geval de status van de inhoud (bv. in quarantaine, in testfase, vrijgegeven, afgekeurd);
- d) in voorkomend geval een uiterste gebruiksdatum waarna het nodig is opnieuw te testen.

Wanneer gebruik wordt gemaakt van volledig geautomatiseerde opslagsystemen, hoeft niet alle in de punten a) tot en met d) genoemde informatie in een leesbare vorm op het etiket hoeft te staan.

8. Tijdens het productieproces moeten op elk moment alle gebruikte materialen, bulkcontainers, belangrijke artikelen van de uitrusting en, in voorkomend geval, lokalen worden geëtiketteerd of anderszins geïdentificeerd met een vermelding van het product of materiaal dat wordt verwerkt, de sterkte ervan (indien van toepassing) en het partijnummer. In voorkomend geval wordt bij deze vermelding ook de fase van de productie opgenomen.

9. Er worden speciale voorzorgsmaatregelen genomen bij het hanteren van droge materialen of producten om te voorkomen dat er stof ontstaat of wordt verspreid, met name bij zeer werkzame of sensibiliserende materialen.

Artikel 28

Kwalificatie van leveranciers en naleving van de specificaties

1. Leveranciers van materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van het diergeneesmiddel, worden goedgekeurd nadat de geschiktheid van die materialen is gecontroleerd. In het geval van kritieke materialen is kwalificatie van de leveranciers vereist. Het niveau van toezicht op de leveranciers staat in verhouding tot de risico's die de afzonderlijke materialen vormen voor de kwaliteit van het product.

2. De kwaliteitsvereisten (specificaties) voor de materialen die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, worden met de leverancier overeengekomen en gedocumenteerd.

3. De naleving van de vereisten die in de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld, worden door middel van passende tests gecontroleerd. Het vereiste niveau van toezicht en de vereiste verdere tests staan in verhouding tot de risico's. De teststrategie wordt onderbouwd en er wordt ten minste voor elke partij een identiteitscontrole uitgevoerd door tests te verrichten van monsters die zijn genomen van alle recipiënten. Het is alleen aanvaardbaar om slechts een deel van de recipiënten te bemonsteren wanneer gevalideerde procedures op basis van beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer voorhanden zijn om de juiste etikettering van recipiënten te waarborgen, en wanneer potentiële risico's worden aangepakt, bijvoorbeeld via kwalificatie van de leverancier.

Rekening houdend met de risico's wordt met passende tussenpozen een volledige analyse van de werkzame stoffen en andere kritieke materialen uitgevoerd, en de resultaten worden vergeleken met het analysecertificaat van de fabrikant of de leverancier om de betrouwbaarheid van dat certificaat te controleren. Het uitvoeren van tests kan worden uitbesteed. Indien bij het testen een discrepantie aan het licht komt, wordt een onderzoek uitgevoerd en worden passende maatregelen getroffen. Totdat deze maatregelen zijn uitgevoerd, worden de analysecertificaten van de fabrikant of leverancier van het materiaal niet langer aanvaard.

4. Er moet sprake zijn voldoende ervaring met de betrokken leverancier of fabrikant van werkzame stoffen, onder andere wat betreft de beoordeling van eerder ontvangen partijen en de geschiedenis met betrekking tot de naleving, voordat de interne tests worden beperkt. Alle belangrijke wijzigingen in de productie- of testprocessen voor de werkzame stoffen worden ook als een relevante factor beschouwd.

5. Er worden met passende tussenpozen audits ter plaatse bij de fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen uitgevoerd, aan de hand van een risicogebaseerde benadering, om te bevestigen dat zij aan goede praktijken voor de vervaardiging, goede praktijken voor de distributie en aan de verstrekte specificaties voldoen. Er wordt bijzondere aandacht besteed aan potentiële kruisverontreiniging met andere materialen op de locatie. Tekortkomingen worden duidelijk vastgesteld en waar nodig worden corrigerende en preventieve maatregelen getroffen.

Artikel 29

Preventie van kruisverontreiniging

1. De productie van andere producten dan geneesmiddelen in voor de productie van diergeneesmiddelen bestemde ruimten en met voor de productie van diergeneesmiddelen bestemde uitrusting moet in het algemeen worden vermeden, tenzij maatregelen ter preventie van kruisverontreiniging doeltreffend worden toegepast. Met name wordt de productie of opslag van in biociden en gewasbeschermingsmiddelen gebruikte chemische stoffen vermeden in ruimten die worden gebruikt voor de vervaardiging of opslag van diergeneesmiddelen, behalve wanneer dezelfde stoffen en van dezelfde kwaliteit ook worden gebruikt voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen.
2. Wanneer diergeneesmiddelen worden geproduceerd in een ruimte waar zich ook andere producten dan geneesmiddelen bevinden, worden in die ruimte de goede praktijken voor de vervaardiging van geneesmiddelen toegepast.
3. Gelijktijdige of opeenvolgende bewerkingen van verschillende producten worden niet in hetzelfde lokaal uitgevoerd, tenzij er geen risico bestaat op verwisseling of kruisverontreiniging.
4. Voordat de vervaardigingshandelingen beginnen, worden stappen gezet om ervoor te zorgen dat de werkruimte en de uitrusting schoon zijn en vrij zijn van materialen, producten, productresten of documenten die niet voor de huidige bewerking vereist zijn. Verwisseling van materialen moet worden voorkomen.
5. In elke fase van de productie worden producten en materialen beschermd tegen verontreiniging met micro-organismen en tegen andere verontreiniging. Het risico op kruisverontreiniging wordt beoordeeld met inachtneming van de eigenschappen van het product en het productieproces. Daarnaast wordt beoordeeld wat het risico is op onopzettelijke kruisverontreiniging als gevolg van het ongecontroleerd vrijkomen van stof, gassen, dampen, aerosolen, genetisch materiaal of organismen uit werkzame stoffen of andere materialen die bij de productie worden gebruikt, en als gevolg van resten op uitrusting en van de kleding van operators.
6. Er worden maatregelen ingevoerd om kruisverontreiniging te voorkomen die op basis van beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer zijn vastgesteld. Maatregelen die kunnen worden geacht kruisverontreiniging te voorkomen zijn onder meer:
 - a) de speciale bestemming van een gehele vervaardigingslocatie of een zelfstandige productieruimte op productiecampagnebasis (scheiding in de tijd), gevolgd door een reinigingsproces met gevalideerde doeltreffendheid;
 - b) het gebruik van afgescheiden ruimten;
 - c) het gebruik van gesloten systemen voor de verwerking en het verplaatsen van materialen of producten;
 - d) het gebruik van luchtsluizen en een drukcascade om mogelijke in de lucht zwevende contaminanten in een welbepaalde ruimte in te sluiten;
 - e) het gebruik van fysieke barrièresystemen, zoals isolatoren, als insluitingsmaatregelen;
 - f) de aanwijzing van specifieke uitrusting of bepaalde delen daarvan (bv. filters) voor een bepaald soort product met een specifiek risicoprofiel;
 - g) het gebruik van wegwerptechnologie voor eenmalig gebruik;
 - h) de toepassing van gevalideerde reinigings- of decontaminatieprocedures die zijn aangepast aan de specifieke kenmerken van het product en van het productieproces. De noodzakelijke reinigings- of decontaminatieprocedures, met inbegrip van de frequentie ervan, worden vastgesteld op basis van een risicobeoordeling;
 - i) andere geschikte organisatorische maatregelen, zoals het bewaren van specifieke beschermende kleding in ruimten waar producten met een hoog risico op verontreiniging worden verwerkt, het toepassen van passende maatregelen voor de verwerking van afval, verontreinigd spoelwater en verontreinigde kleding, of het opleggen van beperkingen aan de verplaatsingen van het personeel.
7. Met de controlestrategie moeten alle potentiële risico's worden aangepakt, onder andere met maatregelen op het niveau van de bedrijfsruimten, de uitrusting en het personeel, controles van materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging, de toepassing van doeltreffende sterilisatie- en ontsmettingsprocedures, en adequate monitoringssystemen. Het geheel van de toegepaste maatregelen zorgt ervoor dat er op de vervaardigingslocatie geen verontreiniging optreedt van vervaardigde producten. Er mag niet uitsluitend worden vertrouwd op een eindproces of een test van een afgewerkt product.

8. De doeltreffendheid van de toegepaste maatregelen wordt periodiek geëvalueerd volgens vastgestelde procedures. Deze beoordeling leidt indien nodig tot de invoering van corrigerende en preventieve maatregelen.

Artikel 30

Verpakkingshandelingen

1. De benaming en het partijnummer van het gehanteerde product wordt weergegeven bij elk verpakkingsstation of elke verpakkingslijn.
2. Te vullen recipiënten moeten schoon zijn voordat zij worden gevuld. Zo snel mogelijk na het vullen en het afsluiten volgt de etikettering. Indien dat niet mogelijk is, worden passende procedures toegepast om verwisseling of foutieve etikettering te voorkomen.
3. De juiste uitvoering van de bedrukkingshandelingen (bijvoorbeeld het aanbrengen van codenummers, uiterste gebruiksdata) wordt gecontroleerd en geregistreerd. Gedrukte en in reliëf aangebrachte informatie op verpakkingsmaterialen moet duidelijk zijn en bestand zijn tegen vervaging of uitwissing.
4. Er worden controles uitgevoerd om ervoor te zorgen dat eventuele elektronische codelezers, tellers van etiketten of soortgelijke instrumenten correct werken.
5. Er worden passende maatregelen genomen om verwisseling te voorkomen, zoals het opslaan en vervoeren van uitgesneden etiketten en andere losse bedrukte materialen in afzonderlijke gesloten recipiënten. Er wordt bijzonder zorgvuldig te werk gegaan wanneer uitgesneden etiketten worden gebruikt en wanneer opdruk buiten de verpakkingslijn wordt uitgevoerd. Om verwisseling te voorkomen, wordt doorgaans de voorkeur gegeven aan etiketten op rollen boven uitgesneden etiketten.
6. Tijdens de verpakkingshandelingen worden voor het product de volgende elementen gecontroleerd:
 - a) het algemene uiterlijk van de verpakkingen;
 - b) of de verpakkingen volledig zijn;
 - c) of de juiste producten en verpakkingsmaterialen zijn gebruikt;
 - d) of eventuele opdruk correct is;
 - e) correcte werking van monitoring van de lijn.

Monsters die worden genomen van de verpakkingslijn worden niet teruggebracht.

7. Eventuele belangrijke of ongewone discrepanties die worden vastgesteld tijdens de afstemming van de hoeveelheid van het bulkproduct en de verpakkingsmaterialen en het aantal geproduceerde eenheden, worden onderzocht en verholpen voordat het product wordt vrijgegeven.

8. Verouderde of niet meer geldige primaire verpakkingsmaterialen of bedrukte verpakkingsmaterialen worden vernietigd en de verwijdering ervan wordt geregistreerd. Er wordt een gedocumenteerde procedure gevolgd indien niet-gecodeerde bedrukte materialen weer in de voorraad worden opgenomen.

Artikel 31

Afgekeurde, teruggewonnen en teruggezonden materialen

1. Afgekeurde materialen worden duidelijk als zodanig aangemerkt en afzonderlijk opgeslagen in beperkt toegankelijke ruimten. Zij worden of teruggezonden naar de leveranciers of, indien nodig, herverwerkt of vernietigd. Elke actie die wordt ondernomen moet door bevoegd personeel worden goedgekeurd en geregistreerd.
2. De herverwerking van afgekeurde materialen kan alleen worden aanvaard bij uitzondering en op voorwaarde dat dit niet van invloed is op de kwaliteit van het afgewerkte product en dat aan de specificaties van de vergunning voor het in de handel brengen is voldaan. De terugwinning van materialen die voldoen aan de vereiste specificaties van een afzonderlijke partij, is alleen mogelijk na een beoordeling van de risico's, met inbegrip van het mogelijke effect op de houdbaarheidstermijn. Hiervan worden registers bijgehouden.
3. De afdeling kwaliteitscontrole beoordeelt of het nodig is om extra tests uit te voeren op afgewerkte producten die zijn herverwerkt of waarin een herverwerkt materiaal is opgenomen.

4. Teruggezonden producten die niet langer onder toezicht van de fabrikant staan, worden vernietigd, tenzij de kwaliteit ervan wordt bevestigd door de afdeling kwaliteitscontrole. De aard van het product, de toestand en de geschiedenis ervan, eventuele bijzondere opslagomstandigheden en de tijd die is verstreken sinds het werd uitgegeven, worden bij die beoordeling in aanmerking genomen. Wanneer er twijfel ontstaat over de kwaliteit van het product, mag het niet als geschikt worden beschouwd voor heruitgave of hergebruik. Elke actie die wordt ondernomen, wordt geregistreerd.

Artikel 32

Gebruik van ioniserende straling

Voor het gebruik van ioniserende straling bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen moet aan de in bijlage VII vastgestelde aanvullende vereisten worden voldaan.

HOOFDSTUK VII

KWALITEITSCONTROLE

Artikel 33

Algemene vereisten voor kwaliteitscontrole

1. Er wordt een afdeling kwaliteitscontrole opgericht en gehandhaafd die onafhankelijk is van andere afdelingen.
2. De afdeling kwaliteitscontrole krijgt passende middelen toegewezen, onder meer voor personeel, bedrijfsruimten en uitrusting, om ervoor te zorgen dat de kwaliteitscontrole doeltreffend kan worden uitgevoerd met inachtneming van de aard en de omvang van de vervaardigingshandelingen.
3. De afdeling kwaliteitscontrole waarborgt dat de relevante tests worden uitgevoerd en dat materialen niet worden vrijgegeven voor gebruik en producten niet voor verkoop of levering, voordat de kwaliteit ervan als bevredigend is beoordeeld. De afdeling kwaliteitscontrole is ten minste verantwoordelijk voor het volgende:
 - a) vaststellen, valideren en uitvoeren van procedures voor kwaliteitscontrole;
 - b) toezien op de controle van de referentie- en bewaarmonsters van materialen en producten, in voorkomend geval;
 - c) de correcte etikettering van recipiënten voor materialen en producten waarborgen;
 - d) de monitoring van de stabiliteit van de producten waarborgen;
 - e) bijdragen aan het onderzoeken van klachten over de kwaliteit van het product.

Alle in de eerste alinea, punten a) tot en met e), genoemde handelingen moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de schriftelijke procedures en, waar nodig, geregistreerd.

4. Hoofden kwaliteitscontrole houden toezicht op alle procedures voor kwaliteitscontrole. Zij zijn met name verantwoordelijk voor de volgende taken:
 - a) goedkeuring van specificaties, instructies over bemonstering, testmethoden en andere procedures voor kwaliteitscontrole;
 - b) waarborging van de uitvoering van de vereiste tests en evaluatie van de bijbehorende registers;
 - c) waarborging van de uitvoering van passende validaties;
 - d) goedkeuring of afkeuring van bij de productie gebruikte materialen, tussenproducten, bulkproducten en afgewerkte producten;
 - e) waarborging van de kwalificatie en het onderhoud van de bedrijfsruimten en de uitrusting die voor de kwaliteitscontrole worden gebruikt;
 - f) goedkeuring en monitoring van eventuele contractanalisten.

5. Personeel dat betrokken is bij de kwaliteitscontrole heeft toegang tot de productieruimten en tot alle documenten die nodig zijn voor de beoordeling van de kwaliteitscontrole, met inbegrip van:
- a) specificaties;
 - b) procedures waarin bemonstering en tests worden beschreven;
 - c) testverslagen en analysecertificaten;
 - d) procedures voor de kalibratie en kwalificatie van instrumenten, het onderhoud van uitrusting, en het bijhouden van de bijbehorende registers;
 - e) validatieregisters van de testmethoden, indien van toepassing;
 - f) omgevingsmonitoringgegevens voor lucht, water en andere nutsvoorzieningen, indien vereist;
 - g) procedures voor het onderzoeken van resultaten die niet aan de specificaties voldoen en resultaten die niet aan de verwachte trend voldoen.
6. Relevante gegevens over de kwaliteitscontrole, zoals testresultaten, opbrengsten en gegevens van de omgeving, worden zodanig beoordeeld dat tendensen kunnen worden geëvalueerd. In het geval van resultaten die niet aan de specificaties voldoen of significante atypische trends, wordt de mogelijke invloed ervan op de partijen op de markt beoordeeld. Wanneer na de beoordeling wordt geconcludeerd dat de kwaliteit van het in de handel gebrachte diergeneesmiddel mogelijk wordt beïnvloed of dat er tekorten in de voorziening kunnen worden verwacht, worden de bevoegde autoriteiten hiervan in kennis gesteld.
7. Voordat een afgewerkt diergeneesmiddel wordt vrijgegeven voor verkoop of distributie, wordt een kwaliteitscontrole uitgevoerd. Die controle omvat alle relevante factoren, waaronder de productieomstandigheden, de resultaten van procesinterne tests, een evaluatie van de documentatie over de vervaardiging (waaronder de verpakking), de naleving van de specificaties van het afgewerkte product en een onderzoek van het uiteindelijke verpakte product.
8. Kwaliteitscontrolehandelingen kunnen worden uitbesteed mits de in artikel 43 genoemde vereisten worden nageleefd. Wanneer tests op de bij de vervaardiging van de diergeneesmiddelen gebruikte materialen worden uitbesteed, worden audits uitgevoerd door de fabrikant of via een derde partij om de naleving van de relevante vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging en de verstrekte specificaties en methoden te waarborgen.

Artikel 34

Bemonstering

1. Er wordt een plan voor de bemonstering opgesteld, waarin rekening wordt gehouden met de risico's voor de kwaliteit van het diergeneesmiddel en waarin de verschillende materialen aan bod komen die in het productieproces en in de verschillende productiefasen worden gebruikt.
2. De monsters zijn representatief voor de partij producten of materialen waaruit zij worden genomen. De bemonstering moet plaatsvinden in overeenstemming met de schriftelijke procedures waarin ten minste het volgende is beschreven:
- a) de hoeveelheid monster die moet worden afgenomen;
 - b) de uitrusting en recipiënten die moeten worden gebruikt;
 - c) de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen om verontreiniging te voorkomen;
 - d) andere voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen, met name in het geval van steriele of schadelijke materialen;
 - e) de opslagomstandigheden voor de genomen monsters;
 - f) de instructies voor het reinigen van de gebruikte uitrusting.
3. De personeelsleden die verantwoordelijk zijn voor het nemen van de monsters worden opgeleid over het volgende:
- a) technieken en uitrusting voor bemonstering;
 - b) de risico's op kruisverontreiniging;
 - c) de te nemen voorzorgsmaatregelen met betrekking tot instabiele of steriele stoffen;
 - d) de noodzaak om eventuele onverwachte of ongebruikelijke omstandigheden te registreren;
 - e) andere aspecten die relevant zijn voor de uitvoering van de bemonsteringsprocedures.

4. De recipiënten voor de monsters zijn voorzien van een etiket waarop de inhoud, het partijnummer, de datum van bemonstering en de recipiënten waaruit de monsters zijn genomen zijn vermeld. Wanneer de recipiënten te klein zijn, kan worden overwogen om barcodes of andere middelen te gebruiken waarmee toegang kan worden verleend tot die informatie.

De recipiënten van de monsters worden zodanig gehanteerd en opgeslagen dat het risico op verwisseling of achteruitgang van de inhoud ervan tot een minimum wordt beperkt. De in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde opslagomstandigheden worden toegepast.

5. De monsters worden ter beschikking van de bevoegde autoriteiten gehouden gedurende de volgende perioden:

a) referentiemonsters en/of bewaarmonsters van elke partij afgewerkte producten worden ten minste een jaar na de uiterste gebruiksdatum bewaard. Het referentiemonster wordt in zijn primaire eindverpakking bewaard.

Indien het product echter in grote volumes wordt aangeboden, waarbij het niet haalbaar is monsters te bewaren van elke partij in haar eindverpakking, moet de fabrikant ervoor zorgen dat er voldoende representatieve monsters van elke partij worden bewaard en dat de recipiënt die voor de opslag wordt gebruikt uit hetzelfde materiaal bestaat als de primaire verpakking waarin het product in de handel wordt gebracht;

b) referentiemonsters van bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen gebruikte materialen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen of water, worden ten minste twee jaar na de vrijgave van het product bewaard. Die periode mag worden verkort als in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor het materiaal is vermeld;

c) monsters van verpakkingsmaterialen worden bewaard gedurende de houdbaarheidstermijn van het betrokken afgewerkte product. Daartoe is het eveneens aanvaardbaar om bedrukte materialen te bewaren als onderdeel van de referentie- en/of bewaarmonsters.

Voor afgewerkte producten kunnen referentie- en bewaarmonsters als onderling verwisselbaar worden beschouwd.

6. De referentiemonsters zijn voldoende groot om ten minste twee keer de volledige analytische controles op de partij te kunnen uitvoeren in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen.

7. Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet de entiteit is die verantwoordelijk is voor vrijgave van partijen of wanneer verschillende locaties verantwoordelijk zijn voor de vervaardiging of de vrijgave van partijen, wordt de verantwoordelijkheid voor het nemen en opslaan van referentie- en bewaarmonsters schriftelijk vastgelegd.

8. Er wordt gewaarborgd dat gedurende de gehele houdbaarheidstermijn van het diergeneesmiddel relevante tests kunnen worden uitgevoerd.

Artikel 35

Uitvoeren van tests

1. Er worden tests uitgevoerd om ervoor te zorgen dat elke partij afgewerkte producten voldoet aan de relevante specificaties en in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Er worden in passende fasen van de productie tests uitgevoerd om de voorwaarden die van belang zijn voor de kwaliteit van het product, te controleren. De testmethoden worden gevalideerd.

2. In verband met de uitgevoerde tests worden de volgende registers bijgehouden:

a) benaming van het materiaal of het product en, indien van toepassing, de doseringsvorm;

b) partijnummer en, in voorkomend geval, de fabrikant of de leverancier;

c) verwijzingen naar de relevante specificaties en testprocedures;

d) testresultaten, met inbegrip van waarnemingen en berekeningen, en verwijzing naar analysecertificaten;

e) data van het testen;

f) identificatie van de personen die de tests hebben uitgevoerd;

g) in voorkomend geval identificatie van de personen die de tests en de berekeningen hebben gecontroleerd;

- h) een duidelijke verklaring van goedkeuring of afkeuring (of een andere beslissing over de status) en de gedateerde handtekening van de verantwoordelijke persoon;
- i) een verwijzing naar de gebruikte uitrusting.

3. De referentienormen zijn geschikt voor het beoogde gebruik. De kwalificatie- of certificeringsstatus ervan wordt gedocumenteerd. Wanneer met een compendium overeenstemmende referentienormen van een officieel erkende bron voorhanden zijn, worden deze bij voorkeur gebruikt als primaire referentienormen, tenzij anderszins naar behoren onderbouwd. Het gebruik van secundaire normen wordt gedocumenteerd en de traceerbaarheid ervan naar primaire normen wordt aangetoond. Materialen die in overeenstemming zijn met een compendium worden gebruikt voor de doeleinden die zijn beschreven in de passende monografie, tenzij anderszins toegestaan door de bevoegde autoriteit.

4. Materialen die worden gebruikt voor de kwaliteitscontroletests, zoals reagentia, kweekmedia, glaswerk en referentienormen, moeten van passende kwaliteit zijn en moeten in overeenstemming met de instructies van de fabrikant worden gebruikt, tenzij afwijking daarvan wetenschappelijk onderbouwd is. De uiterste gebruiksdatum van reagentia en kweekmedia wordt vermeld op het etiket, samen met de specifieke opslagomstandigheden. Indien nodig wordt controle van de identiteit of uitvoering van tests overwogen bij ontvangst of vóór gebruik.

5. In voorkomend geval worden dieren die worden gebruikt voor onderdelen van tests, materialen of producten in quarantaine geplaatst vóór gebruik. Zij worden zodanig verzorgd en gecontroleerd dat de geschiktheid voor het beoogde gebruik ervan wordt gewaarborgd. Daarnaast worden die dieren geïdentificeerd en worden passende registers bijgehouden waarin de geschiedenis van het gebruik ervan wordt aangetoond.

6. Gebruikte microbiologische media en stammen van micro-organismen worden volgens een standaardprocedure gedecontamineerd en worden op zodanige wijze verwijderd dat kruisverontreiniging wordt voorkomen.

Artikel 36

Doorlopend stabiliteitsprogramma

1. Nadat de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, wordt een programma uitgevoerd om te controleren of het diergeneesmiddel, indien het wordt bewaard onder de desbetreffende in de vergunning voor het in de handel brengen gespecificeerde opslagomstandigheden en in de verpakking zoals die in de handel wordt gebracht, gedurende de gehele houdbaarheidstermijn aan de specificaties blijft voldoen ("doorlopend stabiliteitsprogramma").

2. Het doorlopende stabiliteitsprogramma wordt beschreven in een schriftelijk protocol waarin onder meer het aantal partijen, de te gebruiken testmethoden, de aanvaardingscriteria en de testintervallen worden uiteengezet. De methodologie van het doorlopende stabiliteitsprogramma kan afwijken van de benadering die wordt gevolgd voor het verkrijgen van de stabiliteitsgegevens die bij de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend (bv. andere frequentie van de tests), mits dat wordt onderbouwd.

3. De doorlopende stabiliteitsonderzoeken worden doorgaans uitgevoerd op het afgewerkte product zoals dit door de fabrikant wordt vrijgegeven, tenzij een andere benadering naar behoren wordt onderbouwd. Wanneer tussenproducten of bulkproducten voor lange perioden worden opgeslagen, wordt aandacht besteed aan de opname van partijen die zijn vervaardigd uit materialen die gedurende lange perioden zijn opgeslagen, in de doorlopende stabiliteitsprogramma's. Er hoeven in het kader van het doorlopende stabiliteitsprogramma geen stabiliteitsonderzoeken van het gereconstitueerde product te worden uitgevoerd.

4. Het aantal partijen en de frequentie van de tests moeten toereikend zijn om een trendanalyse uit te kunnen voeren, en moeten zodanig worden gekozen dat rekening wordt gehouden met de risico's, zoals belangrijke wijzigingen in de productie, belangrijke afwijkingen, en bewerings- of herwerkingshandelingen. Per jaar wordt ten minste één partij van het product per sterkte en verpakkingstype in het doorlopende stabiliteitsprogramma opgenomen, tenzij in een bepaald jaar geen partijen worden geproduceerd of een andere frequentie anderszins gerechtvaardigd is. Met name mag de frequentie van de tests worden aangepast wanneer het op basis van de doorlopende stabiliteitsmonitoring vereist is dat tests op dieren worden uitgevoerd en er geen passende alternatieve technieken voorhanden zijn. Groeperings- en matrixeringsbenaderingen kunnen worden toegepast indien dit in het protocol wetenschappelijk onderbouwd wordt.

5. De resultaten van doorlopende stabiliteitsonderzoeken worden periodiek geëvalueerd en aan het stafpersoneel, en met name de gekwalificeerde persoon, beschikbaar gesteld. Er wordt een samenvatting van alle gegenereerde gegevens bijgehouden.

*Artikel 37***Technische overdracht van testmethoden**

1. Voordat een testmethode wordt overgedragen, gaat de overdragende locatie na of de testmethode in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen en met de toepasselijke regelgevingsvereisten.
2. De overdracht van testmethoden van het ene laboratorium (overdragend laboratorium) naar het andere laboratorium (ontvangend laboratorium) wordt beschreven in een uitgebreid protocol.
3. Het protocol omvat onder meer de volgende elementen:
 - a) identificatie van de tests die moeten worden uitgevoerd en van de desbetreffende testmethode die wordt overgedragen;
 - b) identificatie van eventuele specifieke opleidingsvereisten;
 - c) identificatie van normen en monsters die moeten worden getest;
 - d) identificatie van eventuele speciale vervoers- en opslagomstandigheden van de testartikelen;
 - e) de aanvaardingscriteria.
4. Afwijkingen van het protocol worden onderzocht voordat het proces van de technische overdracht wordt afgesloten. In het verslag van de technische overdracht wordt het vergelijkende resultaat van het proces gedocumenteerd en wordt vastgesteld voor welke gebieden verdere hervalidatie van de testmethoden vereist is, in voorkomend geval.

HOOFDSTUK VIII

CERTIFICERING EN VRIJGAVE VAN PARTIJEN*Artikel 38***Gekwalificeerd persoon**

1. Op elke vervaardigingslocatie van diergeneesmiddelen in de Unie is ten minste één gekwalificeerde persoon aanwezig.
2. Om te voldoen aan de verplichting uit hoofde van artikel 97, lid 6, van Verordening (EU) 2019/6 moet de gekwalificeerde persoon ten minste de volgende aspecten controleren:
 - a) de bron en de specificaties van de materialen die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt en de verpakkingsmaterialen, voldoen aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen;
 - b) de werkzame stoffen zijn overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen vervaardigd en zijn overeenkomstig goede praktijken voor de distributie van werkzame stoffen gedistribueerd;
 - c) de veiligheidsstatus ten aanzien van virussen, andere micro-organismen en TSE (overdraagbare spongiforme encefalopathieën) van alle bij de vervaardiging gebruikte materialen is, in voorkomend geval, in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen;
 - d) alle vervaardigingsstappen, met inbegrip van controles en tests, zijn in overeenstemming met goede praktijken voor de vervaardiging en in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerd op een vervaardigingslocatie die bij die vergunning is goedgekeurd;
 - e) alle vereiste procesinterne controles en -verificaties, met inbegrip van monitoring van de omgeving, zijn uitgevoerd en op passende wijze geregistreerd;
 - f) uit testgegevens over de kwaliteitscontrole van het afgewerkte product blijkt dat de relevante specificaties of, in voorkomend geval, het programma voor realtime-vrijgavetests wordt nageleefd;
 - g) gegevens inzake doorlopende stabiliteit blijven de certificering ondersteunen;
 - h) het effect van eventuele afwijkingen van het productieproces of de tests is beoordeeld en eventuele aanvullende controles en tests zijn voltooid;
 - i) het effect van eventuele wijzigingen van het productieproces of de tests is beoordeeld en eventuele aanvullende controles en tests zijn voltooid;

- j) audits van de vervaardigingslocaties en de locaties die betrokken zijn bij de vervaardiging of de tests van de werkzame stoffen, ondersteunen de certificering van de partij;
- k) er zijn maatregelen ingevoerd met betrekking tot uitbestede vervaardiging of tests, zoals voorzien in de regelingen voor onderaanneming;
- l) alle onderzoeken naar zaken die mogelijk van invloed zijn op de kwaliteit van de partij die wordt gecertificeerd, zijn in voldoende mate voltooid om de certificering van de partij te ondersteunen;
- m) het programma voor zelfinspectie loopt.

De gekwalificeerde persoon draagt weliswaar de verantwoordelijkheid om te waarborgen dat de in de eerste alinea uiteengezette controles zijn uitgevoerd, maar mag deze taken delegeren aan naar behoren opgeleide personeelsleden of derden.

3. De gekwalificeerde persoon heeft toegang tot alle documentatie die relevant is voor de stappen waarvoor hij of zij verantwoordelijk is, met inbegrip van bijzonderheden van de vergunning voor het in de handel brengen die nodig zijn om te beoordelen of aan de relevante vereisten is voldaan, evenals relevante gegevens over het gehele productieproces van het diergeneesmiddel, met inbegrip van de invoerhandelingen, indien van toepassing.

4. Wanneer meer dan één gekwalificeerd persoon betrokken is bij de beoordeling van een partij van een diergeneesmiddel, wordt de verdeling van de verantwoordelijkheden tussen hen, met inbegrip van de gegevens over de verantwoordelijkheid voor het beoordelen van eventuele afwijkingen, duidelijk schriftelijk vastgelegd.

5. De gekwalificeerde persoon mag zich baseren op audits die door derden zijn uitgevoerd en waaruit blijkt dat goede praktijken voor de vervaardiging op specifieke vervaardigingslocaties worden nageleefd. In dat geval zijn de voorschriften van artikel 43 van toepassing. De gekwalificeerde persoon heeft toegang tot alle documentatie die relevant is om de uitkomst van de audit te evalueren.

Voor de goedkeuring van het auditverslag houdt de gekwalificeerde persoon rekening met het volgende:

- a) of in het auditverslag algemene vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging aan bod komen, zoals het kwaliteitsbeheersysteem en procedures voor de productie- en kwaliteitscontrole die verband houden met het geleverde product, die zodanig gedetailleerd zijn dat kan worden geconcludeerd dat de relevante handelingen waarop de audit betrekking heeft, voldoen aan de vergunning voor het in de handel brengen en aan de goede praktijken voor de vervaardiging;
- b) of, in het geval van uitbestede werkzaamheden, de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen en van de goede praktijken voor de vervaardiging is gecontroleerd.

Artikel 39

Certificering en vrijgave van partijen

1. Partijen diergeneesmiddelen kunnen alleen worden vrijgegeven om te worden verkocht of te worden aangeboden op de markt nadat een gekwalificeerde persoon door middel van een controleverslag certificeert dat elke partij van een diergeneesmiddel is vervaardigd en getest overeenkomstig de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen en goede praktijken voor de vervaardiging. De certificering kan alleen worden uitgevoerd door de gekwalificeerde persoon van een fabrikant zoals beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen. In bijlage VIII is een modelformulier voor vrijgave van partijen opgenomen.

2. De gekwalificeerde persoon kan alleen gebruikmaken van realtime-vrijgavetests of parametrische vrijgave indien aan de voorwaarden en vereisten van bijlage IX is voldaan.

3. Bewijzen van de in lid 1 bedoelde certificering worden door de gekwalificeerde persoon geregistreerd in een register of een daartoe bestemd vergelijkbaar document. Dat register of vergelijkbare document wordt actueel gehouden en wordt ter beschikking gehouden van de bevoegde autoriteit, tot een jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij waarop het betrekking heeft of ten minste vijf jaar na de certificering van de partij door de gekwalificeerde persoon, indien dit langer is.

4. De gekwalificeerde persoon die de certificering van de partij van een diergeneesmiddel uitvoert, kan volledige verantwoordelijkheid op zich nemen voor alle fasen van de vervaardiging van de partij, of kan deze verantwoordelijkheid delen met andere gekwalificeerde personen die naleving van specifieke stappen van de vervaardiging of controle van een partij hebben bevestigd.

Indien op een vervaardigingslocatie slechts deelvervaardigingshandelingen worden verricht, zal de gekwalificeerde persoon op die locatie ten minste bevestigen dat de op die vervaardigingslocatie verrichte handelingen zijn uitgevoerd in overeenstemming met goede praktijken voor de vervaardiging en met de voorwaarden van de schriftelijke overeenkomst waarin is beschreven voor welke handelingen de vervaardigingslocatie verantwoordelijk is. Gedeeltelijke vervaardiging vindt alleen plaats op een vervaardigingslocatie die daarvoor is goedgekeurd overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. In bijlage VIII is een modelformulier voor bevestiging van gedeeltelijke vervaardiging opgenomen.

5. Wanneer verschillende partijen van een afgewerkt product afkomstig zijn van dezelfde partij van een bulkproduct, kan de certificering van de verschillende partijen van het afgewerkte product gebaseerd zijn op kwaliteitscontroletests van een eerder gecertificeerde partij, mits dat gerechtvaardigd is op basis van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer. De gekwalificeerde persoon controleert ten minste de volgende elementen:

- a) de relevante voorschriften voor opslag van het bulkproduct vóór de verpakking ervan zijn nageleefd;
- b) de partij van het afgewerkte product is onder de vereiste omstandigheden opgeslagen en, in voorkomend geval, vervoerd;
- c) de zending is beschermd gebleven en er zijn geen aanwijzingen voor geknoei tijdens de opslag of het vervoer ervan;
- d) de identiteit van het product is vastgesteld;
- e) de geteste monsters zijn representatief voor alle partijen van het afgewerkte product die afkomstig zijn van de partij van het bulkproduct.

6. Wanneer de gekwalificeerde persoon een partij van een diergeneesmiddel certificeert in overeenstemming met lid 1, kent hij of zij door middel van een formele en ondubbelzinnige kennisgeving aan de vervaardigingslocatie waar het product wordt vrijgegeven, de vrijgavestatus toe aan die partij.

7. In afwachting van de toekenning van de in lid 6 bedoelde vrijgavestatus blijft de partij op de vervaardigingslocatie of wordt deze onder quarantaine verzonden naar een andere daarvoor goedgekeurde vervaardigingslocatie. Er worden waarborgen ingevoerd om ervoor te zorgen dat niet-gecertificeerde partijen niet worden vrijgegeven. Deze waarborgen kunnen fysiek (door middel van afscheiding en etikettering) of elektronisch (door middel van gevalideerde computersystemen) zijn. Wanneer niet-gecertificeerde partijen van de ene naar de andere goedgekeurde vervaardigingslocatie worden verplaatst, blijven de waarborgen om vroegtijdige vrijgave te voorkomen van kracht.

Artikel 40

Aanvullende overwegingen voor de invoer van diergeneesmiddelen

1. Om te voldoen aan de verplichting van artikel 97, lid 7, van Verordening (EU) 2019/6 kan de certificering door de gekwalificeerde persoon alleen plaatsvinden nadat de fysieke invoer heeft plaatsgevonden. De locatie van de fysieke invoer en de locatie waar zich de gekwalificeerde persoon bevindt die verantwoordelijk is voor de certificering/bevestiging, ontvangen een vergunning overeenkomstig artikel 88, lid 1, van Verordening (EU) 2019/6.

2. De monsters van het ingevoerde product moeten volledig representatief zijn voor de partij. De monsters die vereist zijn voor het testen van de ingevoerde partij en de referentie- en/of bewaarmonsters kunnen worden genomen na aankomst in de Unie of op de vervaardigingslocatie in het derde land overeenkomstig een gedocumenteerde procedure. De verantwoordelijkheden met betrekking tot de bemonstering worden vastgelegd in een schriftelijke overeenkomst tussen de vervaardigingslocaties. Alle monsters die buiten de Unie worden genomen, worden verzonden onder vergelijkbare vervoersomstandigheden als de partij waarvoor zij representatief zijn.

3. Wanneer bemonstering plaatsvindt op een vervaardigingslocatie in een derde land, wordt de in lid 2 genoemde gedocumenteerde procedure gerechtvaardigd overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer, en omvat deze ten minste de volgende elementen:

- a) audits van de vervaardigingshandelingen, met inbegrip van bemonstering, op de vervaardigingslocatie in het derde land, en de evaluatie van de daaropvolgende fasen van het vervoer van zowel de partij als de monsters om te waarborgen dat de monsters representatief zijn voor de ingevoerde partij.

- b) een uitgebreide analyse waarmee de conclusie wordt ondersteund dat de in het derde land genomen monsters representatief zijn voor de partij na invoer, en die ten minste het volgende omvat:
 - een beschrijving van de bemonsteringsprocedure;
 - een beschrijving van de vervoersomstandigheden van het monster en de ingevoerde partij, eventuele verschillen moeten worden verantwoord;
 - een vergelijkende analyse van de monsters die in het derde land zijn genomen en van de monsters die na invoer zijn genomen. In het geval van discrepanties of resultaten die niet aan de verwachte trend voldoen, worden deze gedocumenteerd en onderzocht;
 - er wordt rekening gehouden met het tijdsinterval tussen de bemonstering en de invoer van de partij en het verkrijgen van de gegevens om passende vastgestelde grenzen te ondersteunen;
 - c) er wordt een steekproefsgewijze periodieke analyse uitgevoerd van monsters die na invoer zijn genomen, om te rechtvaardigen dat nog steeds wordt vertrouwd op monsters die in een derde land zijn genomen;
 - d) de opslag- en vervoersomstandigheden van het afgewerkte product en de monsters worden gecontroleerd voordat een partij wordt gecertificeerd;
 - e) de door de vervaardigingslocatie in het derde land verstrekte documentatie die betrekking heeft op een partij, is opgesteld in een vorm en een taal die begrijpelijk zijn voor de importeur;
 - f) de desbetreffende bestel- en leveringsdocumentatie is beschikbaar voor inspectie op de vervaardigingslocatie die verantwoordelijk is voor de certificering;
 - g) wanneer partijen worden opgedeeld en gedeeltelijke hoeveelheden afzonderlijk worden ingevoerd, wordt de afstemming van de hoeveelheden gecontroleerd en gedocumenteerd. Eventuele discrepanties worden onderzocht onder de verantwoordelijkheid van de gekwalificeerde persoon die verantwoordelijk is voor de certificering van de partij;
 - h) de vervaardigingslocatie die verantwoordelijk is voor de certificering zorgt ervoor dat een doorlopend stabiliteitsprogramma is ingevoerd en dat er referentie- en bewaarmonsters zijn genomen. Het doorlopende stabiliteitsprogramma kan worden uitgevoerd op de vervaardigingslocatie van het derde land.
4. De vervaardigingslocatie die verantwoordelijk is voor de certificering kwalificeert de fabrikant van het derde land en voert periodieke monitoring uit, onder meer door middel van audits ter plaatse, om de naleving van goede praktijken voor de vervaardiging en de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te waarborgen.

Artikel 41

Herverpakkingshandelingen

De gekwalificeerde persoon van een vervaardigingslocatie die alleen betrokken is bij herverpakkingshandelingen, certificeert dat de herverpakking heeft plaatsgevonden in overeenstemming met de relevante vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging.

Artikel 42

Omgaan met ongeplande afwijkingen

Wanneer zich een ongeplande afwijking met betrekking tot het productieproces of de methoden voor analytische controle heeft voorgedaan, kan een gekwalificeerde persoon de naleving alleen bevestigen of de partij alleen certificeren als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) de specificaties voor werkzame stoffen, excipiënten, verpakkingsmaterialen en afgewerkte producten zijn nageleefd;
- b) er is een grondige beoordeling van het effect van de afwijking uitgevoerd die de conclusie ondersteunt dat dit geen negatieve gevolgen heeft voor de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van het product;
- c) in voorkomend geval is geëvalueerd of de getroffen partij(en) moet(en) worden opgenomen in het doorlopende stabiliteitsprogramma.

HOOFDSTUK IX

UITBESTEDE WERKZAAMHEDEN

*Artikel 43***Vereisten voor uitbestede werkzaamheden**

1. De uitbesteding van werkzaamheden die verband houden met de vervaardiging of controle van diergeneesmiddelen vindt plaats op basis van een schriftelijke overeenkomst waarin de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk worden afgebakend.
2. De fabrikant ("opdrachtgever") beoordeelt de geschiktheid van de contractant ("opdrachtnemer") om de uitbestede werkzaamheden uit te voeren.
3. De opdrachtgever zorgt ervoor dat passende informatie wordt verstrekt aan de opdrachtnemer voor het uitvoeren van de uitbestede werkzaamheden, en dat de opdrachtnemer op de hoogte is van eventuele problemen in verband met het product of het werk die een gevaar kunnen vormen voor de bedrijfsruimten, de uitrusting, het personeel, andere materialen of andere producten.
4. In de overeenkomst worden de volgende aanvullende aspecten opgenomen:
 - a) de opdrachtnemer moet aan goede praktijken voor de vervaardiging voldoen;
 - b) de opdrachtnemer geeft toestemming voor audits of inspecties door de opdrachtgever en de bevoegde autoriteiten in verband met de uitbestede werkzaamheden;
 - c) alle registers met betrekking tot de uitbestede werkzaamheden, evenals de referentiemonsters worden overgedragen aan de opdrachtnemer, of de opdrachtnemer krijgt er toegang toe;
 - d) de opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever geen aan hem of haar krachtens de overeenkomst toevertrouwde werkzaamheden verder uitbesteden.
5. De opdrachtgever evalueert en beoordeelt de registers en de resultaten in verband met de uitbestede werkzaamheden, en neemt waar nodig passende maatregelen.

HOOFDSTUK X

KWALITEITSGEBREKEN EN TERUGROEPING VAN PRODUCTEN

*Artikel 44***Kwaliteitsgebreken**

1. Er wordt een systeem ingevoerd om ervoor te zorgen dat alle kwaliteitsgerelateerde klachten, of die nu mondeling of schriftelijk zijn ontvangen, worden geregistreerd en grondig worden onderzocht, en dat passende maatregelen worden genomen, zoals de terugroeping van diergeneesmiddelen in voorkomend geval.
2. Het personeel dat verantwoordelijk is voor het beheer van kwaliteitsgerelateerde klachten en onderzoeken naar kwaliteitsgebreken treedt onafhankelijk op van de marketing- en verkoopafdeling, tenzij anderszins gemotiveerd. Indien de gekwalificeerde persoon die betrokken is bij de certificering van de desbetreffende partijen, niet deelneemt aan het onderzoek, zal deze tijdig worden ingelicht.
3. Er worden operationele procedures opgesteld waarin wordt beschreven welke maatregelen moeten worden genomen bij ontvangst van een kwaliteitsgerelateerde klacht. Bij deze operationele procedures komt ten minste het volgende aan de orde:
 - a) de vaststelling van de omvang van het kwaliteitsgebrek;
 - b) de beoordeling van de risico's die gepaard gaan met het kwaliteitsgebrek;
 - c) de identificatie van de mogelijke onderliggende oorzaken van het kwaliteitsgebrek of, wanneer een dergelijke oorzaak niet kan worden vastgesteld, de meest waarschijnlijke redenen hiervoor;
 - d) de noodzaak van passende maatregelen om de risico's tot een minimum te beperken;

- e) de noodzaak van corrigerende en preventieve maatregelen;
 - f) de beoordeling van het effect dat eventuele terugroepingen kunnen hebben op de beschikbaarheid van het diergeneesmiddel;
 - g) de interne en externe mededelingen die moeten worden gedaan.
4. Indien het omgaan met kwaliteitsgerelateerde klachten en vermoedelijke kwaliteitsgebreken centraal binnen een organisatie wordt beheerd, worden de respectieve rollen en verantwoordelijkheden van de betrokken partijen gedocumenteerd.
5. Indien het diergeneesmiddel wordt vervaardigd door een entiteit die niet de houder is van de vergunning voor het in de handel brengen, worden de rol en de verantwoordelijkheden van de fabrikant, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele andere relevante derde partijen schriftelijk vastgelegd.
6. Wanneer in een partij een kwaliteitsgebrek wordt vermoed of vastgesteld, wordt overwogen of het noodzakelijk is andere partijen of, indien van toepassing, andere producten te controleren om te bepalen of deze ook getroffen zijn. Partijen die mogelijk gedeelten of onderdelen bevatten van de partij die mankementen vertoont, worden onderzocht.
7. Onderzoeken naar kwaliteitsgebreken omvatten een evaluatie van eerdere verslagen inzake kwaliteitsgebreken of alle andere relevante informatie die wijst op specifieke of terugkerende problemen.
8. Tijdens een onderzoek heeft het prioriteit te waarborgen dat passende maatregelen worden genomen om de risico's tot een minimum te beperken. Alle genomen beslissingen en vastgestelde maatregelen weerspiegelen het risiconiveau en worden gedocumenteerd. De doeltreffendheid van de ingevoerde corrigerende en preventieve maatregelen wordt gemonitord.
9. Kwaliteitsgebreken worden tijdig gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Daarnaast worden de bevoegde autoriteiten op de hoogte gebracht in het geval van een bevestigd kwaliteitsgebrek dat kan leiden tot de terugroeping van een product of tot een abnormale beperking van de voorziening. Ongeplande afwijkingen zoals beschreven in artikel 42 hoeven niet te worden gemeld.
10. De maatregelen voor het aanpakken van kwaliteitsgebreken staan in verhouding tot de risico's en de bescherming van de behandelde dieren en de veiligheid van de gebruiker hebben voorrang. Waar mogelijk worden de te nemen maatregelen vooraf met de betrokken bevoegde autoriteiten besproken.

Artikel 45

Terugroeping van producten

1. Er worden procedures vastgesteld voor de terugroeping van producten, onder meer voor de wijze waarop een terugroeping in gang moet worden gezet, wie moet worden ingelicht bij een terugroeping (met inbegrip van relevante autoriteiten) en op welke wijze het teruggeroepen materiaal moet worden behandeld. De respectieve rollen en taken van de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot het opstarten en organiseren van terugroepingen worden duidelijk vastgesteld.
2. Er wordt voor gezorgd dat terugroepingshandelingen snel en te allen tijde in gang kunnen worden gezet. In bepaalde gevallen en ter bescherming van de gezondheid van consumenten of dieren kan het nodig zijn producten terug te roepen voordat de achterliggende oorzaak of de volledige omvang van het kwaliteitsgebrek is vastgesteld.
3. De doeltreffendheid van de procedure voor terugroepingen wordt periodiek geëvalueerd, onder meer tijdens en buiten kantooruren. Er wordt bekeken of het mogelijk is gesimuleerde terugroepingen uit te voeren en het resultaat van deze evaluatie wordt gedocumenteerd.
4. Teruggeroepen producten worden geïdentificeerd en afzonderlijk in een beveiligde ruimte opgeslagen in afwachting van een beslissing over het lot ervan. De voortgang van de terugroeping wordt geregistreerd tot de terugroepingsprocedure is afgesloten en een eindverslag is uitgebracht, met inbegrip van een afstemming van de geleverde en teruggeroepen hoeveelheden van het betrokken product of de betrokken partijen.
5. Alle betrokken bevoegde autoriteiten worden vóór het in gang zetten van een terugroeping op de hoogte gebracht, tenzij dringende actie vereist is om de gezondheid van consumenten of dieren te beschermen. De bevoegde autoriteiten worden ook ingelicht bij situaties waarin geen terugroeping wordt voorgesteld voor een partij die mankementen vertoont omdat de houdbaarheidstermijn van die partij is verstreken.
6. Naast terugroepingen zijn er nog andere risicobeperkende maatregelen die kunnen worden overwogen om de risico's die de kwaliteitsgebreken met zich meebrengen te beheersen, zoals het verzenden van passende informatie aan beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg. Een dergelijke aanpak wordt besproken en overeengekomen met de bevoegde autoriteiten.

HOOFDSTUK XI
SLOTBEPALINGEN

Artikel 46

Inwerkingtreding en toepassing

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 16 juli 2026.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 17 oktober 2025.

Voor de Commissie
De voorzitter
Ursula VON DER LEYEN

BIJLAGE I

STERIELE PRODUCTEN EN ASEPTISCHE VERVAARDIGING

AFDELING I

TOEPASSINGSGEBIED

De aanvullende vereisten in deze bijlage zijn van toepassing op de vervaardiging van steriele producten en producten waarvoor aseptische vervaardiging vereist is.

AFDELING II

ALGEMENE BEGINSELEN

- II.1. Voor de vervaardiging van steriele producten gelden speciale vereisten teneinde het risico op verontreiniging met micro-organismen, deeltjes en endotoxinen/pyrogenen tot een minimum te beperken. Met name de volgende aspecten moeten in aanmerking worden genomen:
- a) de bedrijfsruimten, uitrusting en processen moeten op passende wijze worden ontworpen, gekwalificeerd en/of gevalideerd en, in voorkomend geval, aan voortdurende controle worden onderworpen. Het gebruik van geschikte technologieën (bv. systemen met barrières voor beperkte toegang (RABS), isolatoren, robotsystemen, snelle/alternatieve methoden en systemen voor continue monitoring) moet worden overwogen om het product beter te beschermen tegen mogelijke externe bronnen van verontreiniging met endotoxinen/pyrogenen, deeltjes en micro-organismen en om mogelijke contaminanten in de omgeving en in het product snel op te sporen;
 - b) het personeel moet voldoende gekwalificeerd zijn en over voldoende ervaring en opleiding beschikken, met specifieke aandacht voor de beginselen inzake de bescherming van steriele producten;
 - c) processen en monitoringsystemen voor de vervaardiging van steriele producten moeten worden ontworpen, in gebruik worden genomen, gekwalificeerd, gemonitord en regelmatig worden geëvalueerd door personeel met de nodige kennis (waaronder kennis van aspecten die verband houden met het proces en relevante technische en microbiologische kennis);
 - d) grondstoffen en verpakkingsmaterialen moeten adequaat worden gecontroleerd en getest om te waarborgen dat de hoeveelheid bioburden en endotoxinen/pyrogenen geschikt is voor gebruik;
 - e) processen die verband houden met de afwerking en opslag van steriele producten mogen de steriliteit van het product niet in het gedrang brengen. Aspecten die in dit verband in aanmerking moeten worden genomen, zijn onder meer de integriteit van de recipiënt en het handhaven van adequate opslagomstandigheden;
 - f) alle gevallen van non-conformiteit, zoals tekortschieten bij steriliteitstests, uitschieters bij de monitoring van de omgeving of afwijkingen van vastgestelde procedures, moeten grondig worden onderzocht voordat de partij wordt gecertificeerd/vrijgegeven. Bij het onderzoek moet worden vastgesteld wat de mogelijke gevolgen zijn voor het proces en de productkwaliteit en of andere processen of partijen mogelijk worden beïnvloed. De reden voor het opnemen of uitsluiten van een product of partij van het toepassingsgebied van het onderzoek moet duidelijk worden gemotiveerd en geregistreerd.
- II.2. Processen, uitrusting, bedrijfsruimten en vervaardigingshandelingen moeten overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer worden beheerd, zodat potentiële risico's voor de kwaliteit proactief kunnen worden geïdentificeerd, geëvalueerd en beheerst. Monitoren of testen alleen wordt niet voldoende geacht om steriliteit te waarborgen.
- II.3. De fabrikant moet een strategie voor verontreinigingsbeheersing ontwikkelen en deze op de locatie uitvoeren. De strategie voor verontreinigingsbeheersing moet erop gericht zijn verontreiniging te voorkomen door alle kritieke controlepunten te identificeren en de doeltreffendheid te beoordelen van alle controles (opzet, procedureel, technisch en organisatorisch) en van alle monitoringsmaatregelen die zijn genomen om de risico's te beheersen. De doeltreffendheid van de strategie voor verontreinigingsbeheersing moet periodiek worden geëvalueerd en, in voorkomend geval, worden bijgewerkt, wat ook moet leiden tot voortdurende verbetering van de vervaardigings- en controlemethoden.

- II.4. Ook al omvat de strategie voor verontreinigingsbeheersing een reeks onderling samenhangende maatregelen die doorgaans afzonderlijk worden beoordeeld, beheerst en gemonitord, moet de doeltreffendheid van de uitgevoerde maatregelen in haar geheel worden beoordeeld.
- II.5. Voor de ontwikkeling van een strategie voor verontreinigingsbeheersing is diepgaande technische en procesmatige kennis vereist. Mogelijke bronnen van verontreiniging zijn toe te schrijven aan resten van micro-organismen en cellen (bv. pyrogenen, endotoxinen) en deeltjes (bv. glas en andere zichtbare en niet-zichtbare deeltjes). Elementen die in een strategie voor verontreinigingsbeheersing in aanmerking moeten worden genomen, omvatten onder meer maar zijn niet beperkt tot:
- het ontwerp van installaties en de opzet van processen, met inbegrip van de bijbehorende documentatie;
 - bedrijfsruimten en uitrusting;
 - personeel;
 - nutsvoorzieningen;
 - controles van grondstoffen, met inbegrip van procesinterne controles;
 - recipiënten en sluitingen van producten;
 - goedkeuring van leveranciers van belangrijke componenten en aanbieders van kritieke diensten;
 - beheer van uitbestede werkzaamheden en beschikbaarheid/overdracht van kritieke informatie tussen partijen;
 - procesvalidatie, met inbegrip van validatie van sterilisatieprocessen;
 - preventief onderhoud: onderhoud van uitrusting, nutsvoorzieningen en bedrijfsruimten (gepland en ongepland onderhoud) om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken;
 - reiniging en desinfectie;
 - systemen voor monitoring, met inbegrip van een beoordeling van de haalbaarheid van het invoeren van wetenschappelijk verantwoorde, alternatieve methoden waarmee het opsporen van omgevingsverontreiniging wordt geoptimaliseerd;
 - preventiemechanismen: trendanalyse, grondig onderzoek, vaststelling van onderliggende oorzaken, corrigerende en preventieve maatregelen en de behoefte aan uitgebreide onderzoeksinstrumenten;
 - continue verbetering op basis van informatie die uit het bovenstaande wordt afgeleid.
- II.6. Veranderingen van de bestaande systemen moeten voor en na de uitvoering ervan worden beoordeeld op eventuele gevolgen voor de strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- II.7. De fabrikant moet alle nodige maatregelen en voorzorgsmaatregelen nemen om de steriliteit van de in zijn inrichtingen vervaardigde producten te waarborgen. Er mag niet uitsluitend worden vertrouwd op een eindproces of een test van een afgewerkt product.

AFDELING III

BEDRIJFSRUIMTEN

III.1. **Algemene voorschriften**

- III.1.1. De vervaardiging van steriele producten moet plaatsvinden in daarvoor geschikte cleanrooms (schone ruimten), die toegankelijk zijn via kleedkamers die dienen als luchtsluis voor personeel en als luchtsluis voor uitrusting en materialen.
- III.1.2. Cleanrooms en kleedkamers moeten volgens een passende reinheidsnorm worden onderhouden en worden voorzien van lucht die door filters met een passende efficiëntie wordt geleid. Controles en monitoring moeten wetenschappelijk worden gemotiveerd, zodat daarmee de toestand van de omgevingsomstandigheden in cleanrooms, luchtsluizen en doorgeefsluizen doeltreffend kan worden beoordeeld.

- III.1.3. De verschillende handelingen bij het bereiden van bestanddelen, en het bereiden en afvullen van producten moeten met behulp van passende technische en operationele scheidingsmaatregelen in de cleanroom of de bedrijfsruimten worden uitgevoerd om verwisseling en verontreiniging te voorkomen.
- III.1.4. Systemen met barrières voor beperkte toegang (RABS) ⁽¹⁾ of isolatoren kunnen verontreiniging met micro-organismen in verband met directe menselijke interventies in de kritische zone tot een minimum beperken ⁽²⁾. Het gebruik ervan moet daarom als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden beschouwd; het gebruik van alternatieve benaderingen moet worden gemotiveerd.
- III.1.5. De volgende klassen van cleanroom/schone ruimte moeten worden gebruikt:
- a) klasse A: voor risicovolle bewerkingen, zoals aseptische verwerkingslijnen, afvulzones, kommen voor sluitingen, open primaire verpakkingen of voor het tot stand brengen van aseptische aansluitingen onder bescherming van eerste lucht ⁽³⁾);
klasse A-omstandigheden worden doorgaans tot stand gebracht door lokale bescherming via een luchtstroom, zoals werkstations met unidirectionele luchtstroom ⁽⁴⁾ binnen een RABS of isolatoren. De instandhouding van een unidirectionele luchtstroom in de gehele klasse A-ruimte moet worden aangetoond en gekwalificeerd. Directe interventies door operators (bv. zonder bescherming door barrièretechnologie en handschoenpoorttechnologie) in de klasse A-ruimte moet tot een minimum worden beperkt;
 - b) klasse B: dit is de achtergrond-cleanroom voor klasse A die is bestemd voor aseptische bereiding en afvulling (uitgezonderd isolatoren). Luchtdrukverschillen moeten continu worden gemonitord. Het gebruik van cleanrooms van een lagere klasse dan klasse B kan worden overwogen wanneer isolatietechnologie wordt toegepast (zie afdeling III.3.3 van deze bijlage);
 - c) klasse C en klasse D: voor minder kritieke stadia van de vervaardiging van aseptisch afgepaste steriele producten of als achtergrondruimte voor isolatoren. Ruimten van deze klassen kunnen ook worden gebruikt voor het bereiden/afvullen van in de verpakking gesteriliseerde producten.
- III.1.6. In cleanrooms en kritische zones moeten alle blootgestelde oppervlakken glad, ondoordringbaar en onbeschadigd zijn om het loslaten of ophopen van deeltjes of micro-organismen tot een minimum te beperken.
- III.1.7. Om ophoping van stof te beperken en reiniging te vergemakkelijken, mogen er geen uitsparingen zijn die moeilijk doeltreffend kunnen worden gereinigd. Daarom moeten uitstekende richels, planken, kasten en uitrusting tot een minimum worden beperkt. Deuren moeten zodanig worden ontworpen dat er geen uitsparingen ontstaan die niet kunnen worden gereinigd. Daarom zijn schuifdeuren over het algemeen niet wenselijk.
- III.1.8. Materialen die in cleanrooms (schone ruimten) worden gebruikt, zowel voor de constructie van de ruimte als voor artikelen die in de ruimte worden gebruikt, moeten zodanig worden gekozen dat het genereren van deeltjes tot een minimum wordt beperkt en dat het mogelijk is om herhaaldelijk, naar gelang het geval, reinigende, desinfecterende en sporendodende middelen aan te brengen.
- III.1.9. Plafonds moeten zodanig worden ontworpen en afgedicht dat verontreiniging vanuit de ruimte erboven wordt voorkomen.
- III.1.10. Gootstenen en afvoerbuizen zijn niet toegestaan in klasse A- en klasse B-ruimten. In ruimten van andere klassen moeten luchtonderbrekingen (air breaks) worden aangebracht tussen de machine of de spoelbak en de afvoerbuizen. Vloerafvoerputten in cleanrooms van een lagere klasse moeten worden voorzien van sifons of watersloten die terugstroming voorkomen en moeten regelmatig worden gereinigd, gedesinfecteerd en onderhouden.

⁽¹⁾ In deze bijlage wordt onder "systeem met barrières voor beperkte toegang" (restricted access barrier system, RABS) verstaan: een systeem dat voor een ingesloten, maar niet volledig afgesloten ruimte zorgt die in een bepaalde luchtkwaliteit moet voorzien en waarbij een omhulling met vaste wanden en geïntegreerde handschoenen wordt gebruikt om de binnenkant van de omringende cleanroom te scheiden. De binnenoppervlakken van het RABS worden met een sporendodend middel gedesinfecteerd en gedecontamineerd. Operators gebruiken handschoenen, halve pakken, systemen voor snelle overdracht en andere geïntegreerde overdrachtsluizen om handelingen uit te voeren of materialen binnen het RABS te brengen. Afhankelijk van het ontwerp worden deuren zelden geopend en alleen onder strikt vooraf bepaalde voorwaarden.

⁽²⁾ In deze bijlage wordt onder "kritische zone" verstaan: een ruimte binnen de aseptische verwerkingsruimte waar producten en kritieke oppervlakken aan de omgeving worden blootgesteld.

⁽³⁾ In deze bijlage wordt onder "eerste lucht" verstaan: gefilterde lucht die niet is onderbroken voordat deze in contact komt met het blootgestelde product en productcontactoppervlakken.

⁽⁴⁾ In deze bijlage wordt onder "unidirectionele luchtstroom" verstaan: een luchtstroom die in één richting, op een krachtige en gelijkmatige wijze en met voldoende snelheid beweegt om deeltjes op reproduceerbare wijze uit de kritieke verwerkings- of testruimte te verwijderen.

- III.1.11. Cleanrooms moeten worden voorzien van een gefilterde luchttoevoer die onder alle bedrijfsomstandigheden een overdruk en/of een luchtstroom ten opzichte van de achtergrondomgeving van een lagere klasse in stand houdt en de ruimte doeltreffend moet doorblazen. Aangrenzende ruimten van verschillende klassen moeten een luchtdrukverschil van minimaal 10 Pascal (richtwaarde) hebben. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de bescherming van de kritische zone.
- III.1.12. De bovengenoemde vereisten met betrekking tot luchttoevoer en luchtdruk kunnen indien nodig worden aangepast om bepaalde materialen (bv. pathogene, zeer giftige of radioactieve producten of levende virale of bacteriële materialen) in te sluiten. Deze aanpassing kan bestaan uit luchtsluizen met overdruk of onderdruk, waarmee wordt voorkomen dat het gevaarlijke materiaal de directe omgeving verontreinigt. Wanneer het met het oog op de insluiting noodzakelijk is dat de lucht in een kritische zone stroomt, moet de lucht afkomstig zijn uit een ruimte van dezelfde of een hogere klasse.
- III.1.13. Decontaminatie van faciliteiten (bv. cleanrooms en systemen voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC-systemen)) en de behandeling van lucht die een schone ruimte verlaat, kan voor sommige handelingen noodzakelijk zijn op basis van een risicobeoordeling (bv. in het kader van de productie van pathogene, zeer giftige of radioactieve materialen of levende virale of bacteriële materialen, wanneer er een risico bestaat op verspreiding naar de omgeving, of wanneer er verontreiniging is vastgesteld).
- III.1.14. De luchtstroompatronen in cleanrooms en schone ruimten moeten worden gevisualiseerd en er moet worden aangetoond dat er geen lucht vanuit ruimten van een lagere klasse naar ruimten van een hogere klasse kan binnenstromen en dat er geen verplaatsing van lucht van minder schone ruimten (zoals de vloer), operators of uitrusting kan optreden, waardoor verontreiniging naar ruimten van een hogere klasse kan worden overgebracht. Met name het volgende is van toepassing:
- a) wanneer een unidirectionele luchtstroom wordt vereist, moet door middel van visualisatie-onderzoek worden gecontroleerd of aan de vereisten is voldaan;
 - b) wanneer afgefulde, gesloten producten via een kleine uitgang naar een aangrenzende cleanroom van een lagere klasse worden overgebracht, moet met visualisatie-onderzoek worden aangetoond dat er geen lucht vanuit de cleanrooms van de lagere klasse de klasse B-ruimte binnenstroomt;
 - c) wanneer blijkt dat door luchtbewegingen een risico op verontreiniging van de schone ruimte of kritische zone ontstaat, moeten corrigerende maatregelen, zoals ontwerpverbeteringen, worden genomen;
 - d) onderzoek van luchtstroompatronen moet zowel in rust als tijdens bedrijf worden uitgevoerd (bv. bij simulatie van interventies door een operator). Video-opnamen van de luchtstroompatronen moeten worden bewaard. De resultaten van het visualisatie-onderzoek van de luchtstroom moeten worden gedocumenteerd en er moet terdege rekening mee worden gehouden bij het opstellen van het programma voor monitoring van de omgeving van de installatie.
- III.1.15. Tussen cleanrooms en/of tussen isolatoren en hun achtergrondruimte moeten verklikkers voor luchtdrukverschillen worden geïnstalleerd. De instelpunten en het kritieke karakter van luchtdrukverschillen moeten als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing aan bod komen. Kritieke luchtdrukverschillen moeten continu worden gemonitord en geregistreerd. Er moet een waarschuwingssysteem aanwezig zijn om operators onmiddellijk te waarschuwen bij een storing in de luchttoevoer of een afname van de luchtdrukverschillen (tot onder de vastgestelde grenswaarden voor de als kritiek aangemerkte verschillen). Het waarschuwingssignaal mag niet zonder een beoordeling worden opgeheven en er moet een procedure zijn waarin de te nemen maatregelen bij het afgaan van een waarschuwingssignaal worden beschreven. Als alarmvertragingen zijn ingesteld, moeten deze worden beoordeeld en gemotiveerd. Andere luchtdrukverschillen moeten regelmatig worden gemonitord en geregistreerd.
- III.1.16. De productiefaciliteiten moeten zodanig worden ontworpen dat vervaardigingshandelingen van buiten de klasse A- en B-ruimten kunnen worden waargenomen (bv. door middel van ramen of camera's op afstand die een volledig zicht op de ruimte en de processen bieden, zodat observatie en toezicht mogelijk zijn zonder de noodzaak om de ruimte te betreden). Deze vereiste moet worden toegepast bij het ontwerpen van nieuwe installaties of bij de renovatie van bestaande installaties.

III.2. Overbrengen van uitrusting en materialen en verplaatsingen van personeel

- III.2.1. Het overbrengen van uitrusting en materialen van en naar de cleanrooms en kritische zones vormt een van de grootste potentiële bronnen van verontreiniging; daarom moeten passende controles worden uitgevoerd. Met name het overbrengen van materialen, uitrusting en componenten naar klasse A- of B-ruimten moet via een unidirectioneel proces worden uitgevoerd. Waar mogelijk moeten artikelen worden gesteriliseerd en met behulp van sterilisatoren met aan weerszijden een toegang (bv. via een autoclaaf of een oven/tunnel voor depyrogenisatie met dubbele toegang) die in de wand zijn ingebouwd, naar deze ruimten worden overgebracht. Als sterilisatie direct na het overbrengen van de artikelen niet mogelijk is, moet een gevalideerde procedure worden toegepast waarmee hetzelfde doel wordt bereikt, namelijk het voorkomen van verontreiniging (bv. door middel van een doeltreffend desinfectieproces voor overdracht, systemen voor snelle overdracht voor isolatoren of, voor gasvormige of vloeibare materialen, een filter voor retentie van bacteriën). Het verwijderen van artikelen uit klasse A- en B-ruimten (bv. materialen, afval, omgevingsmonsters) moet via een afzonderlijk, unidirectioneel proces worden uitgevoerd. Als dit niet mogelijk is, moet in overweging worden genomen om verplaatsingen in de tijd te scheiden (binnenkomend/uitgaand materiaal) en moeten adequate controles worden toegepast om mogelijke verontreiniging te voorkomen.
- III.2.2. Alleen materialen en uitrusting die zijn opgenomen in een goedgekeurde lijst die is opgesteld op basis van een beoordeling tijdens de validatie van het overdrachtsproces, mogen via een luchtsluis of doorgeefsluis naar de klasse A- of klasse B-ruimte worden overgebracht. Alle niet-goedgekeurde artikelen die moeten worden overgebracht, moeten bij wijze van uitzondering vooraf worden goedgekeurd.
- III.2.3. De verplaatsingen van materiaal of uitrusting van een ruimte van een lagere klasse of een niet-geclassificeerde ruimte naar een schone ruimte van een hogere klasse moet worden onderworpen aan reinigings- en desinfectieprocedures die passend zijn voor de risico's. Uitrusting en materialen (bestemd voor gebruik in de klasse A-ruimte) moeten worden beschermd wanneer zij door de klasse B-ruimte worden vervoerd. Passende risicobeoordelingen en beperkende maatregelen moeten worden toegepast en geregistreerd, met inbegrip van een specifiek desinfectie- en monitoringprogramma dat is goedgekeurd door de dienst die verantwoordelijk is voor de kwaliteitsborging.
- III.2.4. Luchtsluizen moeten zodanig worden ontworpen en gebruikt dat zij een fysieke scheiding vormen en verontreiniging van de verschillende ruimten met micro-organismen en deeltjes er tot een minimum wordt beperkt, en moeten worden gebruikt voor verplaatsingen van materiaal en personeel tussen ruimten van verschillende klassen. Waar mogelijk moeten luchtsluizen voor verplaatsingen van personeel gescheiden zijn van luchtsluizen voor verplaatsingen van materiaal. Als dit niet mogelijk is, moet in overweging worden genomen om verplaatsingen (personeel/materiaal) in de tijd te scheiden. Luchtsluizen moeten doeltreffend met gefilterde lucht worden geventileerd om ervoor te zorgen dat de cleanroom tot dezelfde klasse blijft behoren. De laatste fase van de luchtsluis moet in de toestand "in rust" dezelfde reinheidsklasse (wat betreft levensvatbare deeltjes en het totaal aan deeltjes) hebben als de cleanroom waar deze op uitkomt. Het is wenselijk om voor het betreden en verlaten van de klasse B-ruimte aparte kleedkamers te gebruiken. Als dit niet mogelijk is, moet in overweging worden genomen om handelingen (binnenkomen/naar buiten gaan) in de tijd te scheiden. Als het risico op verontreiniging groot is, moeten aparte kleedkamers voor het betreden en verlaten van de productieruimten worden gebruikt.
- III.2.5. Bij het ontwerp van luchtsluizen moeten de volgende aspecten in aanmerking worden genomen:
- Luchtsluizen voor personeel ⁽⁵⁾: In het algemeen moet alleen de eerste fase van de kleedkamer met voorzieningen voor het wassen van handen worden uitgerust en mogen deze niet aanwezig zijn in kleedkamers die rechtstreeks toegang geven tot de klasse B-ruimte.
 - Luchtsluizen voor materiaal ⁽⁶⁾: Luchtsluizen en doorgeefsluizen moeten zodanig worden ontworpen dat de omgeving van een hogere klasse wordt beschermd, bv. door effectieve ventilatie met een actief gefilterde luchttoevoer.
- De toegangs- en uitgangsuren van doorgeefsluizen en luchtsluizen (voor materiaal en personeel) mogen niet gelijktijdig worden geopend. Voor luchtsluizen die naar een klasse A- of klasse B-ruimte leiden, moet een vergrendelingssysteem worden gebruikt. Voor luchtsluizen die naar een klasse C- of klasse D-ruimte leiden, moet ten minste een visueel en/of akoestisch waarschuwingssysteem worden toegepast. Indien het nodig is om de afscheiding van de ruimte in stand te houden, moet een tijdsvertraging tussen het sluiten en openen van vergrendelde deuren worden ingesteld.

⁽⁵⁾ In deze bijlage wordt onder "luchtsluis voor personeel" verstaan: een ruimte met toenemende reinheid die wordt gebruikt voor binnenkomst van personeel (bv. van een klasse D-ruimte naar een klasse C-ruimte of van een klasse C-ruimte naar een klasse B-ruimte).

⁽⁶⁾ In deze bijlage wordt onder "luchtsluis voor materiaal" verstaan: een ruimte die wordt gebruikt voor het overbrengen van materialen en uitrusting.

III.3. Barrièretechnologieën

III.3.1. Isolatoren en RABS en bijbehorende processen moeten zodanig worden ontworpen dat zij bescherming bieden door de klasse A-omgeving van de omgeving van de omliggende ruimte te scheiden. De risico's die ontstaan door het tijdens de verwerking toevoegen of verwijderen van artikelen moeten tot een minimum worden beperkt door toepassing van geschikte technologieën of gevalideerde systemen.

III.3.2. Het ontwerp van de gebruikte technologie en de opzet van de processen moeten ervoor zorgen dat in de kritische zone de juiste omstandigheden in stand worden gehouden om het blootgestelde product tijdens de handelingen te beschermen.

a) Vereisten voor isolatoren:

- met het ontwerp van open isolatoren moeten klasse A-omstandigheden worden gewaarborgd met bescherming door eerste lucht in de kritische zone en een unidirectionele luchtstroom die tijdens de verwerking over de blootgestelde producten en weg van die producten stroomt;
- met het ontwerp van gesloten isolatoren moeten klasse A-omstandigheden worden gewaarborgd met voldoende bescherming voor de blootgestelde producten tijdens de verwerking. De luchtstroom in gesloten isolatoren waar eenvoudige bewerkingen worden uitgevoerd, mag niet volledig unidirectioneel zijn. Eventuele turbulente luchtstroming⁽⁷⁾ mag het risico op verontreiniging van het blootgestelde product echter niet vergroten. Wanneer verwerkingslijnen in gesloten isolatoren zijn opgenomen, moeten klasse A-omstandigheden worden gewaarborgd met bescherming door eerste lucht in de kritische zone en een unidirectionele luchtstroom die tijdens de verwerking over de blootgestelde producten en weg van die producten stroomt;
- isolatoren met onderdruk mogen alleen worden gebruikt wanneer insluiting van het product essentieel wordt geacht (bv. radiofarmaceutische producten) en gespecialiseerde risicobeheersmaatregelen moeten worden toegepast om ervoor te zorgen dat de veiligheid van de kritische zone niet in het gedrang komt.

b) Vereisten voor RABS: met het ontwerp van RABS moeten klasse A-omstandigheden worden gewaarborgd met een unidirectionele luchtstroom en bescherming door eerste lucht in de kritische zone. Er moet een positieve luchtstroom vanuit de kritische zone naar de ondersteunende achtergrondomgeving worden gehandhaafd.

III.3.3. De achtergrondomgeving van isolatoren of RABS moet zodanig zijn opgezet dat het risico op het overbrengen van verontreiniging tot een minimum wordt beperkt.

a) Vereisten voor isolatoren:

- de toegepaste classificatie van de achtergrondomgeving moet op een risicobeoordeling zijn gebaseerd en worden gemotiveerd als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing. De achtergrondomgeving van open isolatoren moet in het algemeen minimaal van klasse C zijn, en de achtergrondomgeving van gesloten isolatoren moet minimaal van klasse D zijn;
- belangrijke overwegingen bij het uitvoeren van de risicobeoordeling voor de strategie voor verontreinigingsbeheersing van een isolator zijn onder meer het programma voor eliminatie van biologische verontreiniging, de mate van automatisering, de gevolgen van manipulaties met handschoenen die ervoor zorgen dat de bescherming van de kritieke stappen van het proces door eerste lucht in het gedrang kan komen, de gevolgen van mogelijk verlies van de integriteit van barrières/handschoenen, de gebruikte overdrachtsmechanismen, en handelingen zoals het opstellen of onderhoud waarbij de deuren moeten worden geopend vóór de laatste eliminatie van biologische verontreiniging van de isolator heeft plaatsgevonden. Als er extra procesrisico's worden vastgesteld, moet een achtergrondruimte van een hogere klasse worden gebruikt, tenzij in de strategie voor verontreinigingsbeheersing een andere aanpak afdoende wordt gemotiveerd;
- onderzoek van luchtstroompatronen moet worden uitgevoerd bij de scheidingsvlakken van open isolatoren om aan te tonen dat er geen lucht binnenstroomt.

⁽⁷⁾ In deze bijlage wordt onder "turbulente luchtstroming" verstaan: lucht die niet in één richting stroomt. Turbulente lucht in cleanrooms moet de cleanroom via een gemengde luchtverdeling doorblazen en zorgen voor een aanvaardbare luchtkwaliteit.

- b) Vereisten voor RABS: de achtergrondomgeving voor RABS die voor aseptische verwerking worden gebruikt, moet minimaal aan klasse B voldoen en er moet een onderzoek van luchtstroompatronen worden uitgevoerd om aan te tonen dat er tijdens interventies, waaronder, in voorkomend geval, het openen van deuren, geen lucht kan binnenstromen.

III.3.4. De gebruikte materialen voor handschoensystemen (zowel voor isolatoren als RABS) moeten een passende mechanische en chemische weerstand hebben. De frequentie waarmee handschoenen moeten worden vervangen, moet worden vastgelegd in de strategie voor verontreinigingsbeheersing.

- a) Vereisten voor isolatoren:

- het testen van het handschoensysteem op lekkage moet met behulp van een geschikte methode worden uitgevoerd, rekening houdend met het beoogde gebruik en de risico's. De tests moeten op gezette tijden worden uitgevoerd. In het algemeen moet de integriteit van handschoenen ten minste aan het begin en aan het einde van elke partij of productiecampaigned worden getest. Afhankelijk van de duur van de productiecampaigned kan het noodzakelijk zijn om aanvullende tests op de integriteit van de handschoenen uit te voeren.

De monitoring van de integriteit van de handschoenen moet bestaan uit een visuele inspectie na elk gebruik en na elke handeling die de integriteit van het systeem kan aantasten.

Voor handmatige aseptische verwerkingshandelingen (d.w.z. de operator mengt, vult, plaatst en/of sluit handmatig een open recipiënt met een steriel product) waarbij één eenheid of een kleine partij wordt geproduceerd, mag de frequentie van de integriteitscontrole worden gebaseerd op andere criteria, zoals het begin en einde van elke vervaardigingssessie.

- het isolatiesysteem moet op gezette tijden worden getest op integriteit en lekkage.

- b) Vereisten voor RABS: handschoenen die in een klasse A-ruimte worden gebruikt, moeten vóór installatie worden gesteriliseerd en vóór elke productiecampaigned worden gesteriliseerd of door middel van eliminatie van biologische verontreiniging doeltreffend worden gedecontamineerd volgens een gevalideerde methode. Als er tijdens de bewerking blootstelling aan de achtergrondomgeving plaatsvindt, moet na elke blootstelling desinfectie volgens een goedgekeurde methode worden uitgevoerd. Handschoenen moeten bij elk gebruik visueel worden gecontroleerd en de integriteit ervan moet regelmatig worden getest.

III.3.5. De decontaminatiemethoden (reiniging en eliminatie van biologische verontreiniging en, in voorkomend geval, inactivering voor biologische materialen) moeten naar behoren worden gedocumenteerd. Het reinigingsproces voorafgaand aan de eliminatie van biologische verontreiniging is van essentieel belang, aangezien eventuele achtergebleven resten de effectiviteit van het decontaminatieproces kunnen belemmeren. Er moet worden aangetoond dat de voor reiniging en eliminatie van biologische verontreiniging gebruikte middelen geen nadelige invloed hebben op het product dat in het RABS of de isolator wordt geproduceerd.

- a) Vereisten voor isolatoren: het proces van eliminatie van biologische verontreiniging van de binnenkant moet binnen gedefinieerde cyclusparameters worden geautomatiseerd, gevalideerd en gecontroleerd, en moet toepassing van een sporendodend middel in een geschikte vorm (bv. gasvormig of verdampt) omvatten. Handschoenen moeten voldoende ver worden uitgerekt en de vingers moeten van elkaar gescheiden zijn om contact met het middel te waarborgen. De gebruikte methoden (reiniging en eliminatie van biologische verontreiniging met behulp van sporendodende middelen) moeten ervoor zorgen dat de binnenoppervlakken en de kritische zone van de isolator vrij zijn van levensvatbare micro-organismen.
- b) Vereisten voor RABS: de desinfectie met behulp van sporendodende middelen moet bestaan uit het routinematig aanbrengen van een sporendodend middel, waarbij een methode wordt gebruikt die is gevalideerd en waarvan is aangetoond dat daarmee alle delen van de binnenoppervlakken worden behandeld en een geschikte omgeving voor aseptische verwerking wordt gewaarborgd.

III.4. Kwalificatie van cleanrooms en schone-luchtuitrusting

- III.4.1. Cleanrooms en schone-luchtuitrusting, zoals eenheden met unidirectionele luchtstroom⁽⁸⁾, RABS en isolatoren, die voor de vervaardiging van steriele producten/aseptische vervaardiging worden gebruikt, moeten volgens de vereiste kenmerken van de omgeving worden gekwalificeerd. Om het risico op verontreiniging van het product of de gehanteerde materialen tot een minimum te beperken, is voor elke vervaardigingshandeling in operationele toestand een passend niveau van reinheid van de omgeving vereist. Daarnaast moet voor de status “in rust” en de status “tijdens bedrijf” een passend niveau van reinheid worden gehandhaafd.
- III.4.2. Cleanrooms en schone-luchtuitrusting moeten overeenkomstig bijlage V worden gekwalificeerd. Aan de hand van de kwalificatie van cleanrooms en schone-luchtuitrusting wordt beoordeeld in welke mate een geclassificeerde cleanroom of schone-luchtuitrusting aan de desbetreffende vereisten voor het beoogde gebruik voldoet⁽⁹⁾. De volgende aspecten maken deel uit van de kwalificatievereisten (voor zover relevant voor het ontwerp/de werking van de installatie):
- testen van het geïnstalleerde filtersysteem op integriteit en lekkage;
 - luchtstroomtests — volume en snelheid;
 - test op luchtdrukverschillen;
 - test en visualisatie van de richting van de luchtstroom;
 - verontreiniging van de lucht en oppervlakken met micro-organismen;
 - test van de temperatuurmeting;
 - test van de relatieve vochtigheid;
 - test ter bepaling van de terugvinding;
 - test van een afgesloten ruimte op lekkage.
- III.4.3. Het classificeren van cleanrooms is een onderdeel van het kwalificeren van cleanrooms. Aan de hand van de classificatie van een cleanroom wordt het niveau van luchtzuiverheid beoordeeld door de concentratie van het totaal aan deeltjes te meten. Classificatiehandelingen moeten zodanig worden gepland en uitgevoerd dat zij geen invloed op de kwaliteit van het proces of het product hebben. Zo moet de eerste classificatie tijdens gesimuleerde handelingen en de herclassificatie tijdens gesimuleerde bewerkingen of tijdens simulatie van een aseptisch proces worden uitgevoerd.
- III.4.4. Voor de classificatie van een cleanroom moet de totale hoeveelheid deeltjes van 0,5 en 5 µm of groter worden gemeten. Deze meting moet zowel in rust als tijdens gesimuleerde bewerkingen overeenkomstig de in tabel 1 gespecificeerde grenswaarden worden uitgevoerd.
- Met de status “in rust” wordt de toestand bedoeld waarin de installatie van alle nutsvoorzieningen is voltooid, met inbegrip van alle functionerende HVAC-systemen, waarbij de belangrijkste productie-uitrusting volgens de specificaties is geïnstalleerd, maar niet in bedrijf is en er geen personeel in de ruimte aanwezig is.
 - De grenswaarden voor het totaal aan deeltjes die in tabel 1 voor de status “in rust” zijn aangegeven, moeten na een “reinigingsperiode” na afronding van de bewerkingen en het vrijmaken/reinigen van de productielijn worden bereikt. De “reinigingsperiode” (met een richtwaarde van minder dan 20 minuten) moet tijdens de kwalificatie van de ruimten worden vastgesteld en worden gedocumenteerd en nageleefd in procedures om een gekwalificeerde staat van reinheid te herstellen indien deze tijdens de bewerking werd verstoord.

⁽⁸⁾ In deze bijlage wordt onder “eenheid met unidirectionele luchtstroom” verstaan: een kast die is voorzien van een gefilterde unidirectionele luchtstroom. “Eenheid met unidirectionele luchtstroom” en “laminaire luchtstroomeenheid” zijn onderling inwisselbare begrippen.

⁽⁹⁾ Er zij op gewezen dat de kwalificatie van cleanrooms een ander proces is dan monitoring van de omgeving.

- De status “tijdens bedrijf” is de operationele status waarbij de installatie van de cleanroom is voltooid, het HVAC-systeem volledig operationeel is, de uitrusting is geïnstalleerd en in de door de fabrikant gedefinieerde bedrijfsmodus functioneert, waarbij het maximale aantal personeelsleden aanwezig is om routinebewerkingen uit te voeren of te simuleren.

Tabel 1

Maximaal toegestane concentratie van het totaal aan deeltjes voor classificatie

Klasse	Maximale grenswaarden voor het totaal aan deeltjes $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximale grenswaarden voor het totaal aan deeltjes $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in rust	tijdens bedrijf	in rust	tijdens bedrijf
A	3 520	3 520	Niet ⁽¹⁾ ⁽²⁾ gespecificeerd ^(a)	Niet ⁽¹⁾ ⁽²⁾ gespecificeerd ^(a)
B	3 520	352 000	Niet ⁽¹⁾ ⁽²⁾ gespecificeerd ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Niet vooraf ⁽²⁾ vastgesteld ^(b)	29 300	Niet vooraf ⁽²⁾ vastgesteld ^(b)

⁽¹⁾ Indien relevant kan een classificatie met inbegrip van deeltjes van $5 \mu\text{m}$ worden overwogen, overeenkomstig de strategie voor verontreinigingsbeheersing of historische trends.

⁽²⁾ Voor klasse D zijn de grenswaarden tijdens bedrijf niet vooraf vastgesteld. In voorkomend geval moet de fabrikant relevante grenswaarden tijdens bedrijf op basis van een risicobeoordeling en routinegegevens vaststellen.

III.4.5. Voor cleanroomclassificatie moet het minimumaantal bemonsteringspunten en de plaatsbepaling ervan zoals vastgelegd in deel 1 van ISO 14644, worden gevolgd. Voor de aseptische verwerkingsruimte en de achtergrondomgeving (respectievelijk de klasse A- en klasse B-ruimten) moet worden overwogen extra bemonsteringspunten toe te passen als dat gezien de risico's passend is, en moeten alle kritieke verwerkingsruimten, zoals het vulpunt en de toevoerkomen voor sluitingen van recipiënten, worden geëvalueerd. Op basis van een gedocumenteerde risicobeoordeling en kennis van het proces en de bewerkingen die in de omgeving worden uitgevoerd, moet worden bepaald welke verwerkingslocaties kritieke verwerkingslocaties zijn.

III.4.6. In het kwalificatieprotocol moet de snelheid van de lucht zoals die door unidirectionele luchtstroomsystemen wordt toegevoerd, duidelijk worden onderbouwd, waarbij het punt waar de luchtsnelheid is gemeten, moet worden vermeld. De luchtsnelheid moet zodanig worden geconstrueerd, gemeten en in stand worden gehouden dat een passende unidirectionele luchtbeweging ontstaat die bescherming biedt voor het product en de open componenten op het werkstation (bv. de plek waar risicovolle bewerkingen worden uitgevoerd en waar het product en/of de componenten blootgesteld zijn). Unidirectionele luchtstroomsystemen moeten zorgen voor een homogene luchtsnelheid tussen 0,36 en 0,54 m/s (richtwaarde) op het werkstation, tenzij wetenschappelijk anders onderbouwd in de strategie voor verontreinigingsbeheersing. Visualisatie-onderzoek van de luchtstroom moet in overeenstemming zijn met de luchtsnelheidsmeting.

III.4.7. Als onderdeel van de cleanroomkwalificatie moet worden bepaald hoe hoog het niveau van verontreiniging met micro-organismen van de cleanrooms is. Het aantal bemonsteringspunten moet worden gebaseerd op een gedocumenteerde risicobeoordeling en de resultaten van de classificatie van de ruimten, visualisatie-onderzoek van de luchtstroom en kennis van het proces en de handelingen die in de ruimte worden uitgevoerd. De maximale grenswaarden voor verontreiniging met micro-organismen tijdens de kwalificatie voor elke klasse zijn vermeld in tabel 2. De kwalificatie moet zowel de status “in rust” als de status “tijdens bedrijf” omvatten.

Tabel 2

Maximaal toegestane niveau van verontreiniging met micro-organismen tijdens kwalificatie

Klasse	Luchtmonster kve (°)/m ³	Sedimentatieplaten (diameter 90 mm) kve/4 uur (°)	Contactplaten (diameter 55 mm) kve/plaat
A	Geen groei		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) In deze bijlage wordt onder “kolonievormende eenheid” of “kve” verstaan: een enkele detecteerbare kolonie die afkomstig is van een of meer micro-organismen. Kolonievormende eenheden worden doorgaans uitgedrukt in kve per ml voor vloeibare monsters, kve per m³ voor luchtmonsters en kve per monster voor monsters die zijn verzameld op een vast medium, zoals sedimentatie- of contactplaten.

(°) Sedimentatieplaten moeten tijdens de volledige duur van de bewerkingen worden blootgesteld en zoals vereist na maximaal vier uur worden vervangen. De blootstellingstijd moet worden gebaseerd op terugvindingsonderzoek en mag niet zodanig lang zijn dat de gebruikte media uitdrogen.

Opmerking 1: Alle methoden die in de tabel voor een specifieke klasse worden vermeld, moeten worden gebruikt voor het kwalificeren van de ruimte van die specifieke klasse. Indien een van de in de tabel opgenomen methoden niet wordt toegepast of indien alternatieve methoden worden gebruikt, moet de gekozen aanpak naar behoren worden gemotiveerd.

Opmerking 2: In het gehele document worden grenswaarden toegepast waarvoor gebruik is gemaakt van telling van kve. Indien andere of nieuwe technologieën worden gebruikt die resultaten op een andere wijze weergeven dan uitgedrukt in kve, moet de fabrikant de toegepaste grenswaarden wetenschappelijk onderbouwen en, indien mogelijk, aan telling van kve correleren.

Opmerking 3: Voor de kwalificatie van de kleding van personeel gelden de in tabel 6 vermelde grenswaarden voor contactplaten en handschoenafdrukken.

Opmerking 4: Bemonsteringsmethoden mogen geen risico op verontreiniging van de vervaardigingshandelingen opleveren.

III.4.8. De herkwalificatie van cleanrooms en schone-luchtuitrusting moet periodiek volgens vastgestelde procedures worden uitgevoerd. De herkwalificatie moet ten minste het volgende omvatten:

- classificatie van de cleanroom (concentratie van het totaal aan deeltjes);
- test van integriteit van eindfilters;
- meting van het luchtstroomvolume;
- controle van het luchtdrukverschil tussen ruimten;
- test van de luchtstroomsnelheid: deze test is vereist voor afvulzones die zijn voorzien van een unidirectionele luchtstroom (bv. bij het afvullen van in de verpakking gesteriliseerde producten of voor achtergrondruimten naar klasse A en voor RABS). In het geval van klasse B-, C- en D-ruimten moet het testen van de luchtstroomsnelheid worden uitgevoerd aan de hand van een risicobeoordeling, die moet worden gedocumenteerd als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing. Ten slotte moet voor klassen met een niet-unidirectionele luchtstroom het testen van de luchtstroomsnelheid worden vervangen door een test ter bepaling van de terugvinding.

III.4.9. De maximale termijn voor herkwalificatie is zes maanden voor klasse A- en B-ruimten en twaalf maanden voor klasse C- en D-ruimten.

Bovendien moet een passende herkwalificatie die ten minste de hierboven vermelde tests omvat, worden uitgevoerd na voltooiing van een corrigerende maatregel die is genomen om een niet-conformiteit van de uitrusting of bedrijfsruimten te verhelpen, of, in voorkomend geval, na wijzigingen van de uitrusting, bedrijfsruimten of processen. Voorbeelden van wijzigingen waarvoor herkwalificatie is vereist, zijn onder meer de onderbreking van de luchtverplaatsing die de werking van de installatie beïnvloedt, een wijziging in het ontwerp van de cleanroom of van de operationele instellingen van het HVAC-systeem of onderhoudswerkzaamheden die de werking van de installatie beïnvloeden (bv. vervanging van eindfilters).

III.5. Desinfectie

- III.5.1. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de desinfectie van cleanrooms. Cleanrooms moeten met name grondig worden gereinigd en gedesinfecteerd volgens een vastgelegd programma. Er moeten verschillende soorten desinfecterende middelen worden gebruikt om ervoor te zorgen dat, als deze verschillende werkingsmechanismen hebben, het gecombineerde gebruik ervan doeltreffend is tegen bacteriën en schimmels. Desinfectie moet het periodiek gebruik van een sporendodend middel omvatten. Er moet regelmatig monitoring plaatsvinden om de doeltreffendheid van het desinfectieprogramma te beoordelen en veranderingen in de microbiota (bv. organismen die resistent zijn tegen de bij het huidige desinfectieprogramma gebruikte middelen) op te sporen.

Om te waarborgen dat desinfectie doeltreffend is, is het noodzakelijk om eerst te reinigen zodat verontreinigingen van het oppervlak worden verwijderd. Bovendien moet in sommige gevallen een reinigingsproces worden uitgevoerd om resten van desinfecterende middelen doeltreffend te verwijderen.

- III.5.2. Het desinfectieproces moet worden gevalideerd. De geschiktheid en doeltreffendheid van de desinfecterende middelen wat betreft de specifieke wijze van gebruik en de aard van het oppervlaktemateriaal of (mits onderbouwd) representatieve materiaal waarop zij worden toegepast, moet aan de hand van validatie-onderzoek worden aangetoond en de houdbaarheid tijdens gebruik van de bereide oplossingen moet met dat onderzoek worden ondersteund.
- III.5.3. Desinfecterende en reinigingsmiddelen die in klasse A- en B-ruimten worden gebruikt, moeten vóór gebruik steriel zijn. Desinfecterende middelen die in klasse C- en D-ruimten worden gebruikt, moeten mogelijk ook steriel zijn wanneer dit in het kader van de strategie voor verontreinigingsbeheersing nodig wordt geacht. Wanneer de fabrikant van het steriele product de desinfecterende en reinigingsmiddelen verdund/bereidt, moet dit op zodanige wijze gebeuren dat verontreiniging wordt voorkomen, en moet op verontreiniging met micro-organismen worden gemonitord. Verdunningen moeten in vooraf gereinigde (en indien van toepassing gesteriliseerde) recipiënten worden bewaard en mogen alleen gedurende de daarvoor vastgestelde periode worden opgeslagen. Als de desinfecterende en reinigingsmiddelen “kant-en-klaar” worden geleverd, kunnen de resultaten van analyse- of conformiteitscertificaten worden aanvaard, mits de leverancier aan de relevante kwalificatievereisten voldoet.
- III.5.4. Als fumigatie of dampdesinfectie (bv. met waterstofperoxide in dampfase) van cleanrooms en bijbehorende oppervlakken wordt toegepast, moet de doeltreffendheid van het fumigatiemiddel en van het gebruikte dispersiesysteem bekend en gevalideerd zijn.

AFDELING IV

UITRUSTING

- IV.1. Er moet een gedetailleerde schriftelijke beschrijving van de uitrusting (eventueel met proces- en instrumentatiediagrammen) beschikbaar zijn. Deze informatie moet deel uitmaken van het initiële kwalificatiepakket en moet actueel worden gehouden.
- IV.2. De vereisten voor het monitoren van uitrusting moeten worden vastgelegd als onderdeel van de kwalificatie. Alarmmeldingen van processen en uitrusting moeten worden bevestigd en op trends worden geëvalueerd. De frequentie waarmee alarmmeldingen worden beoordeeld, moet afhankelijk zijn van het kritieke karakter ervan (kritieke alarmmeldingen moeten onmiddellijk worden beoordeeld).
- IV.3. Voor zover mogelijk moeten uitrusting, montagestukken en voorzieningen zodanig worden ontworpen en geïnstalleerd dat bediening, onderhoud en reparaties buiten de cleanroom kunnen worden uitgevoerd. Als onderhoud in de cleanroom moet worden uitgevoerd en de vereiste normen voor reinheid en/of aseptische omstandigheden niet kunnen worden gehandhaafd, moeten voorzorgsmaatregelen worden overwogen, zoals het beperken van de toegang tot de werkruimte tot bevoegd personeel of het opstellen van duidelijk omschreven werkprotocollen en onderhoudsprocedures. Aanvullende reiniging, desinfectie en monitoring van de omgeving moeten eveneens worden overwogen. Als sterilisatie van uitrusting is vereist, moet dit, waar mogelijk, na volledige herassemblage worden uitgevoerd.
- IV.4. Het reinigingsproces moet worden gevalideerd om aan te tonen dat alle residuen of resten die de doeltreffendheid van het gebruikte desinfectiemiddel nadelig kunnen beïnvloeden, ermee kunnen worden verwijderd en om de verontreiniging van het product met chemische stoffen, micro-organismen of deeltjes tijdens het proces en vóór de desinfectie tot een minimum te beperken.

- IV.5. Voor aseptische processen moeten onderdelen met direct of indirect productcontact worden gesteriliseerd. Om aan deze vereiste te voldoen, zijn “onderdelen met direct productcontact” de onderdelen van de uitrusting waar het product doorheen gaat, zoals vulnaalden of -pompen, terwijl “onderdelen met indirect productcontact” de onderdelen van de uitrusting zijn die niet met het product in contact komen, maar wel met andere gesteriliseerde oppervlakken in contact kunnen komen, en die van kritiek belang zijn voor de algehele steriliteit van het product (bv. gesteriliseerde artikelen zoals kommen voor sluitingen en geleiders en gesteriliseerde componenten).
- IV.6. Alle uitrusting, zoals sterilisatie-uitrusting, luchtbehandelingssystemen (waaronder luchtfiltratie) en watersystemen, moet worden gekwalificeerd, gemonitord en volgens een onderhoudsschema worden onderhouden. Na afronding van het onderhoud moet de hernieuwde ingebruikname worden goedgekeurd.
- IV.7. Als er ongepland onderhoud moet worden gepleegd aan uitrusting die kritiek is voor de steriliteit van het product, moet een beoordeling van de mogelijke gevolgen voor de steriliteit van het product worden uitgevoerd en geregistreerd.
- IV.8. Een transportband mag niet door een scheidingswand tussen een klasse A of B-ruimte en een verwerkingsruimte met een lagere luchtzuiverheid lopen, tenzij de band zelf continu wordt gesteriliseerd (bv. in een sterilisatietunnel).
- IV.9. Deeltjestellers, met inbegrip van bemonsteringsbuizen, moeten worden gekwalificeerd. De door de fabrikant aanbevolen specificaties voor buisdiameter en buigradius moeten in acht worden genomen. De buislengte mag doorgaans niet meer dan 1 m zijn, tenzij dit onderbouwd is, en het aantal buigingen moet tot een minimum worden beperkt. Voor classificatiedoeleinden moeten draagbare deeltjestellers met korte monsterbuizen worden gebruikt. In systemen met een unidirectionele luchtstroom moeten isokinetische bemonsteringskoppen ⁽¹⁰⁾ worden gebruikt. Zij moeten op de juiste wijze worden gericht en zo dicht mogelijk bij het kritieke punt worden geplaatst om ervoor te zorgen dat de monsters representatief zijn.

AFDELING V

NUTSVOORZIENINGEN

V.1. Algemene voorschriften

- V.1.1. De aard en omvang van de controles die op systemen van nutsvoorzieningen worden toegepast, moeten in verhouding staan tot het risico voor de kwaliteit van het product dat met de nutsvoorziening verband houdt. Het effect van de nutsvoorziening op de kwaliteit van het product moet worden bepaald aan de hand van een risicobeoordeling, en het moet als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden gedocumenteerd.

Over het algemeen kan worden gesteld dat de volgende nutsvoorzieningen een hoger risico met zich meebrengen:

- nutsvoorzieningen die direct contact hebben met het product, bv. water voor wassen en spoelen, gassen en stoom voor sterilisatie;
- contactmaterialen die uiteindelijk deel zullen uitmaken van het product;
- contactoppervlakken die met het product in contact komen;
- nutsvoorzieningen die op andere wijze een direct effect op het product hebben.

- V.1.2. Nutsvoorzieningen moeten zodanig worden ontworpen, geïnstalleerd, gekwalificeerd, geëxploiteerd, onderhouden en gemonitord dat het systeem van nutsvoorzieningen naar behoren functioneert.

- V.1.3. De resultaten voor kritische parameters en kritieke kwaliteitskenmerken van nutsvoorzieningen die veel risico lopen, moeten regelmatig worden onderworpen aan een trendanalyse om te waarborgen dat de systeemcapaciteiten toereikend blijven.

⁽¹⁰⁾ In deze bijlage wordt onder “isokinetische bemonsteringskop” verstaan: een bemonsteringskop die zo is ontworpen dat de lucht zo min mogelijk wordt verstoord, zodat dezelfde deeltjes in het mondstuk terechtkomen als wanneer het mondstuk er niet zou zijn geweest (d.w.z. de bemonsteringsomstandigheid waarbij de gemiddelde snelheid van de lucht die de inlaat van de bemonsteringssonde binnenkomt, nagenoeg gelijk is ($\pm 20\%$) aan de gemiddelde snelheid van de luchtstroom op die plaats).

V.1.4. De registers van de installatie van het systeem van nutsvoorzieningen moeten gedurende de volledige levensduur van het systeem worden bewaard, met inbegrip van tekeningen en schematische diagrammen, bouwmaterialen en systeemspecificaties. Belangrijke informatie die moet worden bewaard, omvat:

- de stroomrichting, hellingen, diameter en lengte van pijpleidingen;
- bijzonderheden over tanks en vaten;
- ventielen, filters, afvoerpijpen en bemonsterings- en gebruikerspunten.

V.1.5. In cleanrooms mogen geen leidingen, buizen en andere nutsvoorzieningen aanwezig zijn. Indien dit echter onvermijdelijk is, moeten zij zodanig worden geïnstalleerd dat zij geen uitsparingen, niet-afgedichte openingen of moeilijk te reinigen oppervlakken vormen. Bovendien moeten de leidingen zodanig worden geïnstalleerd dat de buitenkant ervan kan worden gereinigd en gedesinfecteerd.

V.2. **Watersystemen** ⁽¹¹⁾

V.2.1. Waterbehandelingsinstallaties en -distributiesystemen moeten zodanig worden ontworpen, gebouwd, geïnstalleerd, in gebruik genomen, gekwalificeerd, gemonitord en onderhouden, dat verontreiniging met micro-organismen wordt voorkomen en een betrouwbare watervoorziening van passende kwaliteit wordt gewaarborgd. Er moeten met name maatregelen worden genomen om het risico van de aanwezigheid van deeltjes, verontreiniging met/proliferatie van micro-organismen en van endotoxinen/pyrogenen tot een minimum te beperken (bv. afschuining van leidingen om volledige afvoer te waarborgen en het vermijden van doodlopende leidingen ⁽¹²⁾). Wanneer in het systeem filters zijn opgenomen, moet bijzondere aandacht worden besteed aan de monitoring en het onderhoud ervan.

V.2.2. Watersystemen moeten worden gekwalificeerd en gevalideerd om het juiste niveau van fysische, chemische en microbiële controle in stand te houden, rekening houdend met het effect van seizoensgebonden schommelingen.

V.2.3. De waterstroming in de leidingen van waterdistributiesystemen moet turbulent blijven om het risico van adhesie van micro-organismen en de daaropvolgende vorming van een biofilm tot een minimum te beperken. De stroomsnelheid moet tijdens de kwalificatie worden vastgesteld en moet regelmatig worden gemonitord.

V.2.4. Water voor injecties moet worden geproduceerd uit water dat aan de tijdens het kwalificatieproces vastgestelde specificaties voldoet en moet zodanig worden opgeslagen en gedistribueerd dat het risico op groei van micro-organismen tot een minimum wordt beperkt (bv. door constante circulatie bij een temperatuur van meer dan 70 °C). Bovendien moet water voor injecties worden geproduceerd door destillatie of door een zuiveringsproces dat gelijkwaardig is aan destillatie, zoals omgekeerde osmose in combinatie met andere geschikte technieken zoals elektrodeïonisatie (EDI), ultrafiltratie of nanofiltratie.

V.2.5. Als opslagtanks voor water voor injecties zijn uitgerust met waterafstotende ontluchtingsfilters voor de retentie van bacteriën, mogen de filters geen bron van verontreiniging vormen en moet de integriteit van het filter vóór installatie en na gebruik worden getest. Er moeten controles worden ingevoerd om condensvorming op het filter te voorkomen (bv. door verhitting).

V.2.6. Om het risico op vorming van een biofilm zoveel mogelijk te beperken, moet sterilisatie, desinfectie of regeneratie van watersystemen worden uitgevoerd volgens een vooraf bepaald schema en ook als corrigerende maatregel wanneer resultaten buiten de grenswaarden of specificaties vallen. Wanneer chemische middelen worden gebruikt om een watersysteem te desinfecteren, moet daarna een gevalideerde spoel-/doorspoel-procedure worden uitgevoerd. Bovendien moet het water na desinfectie/regeneratie worden getest. De resultaten van chemische tests moeten worden gecontroleerd voordat het watersysteem weer in gebruik wordt genomen en er moet worden geverifieerd of de microbiologische en endotoxineresultaten binnen de specificaties vallen voordat partijen die met water uit het systeem zijn geproduceerd, voor certificering/vrijgave in aanmerking komen.

⁽¹¹⁾ In deze bijlage wordt onder "watersysteem" verstaan: een systeem voor de productie, opslag en distributie van water, dat doorgaans voldoet aan een specifieke farmacopee-kwaliteit (bv. gezuiverd water en water voor injecties).

⁽¹²⁾ In deze bijlage wordt onder "doodlopende leiding" verstaan: een leiding waarin geen sprake is van circulatie (en waarin vloeistof stil kan blijven staan) met een lengte die groter is dan driemaal de binnendiameter van de leiding.

- V.2.7. Er moet regelmatige chemische en microbiële monitoring van de watersystemen op chemische stoffen en micro-organismen plaatsvinden om te waarborgen dat het water nog steeds aan de vereisten van het compendium voldoet. Alarmniveaus moeten op basis van de initiële kwalificatiegegevens worden vastgesteld en vervolgens periodiek worden geëvalueerd op basis van gegevens die tijdens latere herkwalificaties, routinematige monitoring en onderzoeken zijn verkregen. De gegevens van de voortdurende monitoring moeten worden geëvalueerd om eventuele ongunstige trends in de prestaties van het systeem op te sporen. Bemonsteringsprogramma's moeten gebaseerd zijn op de kwalificatiegegevens en bij de ontwikkeling en opzet ervan moet rekening worden gehouden met de mogelijk ongunstigste bemonsteringspunten, zodat ervoor wordt gezorgd dat elke dag ten minste één representatief monster van voor productieprocessen gebruikt water wordt genomen, en met alle andere aanvullende vereisten die overeenkomstig de strategie voor verontreinigingsbeheersing nodig kunnen zijn. Om te waarborgen dat er regelmatig representatieve watermonsters voor analyse worden genomen, moeten in bemonsteringsprogramma's alle afvoerpunten en plaatsen van gebruik met een bepaald interval worden bemonsterd.
- V.2.8. Overschrijdingen van het alarmniveau moeten worden gedocumenteerd en geëvalueerd, en er moet een onderzoek worden uitgevoerd om vast te stellen of het om een eenmalige (geïsoleerde) gebeurtenis gaat of dat de resultaten op een ongunstige trend of op een verslechtering van het systeem wijzen. Elke overschrijding van een actiegrenswaarde moet worden onderzocht om de waarschijnlijke onderliggende oorzaken en eventuele gevolgen voor de productkwaliteit en productieprocessen vast te stellen.
- V.2.9. In de systemen voor water voor injecties moeten systemen voor continue monitoring worden opgenomen zoals totaal organisch koolstof (TOC) en geleidingsvermogen, aangezien daarmee een betere indicatie van de prestaties van het totale systeem kan worden verkregen dan met afzonderlijke bemonstering. De plaatsing van de sensoren moet aan de hand van een risico-inschatting worden bepaald.
- V.2.10. Het water dat bij productie wordt gebruikt, moet aan de huidige monografie van de desbetreffende farmacopee voldoen.
- V.3. **Stoom gebruikt als middel voor directe sterilisatie**
- V.3.1. Water voor gebruik in een zuivere-stoomgenerator (schone stoom) moet op passende wijze worden gezuiverd. Zuivere-stoomgeneratoren moeten zodanig worden ontworpen, gekwalificeerd en gebruikt dat de kwaliteit van de geproduceerde stoom aan de vastgestelde chemische en endotoxineniveaus voldoet.
- V.3.2. Stoom die als middel voor directe sterilisatie wordt gebruikt, moet van geschikte kwaliteit zijn en mag geen additieven bevatten in een hoeveelheid die verontreiniging van het product of de uitrusting kan veroorzaken. In het geval van generatoren die zuivere stoom leveren voor de directe sterilisatie van materialen of oppervlakken die met producten in contact komen (bv. ladingen in een autoclaaf van poreuze duurzame goederen), moet het stoomcondensaat aan de vereisten van de huidige monografie voor water voor injectie van de desbetreffende farmacopee voldoen (het testen op micro-organismen is niet verplicht voor stoomcondensaat). Er moet tevens een geschikt bemonsteringsschema worden ingevoerd om ervoor te zorgen dat er regelmatig representatieve zuivere stoom voor analyse wordt verkregen. Andere aspecten van de kwaliteit van de voor sterilisatie gebruikte zuivere stoom moeten periodiek worden beoordeeld aan de hand van gevalideerde parameters, waaronder — tenzij anders gemotiveerd — niet-condenseerbare gassen, droogtegraad (droogtefractie) en de mate waarin de stoom boven het kookpunt van water is verhit (superheat).
- V.4. **Gassen en vacuümsystemen**
- V.4.1. Gassen die in direct contact komen met het product of de oppervlakken van de primaire recipiënt, moeten in chemisch, deeltjes- en microbiel opzicht van geschikte kwaliteit zijn. Alle relevante parameters, met inbegrip van het olie- en watergehalte, moeten worden gespecificeerd, rekening houdend met het gebruik en het type gas, het ontwerp van het gasgeneratiesysteem en, in voorkomend geval, in overeenstemming zijn met de huidige monografie van de desbetreffende farmacopee of de productkwaliteitsvereisten.

- V.4.2. Gassen die bij aseptische processen worden gebruikt, moeten op het gebruikspunt door een filter van sterilisatiekwaliteit ⁽¹³⁾ (met een nominale poriëngrootte van maximaal 0,22 µm) worden gefilterd. Als het filter op partijbasis (bv. voor filtratie van gas dat wordt gebruikt voor het afdekken van aseptisch afgevulde producten) of als ontluchtingsfilter voor productvaten wordt gebruikt, moeten de resultaten van de integriteitstest als onderdeel van het proces voor de certificering/vrijgave van partijen worden beoordeeld. Alle transportleidingen of -buizen die zich voorbij het laatste filter van sterilisatiekwaliteit bevinden, moeten worden gesteriliseerd. Wanneer bij het proces gassen worden gebruikt, moet het gas op het gebruikspunt periodiek op micro-organismen worden gemonitord.
- V.4.3. Als terugstroming uit systemen die voor vacuüm of over- of onderdruk zorgen, een potentieel risico voor het product vormt, moeten er mechanismen worden ingevoerd om terugstroming te voorkomen wanneer het systeem dat voor vacuüm of over- of onderdruk zorgt, wordt uitgeschakeld.
- V.5. **Verwarmings-, koelings- en hydraulische systemen**
- V.5.1. Belangrijke uitrustingsonderdelen van hydraulische, verwarmings- en koelsystemen moeten, waar mogelijk, buiten de afvulruimte worden geplaatst. Er moeten passende maatregelen worden genomen om gemorste systeemvloeistoffen of kruisverontreiniging met die vloeistoffen in te sluiten.
- V.5.2. Er moeten passende systemen worden opgezet voor het detecteren van eventuele lekken uit deze systemen die een risico voor het product kunnen vormen (bv. een lekkagedetectiesysteem).

AFDELING VI

PERSONEEL

- VI.1. De fabrikant moet ervoor zorgen dat er voldoende personeel aanwezig is dat over de nodige kwalificaties, opleiding en ervaring beschikt voor het vervaardigen en testen van steriele producten en voor alle specifieke technieken die bij de vervaardigingshandelingen van de locatie worden gebruikt.
- VI.2. In cleanrooms mag slechts het minimaal vereiste aantal personeelsleden aanwezig zijn. Het maximale aantal operators in cleanrooms moet worden vastgesteld en gedocumenteerd. Tijdens handelingen zoals initiële kwalificatie en simulatie van een aseptisch proces moet het maximale aantal operators dat in de cleanroom aanwezig mag zijn, zorgvuldig worden overwogen om de steriliteitsgarantie niet in gevaar te brengen.
- VI.3. Alle personeelsleden, met inbegrip van degenen die reinigings-, onderhouds- en monitoringwerkzaamheden uitvoeren en degenen die toegang hebben tot cleanrooms, moeten regelmatig worden opgeleid in aspecten die relevant zijn voor de vervaardiging van steriele producten of voor aseptische vervaardiging; bij dergelijke opleidingen wordt onder meer aandacht besteed aan het aantrekken van beschermende kleding, de basisbeginselen van microbiologie en hygiëne, en met name aan cleanroompraktijken, verontreinigingsbeheersing, aseptische technieken en de bescherming van steriele producten (voor operators die cleanrooms van klasse B betreden en/of interventies verrichten in klasse A) en aan de mogelijke gevolgen voor de behandelde dieren indien het product niet steriel is/niet aan de vereiste kwaliteitsspecificaties voldoet. Het opleidingsniveau moet worden gebaseerd op het kritieke karakter van de functie en de ruimte waarin het personeel werkzaam is.
- VI.4. Personeel dat toegang heeft tot klasse A- en klasse-B-ruimten, moet worden opgeleid in het aseptisch aantrekken van beschermende kleding en gedrag gericht op het handhaven van aseptische omstandigheden. De naleving van de procedures voor het aseptisch aantrekken van beschermende kleding moet worden gecontroleerd door middel van een beoordeling voordat de werkzaamheden worden aangevat en moet periodiek (ten minste eenmaal per jaar) opnieuw worden beoordeeld. Het beoordelingsproces moet zowel een visuele als een microbiële beoordeling omvatten (met behulp van monitoringspunten zoals gehandschoende vingers, onderarmen, borst en kap (gezichtsmasker/voorhoofd)).

⁽¹³⁾ In deze bijlage wordt onder "filter van sterilisatiekwaliteit" verstaan: een filter dat, wanneer het op passende wijze is gevalideerd, een omschreven microbiel probleem uit een vloeistof of gas kan verwijderen, waardoor een steriel effluent wordt geproduceerd. Doorgaans hebben dergelijke filters een poriëngrootte van 0,22 µm of minder.

- VI.5. Toegang zonder toezicht tot de klasse A- en klasse B-ruimten waar aseptische bewerkingen worden of zullen worden uitgevoerd, is voorbehouden aan personeel dat over de juiste kwalificaties beschikt, dat de beoordeling van het aantrekken van beschermende kleding met goed gevolg heeft doorlopen en dat aan een succesvolle simulatie van een aseptisch proces heeft deelgenomen.

Niet-gekwalificeerd personeel mag tijdens bedrijf geen toegang tot cleanrooms van klasse A of B krijgen. Indien dat in uitzonderlijke gevallen wel noodzakelijk is, moet de fabrikant schriftelijke procedures vaststellen waarin wordt beschreven hoe niet-gekwalificeerd personeel toegang kan krijgen tot klasse A- en klasse B-ruimten. Een bevoegd personeelslid van de fabrikant moet tijdens de werkzaamheden toezicht houden op niet-gekwalificeerde personeelsleden en de invloed van deze werkzaamheden op de reinheid van de ruimte beoordelen. De toegang van deze personen moet worden beoordeeld en geregistreerd.

- VI.6. Er moet een procedure worden ingevoerd voor de diskwalificatie van personeel op basis van aspecten van voortdurende beoordeling en/of vaststelling van een ongunstige trend in het monitoringprogramma voor het personeel en/of na betrokkenheid bij een mislukte simulatie van een aseptisch proces. Na diskwalificatie moeten heropleiding en herkwalificatie worden voltooid voordat de operator weer bij aseptische werkzaamheden mag worden betrokken. Voor operators die cleanrooms van klasse B betreden of interventies in een klasse A-ruimte verrichten, wordt geadviseerd dat de herkwalificatie deelname aan een succesvolle simulatie van een aseptisch proces omvat.

- VI.7. Hoge normen op het gebied van persoonlijke hygiëne en netheid zijn essentieel. Wanneer een gezondheidsprobleem waardoor een onnodig microbiologisch gevaar kan worden geïntroduceerd, door personeelsleden bij wie dat relevant is, wordt gemeld, of wanneer een dergelijk gezondheidsprobleem op een andere manier aan het licht komt, wordt die personeelsleden de toegang tot de cleanroom ontzegd. Gezondheidsproblemen van personeel en maatregelen die moeten worden genomen met betrekking tot personeel dat een onnodig microbiologisch gevaar kan introduceren, moeten in relevante procedures worden vastgelegd.

- VI.8. Personeel dat betrokken is bij het hanteren/de verwerking van materialen van menselijke/dierlijke oorsprong of van culturen van micro-organismen, anders dan die welke in het huidige productieproces worden gebruikt, of bij andere handelingen die een negatieve invloed kunnen hebben op de kwaliteit (bv. verontreiniging met micro-organismen), mag de schone ruimten niet betreden, tenzij duidelijk omschreven en doeltreffende decontaminatie- en toegangsprocedures zijn gevolgd en gedocumenteerd.

- VI.9. Polshorloges, make-up, sieraden, andere persoonlijke artikelen zoals mobiele telefoons en andere niet-essentiële artikelen zijn niet toegestaan in schone ruimten. Elektronische apparaten die in cleanrooms worden gebruikt, zoals mobiele telefoons en tablets, en die door de fabrikant uitsluitend voor gebruik in cleanrooms worden geleverd, kunnen worden toegestaan indien zij zodanig zijn ontworpen dat zij kunnen worden gereinigd en gedesinfecteerd op een wijze die in overeenstemming is met de klasse van de ruimte waarin zij worden gebruikt. Het gebruik en de desinfectie van dergelijke uitrusting moeten in de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden opgenomen.

- VI.10. Het aantrekken van cleanroomkleding en het wassen van de handen moet geschieden in overeenstemming met schriftelijke procedures die zijn opgesteld om de verontreiniging van cleanroomkleding en/of de overdracht van contaminanten naar de schone ruimten tot een minimum te beperken.

- VI.11. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. Deze kleding moet zodanig worden gedragen dat het product tegen verontreiniging wordt beschermd. Wanneer de vereiste soort kleding de operator tegen het product moet beschermen, moet er ook voor worden gezorgd dat de bescherming van het product tegen verontreiniging niet in het gedrang komt.

Kleding moet onmiddellijk voor en na het aantrekken visueel op reinheid en integriteit worden gecontroleerd. De integriteit van de beschermende kleding moet ook bij het verlaten van de ruimte worden gecontroleerd. Voordat gesteriliseerde kleding en oogbescherming worden gebruikt, moet worden gecontroleerd of deze een sterilisatieproces hebben doorlopen, of de gespecificeerde duur van de steriliteitsgarantie (bewaartijd) niet is overschreden en of er niet met de verpakking is geknoeid. Herbruikbare kleding (waaronder oogbescherming) moet worden vervangen indien er schade wordt vastgesteld, of met een vastgestelde frequentie die tijdens kwalificatie-onderzoek wordt bepaald. Bij de kwalificatie van kleding moet rekening worden gehouden met alle noodzakelijke testvereisten voor de kleding, met inbegrip van schade aan de kleding die niet alleen door visuele inspectie kan worden vastgesteld.

VI.12. Hieronder volgt een beschrijving van de kleding die doorgaans vereist is voor elke reinheidsklasse:

- a) klasse B (met inbegrip van toegang tot/interventies in klasse A):
- vóór het aantrekken van de beschermende kleding moet kleding worden gedragen die speciaal bestemd is voor gebruik onder een gesteriliseerd pak;
 - tijdens het aantrekken van de gesteriliseerde kleding moeten op passende wijze gesteriliseerde, poedervrije rubberen of plastic handschoenen worden gedragen;
 - steriele hoofdbedekking moet al het haar (ook gezichtshaar) bedekken en, indien deze niet aan de rest van de beschermende kleding is bevestigd, in de hals van het steriele pak worden gestopt;
 - om de gehele gezichtshuid te bedekken en te omsluiten en het verspreiden van druppels en deeltjes te voorkomen, moet een steriel mondmasker en steriele oogbescherming (bv. een beschermende bril) worden gedragen;
 - geschikt gesteriliseerd schoeisel (bv. overlaarzen) moet worden gedragen;
 - broekspijpen moeten in het schoeisel worden gestopt en mouwen moeten in een tweede paar steriele handschoenen worden gestopt dat over het paar handschoenen wordt aangetrokken dat tijdens het aantrekken van de jas wordt gedragen;
 - de beschermende kleding moet waarborgen dat er zo min mogelijk vezels of deeltjes vrijkomen en dat deeltjes die door het lichaam worden afgegeven, worden tegengehouden. Tijdens de kwalificatie van de kleding moet worden beoordeeld wat de efficiëntie van de kleding is ten aanzien van het loskomen en tegenhouden van deeltjes;
 - kleding moet zodanig worden verpakt en gevouwen dat operators de kleding kunnen aantrekken zonder de buitenkant van de kleding aan te raken en zonder dat de kleding de vloer raakt;
- b) klasse C:
- haar, baarden en snorren moeten bedekt zijn;
 - er moet een een- of tweedelig broekpak waarvan de mouwen bij de polsen nauw aansluiten, met een hoge kraag en goed gedesinfecteerde schoenen of overschoenen worden gedragen; hiermee moet het loskomen van vezels en deeltjes tot een minimum worden beperkt;
 - in klasse C-ruimten kan aanvullende beschermende kleding, met inbegrip van handschoenen en een mondkapje, vereist zijn bij het uitvoeren van handelingen die een risico op verontreiniging met zich meebrengen;
- c) klasse D:
- haar, baarden en snorren moeten bedekt zijn;
 - er moet een algemeen beschermend pak en goed gedesinfecteerde schoenen of overschoenen worden gedragen;
 - er moeten passende maatregelen worden genomen om te voorkomen dat contaminanten van buitenaf de schone ruimte binnendringt;
 - in klasse D-ruimten kan aanvullende beschermende kleding, met inbegrip van handschoenen en een mondkapje, vereist zijn bij het uitvoeren van handelingen die een risico op verontreiniging met zich meebrengen.

VI.13. Het aantrekken van cleanroomkleding moet plaatsvinden in een kleedkamer van een passende reinheidsklasse, zodat de reinheid van de kleding wordt gewaarborgd. Buitenkleding, met inbegrip van sokken (en met uitzondering van ondergoed), mag niet worden meegenomen naar kleedkamers die rechtstreeks toegang geven tot klasse B- en C-ruimten. Bovendien moet bij toegang tot de kleedkamers voor klasse B- en C-ruimten een een- of tweedelig broekpak dat de armen en benen volledig bedekt, en werksokken die de voeten bedekken, worden gedragen. Werkpakken en -sokken mogen geen risico op verontreiniging van de kleedkamer of de processen opleveren.

- VI.14. Elke operator die een klasse B- of klasse A-ruimte betreedt, moet bij elke binnenkomst schone, gesteriliseerde beschermende kleding (waaronder oogbescherming en maskers) van de juiste maat aantrekken. De maximale periode waarin de gesteriliseerde kleding tijdens een dienst mag worden gedragen voordat deze moet worden vervangen, moet in de kwalificatie van de kleding worden vastgelegd.
- VI.15. Handschoenen moeten tijdens de bewerkingen regelmatig worden gedesinfecteerd. Kleding en handschoenen moeten onmiddellijk worden vervangen als zij beschadigd raken en een risico op verontreiniging van het product opleveren.
- VI.16. Herbruikbare kleding voor schone ruimten moet worden gereinigd in een afdoende van de productiehandelingen afgescheiden wasserij, met behulp van een gekwalificeerd proces waarmee wordt gewaarborgd dat de kleding bij het herhaaldelijk wassen niet wordt beschadigd of met vezels of deeltjes wordt verontreinigd. Door het gebruik van de wasvoorzieningen mag geen risico op verontreiniging of kruisverontreiniging ontstaan. Na het wassen en vóór het verpakken van de kleding moet deze visueel worden gecontroleerd op beschadigingen en visuele reinheid. In het kwalificatieprogramma voor kleding moeten procedures voor het beheer van kleding worden vastgelegd, met inbegrip van een maximumaantal was- en sterilisatiecycli.
- VI.17. Handelingen in schone ruimten die niet essentieel zijn voor de productieprocessen moeten tot een minimum worden beperkt, met name wanneer in die schone ruimten aseptische bewerkingen gaande zijn. Om overmatig loskomen van deeltjes en organismen te voorkomen, moet het personeel zich langzaam, gecontroleerd en methodisch bewegen. Operators die aseptische bewerkingen uitvoeren, moeten op elk moment aseptische technieken toepassen om te voorkomen dat er veranderingen in de luchtstroom optreden, waardoor lucht van mindere kwaliteit de kritische zone binnen zou kunnen stromen. Bovendien moeten bewegingen in de buurt van de kritische zone worden beperkt en moet worden voorkomen dat het traject van de unidirectionele (eerste lucht) luchtstroom wordt belemmerd.

AFDELING VII

PRODUCTIE EN SPECIFIEKE TECHNOLOGIEËN

- VII.1. **Producten die een eindsterilisatie hebben ondergaan** ⁽¹⁴⁾
- VII.1.1. De bereiding van componenten en materialen moet plaatsvinden in een cleanroom van ten minste klasse D om het risico op verontreiniging met micro-organismen, endotoxinen/pyrogenen en met deeltjes te beperken, zodat het product geschikt is voor sterilisatie. Wanneer het product echter een hoog of ongewoon risico op verontreiniging met micro-organismen loopt (bv. het product bevordert actief de groei van micro-organismen, het product moet gedurende lange tijd worden bewaard voordat het wordt afgevuld of het product wordt niet hoofdzakelijk in gesloten vaten verwerkt), dan moet de bereiding plaatsvinden in een omgeving van ten minste klasse C. Ook de bereiding van zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet in een omgeving van ten minste klasse C plaatsvinden, voordat de eindsterilisatie wordt uitgevoerd.
- In uitzonderlijke gevallen, bv. wanneer het productieproces gepaard gaat met het ontstaan van poeder/stof wat niet met redelijke middelen kan worden voorkomen, kan de bereiding van producten die een eindsterilisatie moeten ondergaan, in een klasse D-omgeving plaatsvinden, in afwijking van de hierboven voorziene klasse C-omgeving. Om in dit uitzonderlijke geval klasse D te kunnen toepassen, moet de fabrikant een risicobeoordeling uitvoeren en passende maatregelen nemen om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van het product niet negatief wordt beïnvloed. Dit moet worden gedocumenteerd als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- VII.1.2. Primaire recipiënten en componenten moeten worden gereinigd waarbij gevalideerde processen worden aangewend om ervoor te zorgen dat verontreiniging met deeltjes, endotoxinen/pyrogenen en bioburden op passende wijze onder controle wordt gehouden.

⁽¹⁴⁾ In deze bijlage wordt onder "eindsterilisatie" verstaan: het toepassen van een dodelijk steriliserend agens of dodelijke steriliserende omstandigheden op een product in de definitieve recipiënt om een vooraf bepaald niveau van steriliteitsgarantie van 10^{-6} of lager (bv. de theoretische waarschijnlijkheid dat er één levensvatbaar micro-organisme op of in een gesteriliseerde eenheid aanwezig is, is gelijk aan of kleiner dan 1×10^{-6}) te bereiken.

- VII.1.3. Het afvullen van producten voorafgaand aan eindsterilisatie moet plaatsvinden in een omgeving van ten minste klasse C. Als het product een ongebruikelijk risico loopt op verontreiniging vanuit de omgeving (bv. omdat het afvullen traag verloopt, de recipiënten een brede hals hebben of noodzakelijkerwijs langer dan enkele seconden blootgesteld zijn voordat zij worden gesloten), moet het product in een klasse A-ruimte met ten minste een achtergrondruimte van klasse C worden afgevuld, tenzij aanvullende maatregelen worden genomen om te waarborgen dat de kwaliteit van het product niet nadelig wordt beïnvloed, in welk geval het afvullen moet plaatsvinden in een omgeving van ten minste klasse D.
- VII.1.4. Om de hoeveelheid bioburden en het aantal deeltjes te verminderen voordat het product in de definitieve recipiënt wordt afgevuld, moet het verwerken van de bulkoplossing, indien mogelijk, een filtratiestap met een filter voor retentie van micro-organismen omvatten en vaststelling van een maximale tijd tussen bereiden en afvullen.
- VII.1.5. Voorbeelden van bewerkingen die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd, zijn opgenomen in tabel 3.

Tabel 3

Voorbeelden van bewerkingen en van klassen voor bereidings- en verwerkingshandelingen bij eindsterilisatie

Klasse A	Afvullen van producten wanneer er sprake is van een ongebruikelijke/hoge kans op verontreiniging met micro-organismen, tenzij een lagere klasse kan worden onderbouwd overeenkomstig afdeling VII.1.3.
Klasse C	Bereiden van oplossingen wanneer er sprake is van een ongebruikelijke/hoge kans op verontreiniging met micro-organismen, tenzij klasse D kan worden onderbouwd overeenkomstig de tweede alinea van afdeling VII.1.1. Afvullen van producten (anders dan wanneer klasse A vereist is), tenzij klasse D kan worden onderbouwd overeenkomstig afdeling VII.1.3.
Klasse D	Bereiden van oplossingen en componenten voor aansluitende afvulling.

VII.2. Aseptische bereiding en verwerking

- VII.2.1. Het aseptische proces moet als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden gedocumenteerd. Met name moeten de risico's in verband met het aseptische proces en alle daarmee samenhangende voorschriften worden geïdentificeerd en beoordeeld en moeten passende beheersmaatregelen worden vastgesteld, waaronder de aanvaardingscriteria voor deze beheersmaatregelen, de voorschriften voor de monitoring en de evaluatie van de doeltreffendheid ervan. De methoden en procedures om deze risico's te beheersen moeten duidelijk worden beschreven en uitgevoerd. Aanvaarde restrycties moeten formeel worden gedocumenteerd.
- VII.2.2. Voorzorgsmaatregelen om verontreiniging met micro-organismen, endotoxinen/pyrogenen en deeltjes op de locatie zoveel mogelijk te beperken, moeten in de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden beschreven en moeten tijdens de voorbereiding van de aseptische omgeving, tijdens alle verwerkingsfasen (waaronder de fasen voor en na de sterilisatie van het bulkproduct) en totdat het product in de definitieve recipiënt is afgesloten, worden toegepast. De aanwezigheid van materialen die deeltjes en vezels kunnen genereren, moet in cleanrooms tot een minimum worden beperkt.
- VII.2.3. Waar mogelijk moet uitrusting zoals RABS, isolatoren of andere systemen worden gebruikt om de noodzaak van kritieke interventies⁽¹⁵⁾ in een klasse A-ruimte te verminderen en het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken. Om directe menselijke kritieke interventies te elimineren, kunnen daarnaast robotica en automatisering van processen worden overwogen (bv. tunnel met droge hitte, automatisch inladen van de vriesdroger, in-situ-sterilisatie).
- VII.2.4. Voorbeelden van bewerkingen die in de verschillende omgevingsklassen moeten worden uitgevoerd, zijn opgenomen in tabel 4.

⁽¹⁵⁾ In deze bijlage wordt onder "kritieke interventie" verstaan: een interventie in de kritische zone.

Tabel 4

Voorbeelden van bewerkingen en van klassen voor aseptische bereiding en verwerking

Klasse A	— Aseptische assemblage van afvuluitrusting. — Onder aseptische omstandigheden tot stand gebrachte aansluitingen (waarbij het gesteriliseerde productcontactoppervlak is blootgesteld) na het eindfilter van sterilisatiekwaliteit. Deze aansluitingen moeten waar mogelijk met in-situ-stoom worden gesteriliseerd. — Aseptisch samenstellen en mengen. — Bijvullen van steriele bulkproducten, recipiënten en sluitingen. — Verwijderen en afkoelen van onbeschermde (bv. onverpakte) artikelen uit sterilisatoren. — Klaarzetten en transporteren van steriele componenten van primaire verpakkingen in de aseptische afvullijn terwijl deze niet zijn verpakt. — Aseptisch afvullen en afsluiten van recipiënten zoals ampullen, afsluiten van flacons, overbrengen van open of gedeeltelijk afgesloten flacons. — Inladen van een vriesdroger.
Klasse B	— Achtergrondondersteuning voor klasse A (wanneer niet in een isolator). — Transporteren of klaarzetten van uitrusting, componenten en hulpstukken voor introductie in klasse A, terwijl deze worden beschermd tegen de omgeving.
Klasse C	— Bereiden van te filteren oplossingen, met inbegrip van bemonstering en verstrekking.
Klasse D	— Reinigen van uitrusting. — Hanteren van componenten, uitrusting en accessoires na reiniging. — Assembleren onder HEPA-gefilterde luchtstroom van gereinigde componenten, uitrusting en accessoires voorafgaand aan sterilisatie. — Assembleren van gesloten en gesteriliseerde systemen voor eenmalig gebruik met behulp van intrinsiek steriele aansluitingshulpmiddelen ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ In deze bijlage wordt onder "intrinsiek steriele aansluitingssystemen" verstaan: een steriel aansluitingssysteem waarmee het risico op verontreiniging tijdens het aansluitingsproces wordt verminderd; dit kan mechanische afsluiting of afsluiting door samensmelten (fusion sealing) betreffen.

VII.2.5. Voor producten waarvan de definitieve formulering niet kan worden gefilterd, moeten de volgende maatregelen als passend worden beschouwd:

- alle uitrusting die met producten en componenten in contact komt, moet vóór gebruik worden gesteriliseerd;
- alle grondstoffen of tussenproducten moeten worden gesteriliseerd en onder aseptische omstandigheden worden toegevoegd;
- bulkoplossingen of tussenproducten moeten worden gesteriliseerd.

VII.2.6. Het uitpakken, assembleren en voorbereiden van gesteriliseerde uitrusting, componenten en hulpstukken met direct of indirect productcontact, moet als een aseptisch proces worden beschouwd en in een klasse A-ruimte met een klasse B-achtergrond worden uitgevoerd. Het opzetten van de afvullijn en het afvullen van het product moeten als een aseptisch proces worden beschouwd en in een klasse A-ruimte met een klasse B-achtergrond worden uitgevoerd. Als een isolator wordt gebruikt, moet de achtergrondruimte voldoen aan afdeling III.3.3 van deze bijlage.

VII.2.7. Ook de bereiding en het afvullen van producten zoals zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet worden uitgevoerd in een klasse A-ruimte met een klasse B-achtergrond wanneer het product en de componenten worden blootgesteld aan de omgeving en het product vervolgens niet (met een filter van sterilisatiekwaliteit) wordt gefilterd of een eindsterilisatie ondergaat. Wanneer een isolator of RABS wordt gebruikt, moet de achtergrondruimte voldoen aan afdeling III.3.3 van deze bijlage.

- VII.2.8. Het tot stand brengen van aseptische aansluitingen moet in een klasse A-ruimte met een klasse B-achtergrond worden uitgevoerd, tenzij de aansluitingen vervolgens in situ worden gesteriliseerd of tot stand worden gebracht met behulp van intrinsiek steriele aansluitingshulpmiddelen waarmee elke mogelijke verontreiniging vanuit de directe omgeving tot een minimum wordt beperkt. Intrinsiek steriele aansluitingssystemen moeten zodanig worden ontworpen dat het risico op verontreiniging wordt beperkt. Als een isolator wordt gebruikt, moet de achtergrondruimte voldoen aan afdeling III.3.3 van deze bijlage.

Aseptische aansluitingen moeten op passende wijze worden beoordeeld en hun doeltreffendheid moet worden gecontroleerd.

- VII.2.9. Aseptische manipulaties (met inbegrip van niet-intrinsiek steriele aansluitingshulpmiddelen) moeten tot een minimum worden beperkt door gebruik te maken van technische ontwerp oplossingen, zoals vooraf geassembleerde en gesteriliseerde uitrusting. Waar mogelijk moeten leidingen en uitrusting die in contact komen met producten vooraf worden geassembleerd en in situ worden gesteriliseerd.

- VII.2.10. Er moet een lijst worden opgesteld van toegestane en gekwalificeerde interventies, zowel inherente⁽¹⁶⁾ als corrigerende, die tijdens de productie kunnen plaatsvinden. De aard van de inherente en corrigerende interventies en de wijze waarop deze worden uitgevoerd, moeten eerst worden geëvalueerd overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer en de resultaten van de simulatie van een aseptisch proces, en moeten actueel worden gehouden.

Interventies moeten zorgvuldig worden ontworpen om ervoor te zorgen dat het risico op verontreiniging van de omgeving, het proces en het product op doeltreffende wijze tot een minimum wordt beperkt, waarbij rekening wordt gehouden met eventuele gevolgen voor luchtstromen en kritieke oppervlakken⁽¹⁷⁾ en producten. Waar mogelijk moeten technische oplossingen worden toegepast om tussenkomst door operators tijdens de interventie tot een minimum te beperken. Er moet op elk moment een aseptische techniek worden toegepast, met inbegrip van het gebruik van steriele instrumenten voor manipulaties.

Niet-toegestane/niet-gekwalificeerde interventies mogen alleen in uitzonderlijke omstandigheden en met toestemming van de kwaliteitsafdeling worden uitgevoerd, waarbij de risico's van de interventie naar behoren in aanmerking worden genomen. Bovendien moeten de bijzonderheden van de uitgevoerde interventie worden geregistreerd, door de kwaliteitsafdeling grondig worden beoordeeld en bij vrijgave van partijen terdege in aanmerking worden genomen.

- VII.2.11. Interventies en onderbrekingen moeten in de geregistreerde gegevens van de partij worden geregistreerd. Elke onderbreking van of interventie bij een productielijn moet voldoende worden gedocumenteerd in geregistreerde gegevens van de partij, met vermelding van het tijdstip, de duur van de gebeurtenis en de betrokken operators.

- VII.2.12. De duur van elk aspect van de aseptische bereiding en verwerking moet zoveel mogelijk worden ingekort en er moeten gevalideerde maximumtijden worden vastgesteld, waaronder:

- de wachttijd tussen het reinigen, drogen en steriliseren van uitrusting, componenten en recipiënten;
- de wachttijd vóór gebruik en tijdens het afvullen/assembleren van de gesteriliseerde uitrusting, componenten en recipiënten;
- de wachttijd voordat een gedecontamineerde omgeving, zoals het RABS of de isolator, in gebruik mag worden genomen;
- de tijd tussen het begin van de bereiding van een product en de sterilisatie of filtratie ervan door een filter voor retentie van micro-organismen (indien van toepassing), tot het einde van het aseptische afvulproces. Voor elk product moet een maximale toegestane tijd worden vastgesteld, rekening houdend met de samenstelling en de wijze van opslag;
- de wachttijd voordat het gesteriliseerde product wordt afgevuld;
- de aseptische verwerkingstijd, en
- de afvultijd.

⁽¹⁶⁾ In deze bijlage wordt onder "inherente interventies" verstaan: interventies die een integraal onderdeel vormen van het aseptische proces en die vereist zijn voor het opstellen, de routinematige bewerking of monitoring (bv. aseptische assemblage, het bijvullen van recipiënten, bemonstering van de omgeving) en die zijn vastgelegd in relevante standaardbedrijfsprocedures/-werkinstructies.

⁽¹⁷⁾ In deze bijlage wordt onder "kritiek oppervlak" verstaan: een oppervlak dat rechtstreeks in contact kan komen met een product of de recipiënt of sluiting ervan, of dat op een andere wijze rechtstreeks van invloed is op de steriliteit/afwezigheid van verontreiniging daarvan.

- VII.2.13. Aseptische bewerkingen (met inbegrip van de simulatie van een aseptisch proces) moeten regelmatig worden gemonitord door personeel met specifieke deskundigheid op het gebied van aseptische verwerking, teneinde de correcte uitvoering van de bewerkingen, met inbegrip van het gedrag van de operator in de cleanroom, te controleren en eventuele onjuiste praktijken aan te pakken.

VII.3. Afwerkingshandelingen

- VII.3.1. Open als primaire verpakking gebruikte recipiënten moeten worden bewaard bij klasse A-omstandigheden met de juiste achtergrond voor de technologie zoals beschreven in afdeling III.3.3. Daarnaast zijn de aanvullende overwegingen van afdeling VII.7.6 van toepassing op flacons die gedeeltelijk zijn afgesloten of op voorgevulde spuiten.

- VII.3.2. De definitieve recipiënt moet worden afgesloten met behulp van naar behoren gevalideerde methoden.

- VII.3.3. Wanneer definitieve recipiënten door middel van smelten worden afgesloten, bv. Blow-Fill-Seal (opblazen, vullen, afsluiten), Form-Fill-Seal (vormen, vullen, afsluiten), grote of kleine zakken met vloeistof voor parenterale toediening, glazen of plastic ampullen, moeten de kritieke parameters en variabelen die van invloed zijn op de integriteit van de afdichting worden vastgesteld en tijdens de handelingen doeltreffend worden gecontroleerd en gemonitord.

Glazen ampullen, Blow-Fill-Seal-eenheden en kleine recipiënten (≤ 100 ml) die door middel van samensmelten zijn gesloten, moeten met behulp van gevalideerde methoden een 100 % integriteitstest ondergaan. Voor grote recipiënten (> 100 ml) die door middel van samensmelten worden gesloten, kan een beperkte bemonstering aanvaardbaar zijn indien dit wetenschappelijk wordt onderbouwd en gebaseerd is op gegevens waaruit de consistentie van het bestaande proces en een hoog niveau van procescontrole blijken. Visuele inspectie is geen aanvaardbare methode voor het testen van de integriteit.

- VII.3.4. Er moeten monsters worden genomen van producten waarbij andere methoden dan samensmelten worden gebruikt, en deze moeten met behulp van gevalideerde methoden op integriteit worden gecontroleerd. De frequentie van de tests moet worden gebaseerd op de kennis van en ervaring met de gebruikte recipiënten en sluitingssystemen. Het bemonsteringsplan moet wetenschappelijk worden onderbouwd en moet gebaseerd zijn op informatie zoals het beheer van de leverancier, de specificaties van de verpakingscomponenten en de proceskennis.

- VII.3.5. Onder vacuüm afgesloten recipiënten moeten na een vooraf vastgestelde periode vóór certificering/vrijgave en tijdens de houdbaarheidstermijn worden getest om te bepalen of het vacuüm gehandhaafd is.

- VII.3.6. Bij de validatie van de integriteit van de sluiting van de recipiënt moet rekening worden gehouden met alle transport- of verzendingsvereisten die de integriteit van de recipiënt negatief kunnen beïnvloeden (bv. door decompressie of extreme temperaturen).

- VII.3.7. Wanneer de uitrusting die voor het aanbrengen van krimpsluitingen op flacons wordt gebruikt grote hoeveelheden niet-levensvatbare deeltjes kan genereren, moeten maatregelen worden genomen om verontreiniging met deeltjes te voorkomen, zoals het plaatsen van de uitrusting in een fysiek afgescheiden ruimte die met adequate luchtafzuiging is uitgerust.

- VII.3.8. Het afsluiten van flacons met aseptisch afgepaste producten kan als een aseptisch proces met behulp van gesteriliseerde doppen of als een schoon proces buiten de aseptische verwerkingsruimte worden uitgevoerd. Als voor de laatste methode wordt gekozen, moeten de flacons worden beschermd door klasse A-omstandigheden tot het moment dat zij de aseptische verwerkingsruimte verlaten, waarna de afgesloten flacons moeten worden beschermd met een klasse A-luchttoevoer⁽¹⁸⁾ totdat de krimpsluiting is aangebracht. De ondersteunende achtergrondomgeving van de luchttoevoer van klasse A moet ten minste voldoen aan de vereisten van klasse D.

Wanneer het afsluiten handmatig gebeurt, moet dit onder klasse A-omstandigheden worden uitgevoerd, hetzij in een speciaal daarvoor ontworpen isolator, hetzij in een klasse A-ruimte met een klasse B-achtergrond.

⁽¹⁸⁾ In deze bijlage wordt onder "luchttoevoer van klasse A" verstaan: lucht die door een filter is geleid dat geschikt is bevonden voor het produceren van lucht van klasse A wat betreft de kwaliteit ten aanzien van het totaal aan deeltjes, maar waarbij geen vereiste geldt om het totaal aan deeltjes continu te monitoren of om de grenswaarden voor het monitoren van levensvatbare deeltjes in klasse A na te leven.

- VII.3.9. Als het afsluiten van een aseptisch afgevuuld product als een schoon proces met bescherming door toevoer van lucht van klasse A wordt uitgevoerd, moeten flacons zonder stop of met een verplaatste stop vóór het afsluiten worden afgekeurd. Er moeten geschikte, geautomatiseerde methoden voor het detecteren van de hoogte van de stop worden ingevoerd.
- VII.3.10. Als bij het afsluitstation interventie door mensen vereist is, moeten passende technologische en organisatorische maatregelen worden genomen om direct contact met de flacons te voorkomen en verontreiniging tot een minimum te beperken. RABS en isolatoren kunnen nuttig zijn om de vereiste omstandigheden te waarborgen.
- VII.3.11. Alle afgekeurde recipiënten van parenterale producten moeten afzonderlijk op verontreinigingen van buitenaf of andere defecten worden gecontroleerd. Tijdens kwalificatie moet een classificatie van defecten worden opgesteld, inclusief het kritieke karakter ervan, op basis van een risico-inschatting en kennis uit het verleden. Factoren die in aanmerking moeten worden genomen, zijn onder meer, maar niet beperkt tot, de mogelijke gevolgen van het defect voor het behandelde dier en de toedieningsweg. Een defectenbibliotheek waarin alle bekende soorten defecten zijn opgenomen, moet worden opgezet en gebruikt voor de opleiding van personeelsleden die betrokken zijn bij productie en kwaliteitsborging.

Kritieke defecten moeten vooraf worden vastgesteld en niet tijdens latere bemonstering en inspectie van aanvaardbare recipiënten. Elk kritiek defect dat achteraf wordt vastgesteld, moet aanleiding zijn voor een onderzoek, aangezien het wijst op een mogelijke tekortkoming in het oorspronkelijke inspectieproces.

Partijen met een hoeveelheid defecten die in vergelijking met het normale aantal defecten voor het proces (op basis van routine- en trendgegevens) ongebruikelijk is, moeten worden onderzocht.

- VII.3.12. Wanneer inspecties handmatig worden uitgevoerd, moet worden gezorgd voor geschikte en gecontroleerde omstandigheden wat betreft verlichting en achtergrond. De inspectiefrequenties moeten op passende wijze worden gecontroleerd en gekwalificeerd. Operators die de inspectie uitvoeren, moeten ten minste eenmaal per jaar een kwalificatie voor visuele inspectie ondergaan (waarbij corrigerende brillen/(contact)lenzen worden gedragen indien die doorgaans ook worden gedragen). De kwalificatie moet worden uitgevoerd met behulp van geschikte monsters uit de defectenbibliotheek van de fabrikant, waarbij rekening wordt gehouden met het ongunstigste scenario (bv. inspectietijd, lijnsnelheid waarbij het product door een transportsysteem naar de operator wordt overgebracht, grootte van de recipiënten of vermoeidheid) en moet ook een controle van het gezichtsvermogen omvatten. De arbeidsomstandigheden moeten toereikend zijn zodat afleiding tot een minimum wordt beperkt en er moeten regelmatig voldoende lange pauzes worden ingelast om vermoeidheid van de operator tot een minimum te beperken.
- VII.3.13. Wanneer geautomatiseerde inspectiemethoden worden gebruikt, moet het proces worden gevalideerd om bekende defecten (die van invloed kunnen zijn op de productkwaliteit of -veiligheid) op te sporen. De prestaties van de geautomatiseerde methoden moeten gelijk zijn aan of beter zijn dan die van handmatige inspectiemethoden. De prestaties van de uitrusting moeten vóór inbedrijfstelling en vervolgens met regelmatige tussenpozen voor de hele partij aan de hand van representatieve defecten worden getest.
- VII.3.14. De resultaten van de inspectie moeten worden geregistreerd en er moeten trends worden vastgelegd voor het type en het aantal defecten. Ook voor de niveaus voor afkeuring voor de verschillende soorten defecten moeten op basis van statistische beginselen trends worden vastgelegd. Wanneer ongunstige trends worden waargenomen, moet het effect op partijen op de markt worden beoordeeld.

VII.4. **Sterilisatie**

VII.4.1. *Algemene voorschriften*

- VII.4.1.1. Waar mogelijk moeten afgewerkte producten een eindsterilisatie ondergaan volgens een gevalideerd en gecontroleerd sterilisatieproces, aangezien dit een betere steriliteitsgarantie biedt dan een gevalideerd en gecontroleerd steriel filtratieproces en/of aseptische verwerking. Als eindsterilisatie van een product niet mogelijk is, moet worden overwogen om na aseptische verwerking een eindbehandeling met hitte toe te passen ⁽¹⁹⁾ in combinatie met een aseptisch proces teneinde de steriliteitsgarantie te verbeteren.

⁽¹⁹⁾ In deze bijlage wordt onder "eindbehandeling met hitte na aseptische verwerking" verstaan: een eindbehandeling met vochtige hitte die na aseptische verwerking wordt toegepast en waarvan is aangetoond dat zij een niveau van steriliteitsgarantie van $\leq 10^{-6}$ biedt, maar waarbij niet wordt voldaan aan de vereisten van stoomsterilisatie (bv. $F_0 \geq 8$ min). Dit kan ook nuttig zijn bij het vernietigen van virussen die niet door filtratie kunnen worden verwijderd.

- VII.4.1.2. De keuze, het ontwerp en de plaatsing van de uitrusting en de cyclus/het programma die/dat voor de sterilisatie worden gebruikt, moeten gebaseerd zijn op wetenschappelijke beginselen en gegevens waaruit de herhaalbaarheid en betrouwbaarheid van het sterilisatieproces blijken. Alle parameters moeten worden gedefinieerd en kritieke parameters moeten worden gecontroleerd, gemonitord en geregistreerd.
- VII.4.1.3. Alle sterilisatieprocessen moeten worden gevalideerd. Bij validatie-onderzoek moet rekening worden gehouden met de samenstelling van het product, de opslagomstandigheden en de maximale tijd tussen het begin van de bereiding van een te steriliseren product of materiaal en de sterilisatie ervan. Voordat een sterilisatieproces wordt uitgevoerd, moet de geschiktheid ervan voor het product en de uitrusting, alsmede de doeltreffendheid ervan om in alle delen van elk type te verwerken lading consequent de gewenste sterilisatieomstandigheden tot stand te brengen, worden gevalideerd door middel van fysieke metingen en, in voorkomend geval, door middel van biologische indicatoren⁽²⁰⁾. Voor een effectieve sterilisatie moet het proces zodanig worden ontworpen dat het gehele product en de oppervlakken van de uitrusting en componenten de vereiste behandeling ondergaan.
- VII.4.1.4. Wanneer de toegepaste productsterilisatiemethode niet in de huidige uitgave van de farmacopee is beschreven of wanneer deze wordt gebruikt voor een product dat geen eenvoudige waterige oplossing is, moet bijzondere oplettendheid worden betracht. Waar mogelijk moet sterilisatie door middel van hitte de voorkeursmethode zijn.
- VII.4.1.5. Voor alle sterilisatieprocessen moeten gevalideerde ladingspatronen worden vastgesteld, die periodiek opnieuw moeten worden gevalideerd. Maximale en minimale ladingen moeten ook aan bod komen als onderdeel van de algemene strategie voor validatie van de lading.
- VII.4.1.6. De validiteit van het sterilisatieproces moet op gezette tijden aan de hand van een risico-inschatting worden gecontroleerd. Cycli van sterilisatie door middel van hitte moeten ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden gevalideerd voor de ladingspatronen die als het ongunstigst worden beschouwd. Andere ladingspatronen moeten worden gevalideerd met een passende frequentie, die moet worden onderbouwd als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- VII.4.1.7. Voor alle sterilisatieprocessen moeten routinematige bedrijfsparameters worden vastgesteld en nageleefd, bv. fysieke parameters en ladingspatronen.
- VII.4.1.8. Er moeten mechanismen worden ingevoerd om sterilisatiecycli op te sporen die niet aan de gevalideerde parameters voldoen. Elke mislukte sterilisatie of elke sterilisatie die afwijkt van het gevalideerde proces (bv. langere of kortere fasen zoals verhittingscycli) moet worden onderzocht.
- VII.4.1.9. Bij de validatie van het sterilisatieproces moet de toepassing van geschikte biologische indicatoren op passende plaatsen als een aanvullende methode worden overwogen. Biologische indicatoren moeten volgens de instructies van de fabrikant worden opgeslagen en gebruikt. Wanneer biologische indicatoren worden gebruikt ter ondersteuning van de validatie en/of om een sterilisatieproces te monitoren (bv. met ethyleenoxide), moeten voor elke sterilisatiecyclus positieve controles worden uitgevoerd. Indien biologische indicatoren worden gebruikt, moeten bovendien strikte voorzorgsmaatregelen worden genomen om te voorkomen dat verontreiniging met micro-organismen wordt overgebracht naar het productieproces of andere testprocedures. De resultaten van tests met biologische indicatoren kunnen niet op zichzelf worden gebruikt om andere kritieke parameters en procesontwerpelementen terzijde te schuiven.
- VII.4.1.10. De betrouwbaarheid van biologische indicatoren is van groot belang. Daarom moeten leveranciers gekwalificeerd zijn en moeten de transport- en opslagomstandigheden worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat de kwaliteit ervan niet in het gedrang komt. Voordat een nieuwe partij/zending biologische indicatoren wordt gebruikt, moeten de populatie, zuiverheid en identiteit van het indicatororganisme van de partij/zending worden gecontroleerd. Voor andere kritieke parameters, zoals D-waarde⁽²¹⁾ en Z-waarde⁽²²⁾, kan normaal gesproken het door de gekwalificeerde leverancier verstrekte partijcertificaat worden gebruikt.

⁽²⁰⁾ In deze bijlage wordt onder "biologische indicatoren" verstaan: een populatie micro-organismen die op een geschikt medium (bv. een oplossing, recipiënt of sluiting) is geïnoculeerd en in een sterilisator, lading of ruimte is geplaatst om de doeltreffendheid van de sterilisatie- of desinfectiecyclus van een fysisch of chemisch proces te bepalen. Het testmicro-organisme moet worden geselecteerd en gevalideerd op basis van zijn resistentie tegen het betreffende proces. Aan de hand van de D-waarde, microbiologische telling en zuiverheid van de binnenkomende zending wordt de kwaliteit van de biologische indicator bepaald.

⁽²¹⁾ In deze bijlage wordt onder "D-waarde" verstaan: de waarde van een sterilisatieparameter (duur of geabsorbeerde dosis) die nodig is om het aantal levensvatbare organismen tot 10 % van het oorspronkelijke aantal te verminderen.

⁽²²⁾ In deze bijlage wordt onder "Z-waarde" verstaan: het temperatuurverschil dat leidt tot een tienvoudige verandering van de D-waarde van de biologische indicatoren.

- VII.4.1.11. Producten, apparaten en componenten die niet aan het sterilisatieproces zijn onderworpen, moeten op passende wijze duidelijk van de producten, uitrusting en componenten worden onderscheiden die wel aan het sterilisatieproces zijn onderworpen. Uitrusting zoals manden of plateaus die voor het vervoeren van producten, andere artikelen en/of componenten worden gebruikt, moeten duidelijk worden geëtiketteerd (of elektronisch traceerbaar zijn) met de productnaam en het partijnummer en een vermelding of deze uitrusting al dan niet is gesteriliseerd. In voorkomend geval kunnen indicatoren zoals autoclaaftape of stralingsindicatoren worden gebruikt om aan te geven of een partij (of materiaal van een deelpartij, component, uitrusting) al dan niet een sterilisatieproces heeft doorlopen. Er zij op gewezen dat deze indicatoren alleen laten zien dat het sterilisatieproces heeft plaatsgevonden, maar dat zij geen indicatie zijn voor de steriliteit van het product of het bereiken van het vereiste niveau van steriliteitsgarantie.
- VII.4.1.12. Van elke sterilisatiecyclus moeten sterilisatieregisters beschikbaar zijn. Elke cyclus moet een unieke identificatiecode hebben. Deze registers moeten worden beoordeeld en in aanmerking worden genomen als onderdeel van de procedure voor de certificering/vrijgave van partijen.
- VII.4.1.13. Waar nodig moeten materialen, uitrusting en componenten worden gesteriliseerd door middel van gevalideerde methoden die geschikt zijn voor het specifieke materiaal. Na sterilisatie moet geschikte bescherming worden geboden om te voorkomen dat er opnieuw verontreiniging optreedt.
- Gesteriliseerde artikelen die niet onmiddellijk na sterilisatie worden gebruikt, moeten in een goed gesloten verpakking worden opgeslagen en er moet een maximale bewaartijd worden vastgesteld. Indien gerechtvaardigd, hoeven componenten die met meerdere steriele verpakkingslagen zijn verpakt niet in een cleanroom te worden opgeslagen indien het als gevolg van de integriteit en configuratie van de steriele verpakking mogelijk is om de artikelen tijdens de overdracht door operators naar klasse A gemakkelijk te desinfecteren (bv. door het gebruik van meerdere steriele afdekkingen die bij elke overbrenging van een lagere naar een hogere klasse kunnen worden verwijderd). Wanneer bescherming door middel van insluiting in een gesloten verpakking tot stand wordt gebracht, moet het verpakkingsproces vóór de sterilisatie plaatsvinden.
- VII.4.1.14. Het overbrengen van gesteriliseerde materialen, uitrusting, componenten en hulpstukken in gesloten verpakking naar een klasse A-ruimte moet met behulp van geschikte, gevalideerde methoden (bv. luchtsluizen of doorgeefsluizen) gebeuren, waarbij de buitenkant van de gesloten verpakking wordt gedesinfecteerd. Het gebruik van technologie voor systemen voor snelle overdracht⁽²³⁾ kan ook worden overwogen. Er moet worden aangetoond dat met de gebruikte methoden het potentiële risico van verontreiniging van de klasse A- en klasse B-ruimten doeltreffend wordt beheerst en dat de desinfectieprocedure doeltreffend is om eventuele verontreiniging van de verpakking op een niveau te brengen dat aanvaardbaar is voor het binnenbrengen van het artikel in de klasse B- en klasse A-ruimten.
- VII.4.1.15. Wanneer materialen, uitrusting, componenten en hulpstukken in gesloten verpakking of in recipiënten worden gesteriliseerd, moet de verpakking gekwalificeerd zijn voor het tot een minimum beperken van het risico op verontreiniging met deeltjes, micro-organismen, endotoxinen/pyrogenen of chemische stoffen, en compatibel zijn met de gekozen sterilisatiemethode. Het afsluiten van de verpakking moet worden gevalideerd. Bij de validatie moet rekening worden gehouden met de integriteit van de steriele beschermingsbarrière, de maximale bewaartijd vóór sterilisatie en de maximale houdbaarheidstermijn van de gesteriliseerde artikelen. De integriteit van de steriele beschermingsbarrière voor elk van de gesteriliseerde artikelen moet vóór gebruik worden gecontroleerd.
- VII.4.1.16. Voor materialen, uitrusting, componenten en hulpstukken die geen onderdeel met direct of indirect productcontact zijn en die noodzakelijk zijn voor aseptische verwerking, maar niet kunnen worden gesteriliseerd, moet een doeltreffend en gevalideerd desinfectie- en overdrachtsproces worden ingevoerd. Deze artikelen moeten na desinfectie worden beschermd om te voorkomen dat zij opnieuw verontreinigd worden. Deze artikelen, evenals andere artikelen die een verontreinigingsbron kunnen vormen, moeten in het programma voor monitoring van de omgeving worden opgenomen.
- VII.4.2. *Sterilisatie door middel van hitte*
- VII.4.2.1. Elke cyclus van sterilisatie door middel van hitte moet elektronisch of op papier worden geregistreerd met behulp van uitrusting die voldoende nauwkeurig en precies is. Het gebruikte systeem moet voorzien zijn van beveiligingen en/of redundante instrumenten in de controle- en monitoringinstrumenten om een cyclus te detecteren die niet voldoet aan de gevalideerde cyclusparametervereisten en om een dergelijke cyclus af te breken of niet te laten slagen (bv. door het gebruik van dubbele/tweevoudige sondes die zijn aangesloten op onafhankelijke controle- en monitoringssystemen).

⁽²³⁾ In deze bijlage wordt onder "systeem voor snelle overdracht" (rapid transfer/port system) verstaan: een systeem dat wordt gebruikt voor het overbrengen van artikelen naar het RABS of isolatoren en dat het risico voor de kritische zone tot een minimum beperkt. Een voorbeeld hiervan is een recipiënt voor snelle overdracht met een alfa/bèta-dekselsysteem.

- VII.4.2.2. De positie van de temperatuursondes die voor controle en/of registratie worden gebruikt, moet tijdens de validatie worden bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met het ontwerp van het systeem en zodat een correcte registratie en weergave van de routinecyclusomstandigheden wordt verwezenlijkt. Uit validatieonderzoek moet blijken dat de plaats van de controle- en registratiesondes van het systeem geschikt zijn, en dit onderzoek moet een controle van de werking en de plaats van deze sondes omvatten door middel van een onafhankelijke monitoringsonde die tijdens de validatie op dezelfde positie is aangebracht.
- VII.4.2.3. De volledige lading moet de vereiste temperatuur hebben bereikt voordat de meting van de sterilisatietijd begint. Bij sterilisatiecycli die met behulp van een referentiesonde in de lading worden gecontroleerd, moet er specifiek op worden gelet dat de temperatuur van de ladingssonde vóór het begin van de cyclus binnen een bepaald temperatuurbereik wordt gehouden.
- VII.4.2.4. Na voltooiing van de hoge temperatuurfase van een cyclus van sterilisatie door middel van hitte moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om verontreiniging van een gesteriliseerde lading tijdens het afkoelen te voorkomen. Alle koelvloeistoffen of -gassen die met het product of gesteriliseerd materiaal in aanraking komen, moeten worden gesteriliseerd. Aanvullende vereisten die van toepassing zijn wanneer parametrische vrijgave is toegestaan, zijn vastgesteld in bijlage IX.
- VII.4.3. *Sterilisatie door middel van vochtige hitte*
- VII.4.3.1. Sterilisatie door middel van vochtige hitte kan worden uitgevoerd door middel van stoom (direct of indirect contact) of andere systemen, zoals systemen met water dat tot boven het kookpunt wordt verhit (cascade- of onderdompelingscycli), die kunnen worden gebruikt voor recipiënten die door andere soorten sterilisatiecycli kunnen worden beschadigd (bv. Blow-Fill-Seal-recipiënten, plastic zakken).
- VII.4.3.2. De te steriliseren artikelen, met uitzondering van producten in gesloten recipiënten, moeten droog zijn en worden verpakt in een beschermend barrièresysteem waarbij het mogelijk is om lucht te verwijderen en stoom kan binnendringen en waarmee wordt voorkomen dat de artikelen na sterilisatie opnieuw verontreinigd worden. Alle in de lading aanwezige artikelen moeten droog zijn wanneer zij uit de sterilisator worden verwijderd. De droogheid van de lading moet worden gecontroleerd door middel van een visuele inspectie als onderdeel van de aanvaarding van het sterilisatieproces.
- VII.4.3.3. Bij cycli voor de sterilisatie van poreuze artikelen (duurzame goederen) moet het proces worden gemonitord aan de hand van tijd, temperatuur en druk en moeten deze worden geregistreerd. Alle gesteriliseerde artikelen moet bij het verwijderen uit de autoclaaf worden gecontroleerd op beschadiging, de integriteit van het verpakkingsmateriaal en vocht. Alle artikelen die niet geschikt blijken te zijn voor het beoogde doel, moeten uit de productieruimte worden verwijderd en in dergelijke gevallen moet een onderzoek worden uitgevoerd.
- VII.4.3.4. Voor autoclaven die sterilisatiecycli voorafgaand aan vacuüming kunnen uitvoeren, moet de temperatuur bij de kamerafvoer gedurende de gehele sterilisatieperiode worden geregistreerd. Waar nodig kunnen ook ladingssondes worden gebruikt, maar het controlesysteem moet altijd aan de validatie van de lading gekoppeld blijven. Bij systemen voor in-situ-stoom moet de temperatuur gedurende de gehele sterilisatieperiode op geschikte plaatsen voor condensafvoer worden geregistreerd. Bij de validatie van cycli voor de sterilisatie van poreuze artikelen moet een berekening worden gemaakt van de equilibratietijd⁽²⁴⁾, de blootstellingstijd, de correlatie tussen druk en temperatuur en de minimale/maximale temperaturen tijdens de blootstelling. Bij de validatie van cycli voor de sterilisatie van vloeistoffen moeten temperatuur, tijd en/of F_0 -waarde worden gemeten⁽²⁵⁾. Kritieke verwerkingsparameters moeten aan vastgestelde grenswaarden (met inbegrip van passende toleranties) voldoen en worden bevestigd als onderdeel van de sterilisatievalidatie en van de aanvaardingscriteria voor de routinecyclus.
- VII.4.3.5. Tests van de sterilisator op lekkage moeten periodiek (meestal wekelijks) worden uitgevoerd wanneer een vacuümfase deel uitmaakt van de cyclus en wanneer het systeem na sterilisatie wordt teruggebracht tot een druk die lager is dan die van de omgeving rond de sterilisator.

⁽²⁴⁾ In deze bijlage wordt onder "equilibratietijd" verstaan: de tijd die verstrijkt tussen het bereiken van de sterilisatietemperatuur op het referentiemeetpunt en het bereiken van de sterilisatietemperatuur op alle punten binnen de lading.

⁽²⁵⁾ In deze bijlage wordt onder " F_0 -waarde" verstaan: de dodelijkheid uitgedrukt in de equivalente tijd in minuten bij de referentietemperatuur die door het proces aan de sterilisatielading wordt toegevoerd, met verwijzing naar micro-organismen met de relevante theoretische z-waarde.

- VII.4.3.6. Wanneer bij het sterilisatieproces lucht wordt verwijderd (bv. bij autoclaafladingen met poreuze artikelen, vriesdroogkamers), moet voldoende worden gewaarborgd dat de lucht voor en tijdens de sterilisatie wordt verwijderd. Voor autoclaven moet dit een luchtverwijderingscyclus (meestal dagelijks uitgevoerd) of het gebruik van een luchtdetectiesysteem omvatten. Te steriliseren ladingen moeten zodanig worden geïnstalleerd dat een effectieve luchtverwijdering mogelijk is en de lading vrij kan uitlekken om condensvorming te voorkomen.
- VII.4.3.7. Vervorming en beschadiging van niet-rigide recipiënten die een eindsterilisatie ondergaan, zoals recipiënten die zijn geproduceerd met behulp van Blow-Fill-Seal- of Form-Fill-Seal-technologieën, moet worden voorkomen door een geschikt ontwerp en passende controle van de cyclus (bv. instelling van de juiste druk, verwarmings- en afkoelsnelheden en ladingspatronen).
- VII.4.3.8. Wanneer voor sterilisatie systemen voor in-situ-stoom worden gebruikt (bv. voor gefixeerde leidingen, vaten en vriesdroogkamers), moet het systeem zodanig zijn ontworpen en gevalideerd dat alle onderdelen van het systeem de vereiste behandeling ondergaan. Het systeem moet tijdens routinematig gebruik op geschikte plaatsen worden gemonitord op temperatuur, druk en tijd om ervoor te zorgen dat alle zones doeltreffend en reproduceerbaar worden gesteriliseerd. Van deze plaatsen moet tijdens de eerste en routinematige validatie worden aangetoond dat zij representatief zijn voor en gecorreleerd zijn met de plaatsen die het langzaamst opwarmen. Wanneer een systeem door middel van in-situ-stoom is gesteriliseerd, moet het intact blijven en, indien voor de betreffende bewerkingen vereist, vóór gebruik onder overdruk worden gehouden of anderszins van een steriliserend ontluchttingsfilter worden voorzien.
- VII.4.3.9. In cycli voor de sterilisatie van vloeistoffen waarbij water dat tot boven het kookpunt is verhit, als het overdrachtsmedium voor de hitte wordt gebruikt, moet het verhitte water op consistente wijze alle vereiste contactpunten bereiken. Bij het initiële kwalificatie-onderzoek moet de temperatuurverdeling van de volledige lading in kaart worden gebracht. De uitrusting moet regelmatig worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat de sproeiers (waarmee het water wordt ingespoten) niet verstopt zijn en dat de afvoeren vrij blijven van debris.
- VII.4.3.10. Bij de validatie van de sterilisatie van vloeistofladingen in een autoclaaf met water dat tot boven het kookpunt is verhit, moet de temperatuurverdeling van de gehele lading in kaart worden gebracht en onderzoek naar penetratie van de hitte en reproduceerbaarheid worden uitgevoerd. Alle delen van de lading moeten gelijkmatig opwarmen en gedurende de gespecificeerde tijd de gewenste temperatuur bereiken. Sondes voor routinematige temperatuurmonitoring moeten worden gecorreleerd aan de posities waarvan tijdens het kwalificatieproces is vastgesteld dat zij het ongunstigst zijn.
- VII.4.4. *Sterilisatie door middel van droge hitte*
- VII.4.4.1. Bij sterilisatie door middel van droge hitte wordt lucht of gas met een hoge temperatuur gebruikt om een product of artikel te steriliseren. Deze methode is met name geschikt voor de thermische verwijdering van moeilijk te verwijderen contaminanten, zoals endotoxinen/pyrogenen, die bestand zijn tegen verwarming. De combinatie van tijd en temperatuur waaraan het product, de componenten of de uitrusting worden blootgesteld, moet een adequaat en reproduceerbaar niveau van dodelijkheid en/of inactivering/verwijdering van endotoxinen/pyrogenen opleveren bij routinematig gebruik binnen de vastgestelde grenswaarden. Het proces kan worden uitgevoerd in een oven of in een continu tunnelproces, bv. voor sterilisatie en depyrogenisatie van glazen recipiënten.
- VII.4.4.2. Tunnels voor sterilisatie door middel van droge hitte/depyrogenisatie moeten een zodanige configuratie hebben dat de luchtstroom de integriteit en prestaties van de sterilisatiezone van klasse A beschermt door een passend drukverschil en een passende luchtstroom door de tunnel te handhaven. De profielen van luchtdrukverschillen moeten worden beoordeeld. De effecten van elke verandering in de luchtstroom moeten worden beoordeeld om ervoor te zorgen dat het verhittingsprofiel in stand wordt gehouden. Alle in de tunnel toegevoerde lucht moet ten minste door een HEPA-filter worden geleid en de luchtfilters moeten regelmatig (ten minste tweemaal per jaar) worden getest om de integriteit ervan aan te tonen. Bovendien moeten alle onderdelen van de tunnel die met gesteriliseerde componenten in contact komen op passende wijze worden gesteriliseerd of gedesinfecteerd.

Kritieke procesparameters die tijdens validatie en/of routinematige verwerking moeten worden gecontroleerd, omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:

- de snelheid van de transportband of de verblijftijd in de sterilisatiezone;
- temperatuur — minimum- en maximumtemperaturen;

- penetratie van de hitte in het materiaal/artikel;
 - de verdeling/uniformiteit van de hitte;
 - luchtstromen bepaald aan de hand van luchtdrukverschilprofielen gecorreleerd aan het onderzoek naar verdeling en penetratie van de hitte.
- VII.4.4.3. Wanneer een thermisch proces als onderdeel van het depyrogenisatieproces voor componenten of uitrusting/materialen met productcontact wordt toegepast, moet validatie-onderzoek worden uitgevoerd om aan te tonen dat het proces een geschikte F_h -waarde⁽²⁶⁾ oplevert en leidt tot een verlaging van de endotoxineconcentratie met minimaal $3 \log_{10}$. Wanneer dit wordt bereikt, hoeft geen aanvullend bewijs van sterilisatie te worden geleverd.
- VII.4.4.4. Tijdens de validatie moeten met endotoxine verrijkte recipiënten worden gebruikt en moet een volledige afstemming worden uitgevoerd. Recipiënten moeten representatief zijn voor de materialen die gewoonlijk worden verwerkt (wat betreft de samenstelling van de verpakkingsmaterialen, de poreusheid, de afmetingen en het nominale volume). Daarnaast moeten de kwantificering van endotoxinen en de terugvindingsefficiëntie worden aangetoond.
- VII.4.4.5. Ovens met droge hitte worden doorgaans gebruikt om componenten van primaire verpakkingen, grondstoffen of werkzame stoffen te steriliseren of van pyrogenen te ontdoen, maar zij kunnen ook voor andere processen worden ingezet. Zij moeten gedurende het gehele proces van sterilisatie en de houdtijd na sterilisatie op een overdruk worden gehouden ten opzichte van schone ruimten van een lagere klasse, tenzij de integriteit van de verpakking gehandhaafd wordt. Alle lucht die de oven binnenkomt, moet door een HEPA-filter worden geleid. Kritieke procesparameters die bij kwalificatie en/of routinematige verwerking in aanmerking moeten worden genomen, zijn onder meer:
- de temperatuur;
 - de periode/tijd van blootstelling;
 - de kamerdruk (voor het handhaven van overdruk);
 - de luchtsnelheid;
 - de luchtkwaliteit in de oven;
 - de penetratie van de hitte in het materiaal/artikel (plekken die langzaam opwarmen);
 - de verdeling/uniformiteit van de hitte;
 - het ladingspatroon en de configuratie van artikelen die bestemd zijn voor sterilisatie/depyrogenisatie, waaronder minimale en maximale ladingen.
- VII.4.5. *Sterilisatie door middel van bestraling*
- VII.4.5.1. Sterilisatie door middel van bestraling wordt voornamelijk toegepast bij het steriliseren van hittegevoelige materialen en producten. Ultraviolette bestraling is geen aanvaardbare sterilisatiemethode. Specifieke voorschriften voor het gebruik van sterilisatie door ioniserende straling zijn vastgesteld in bijlage VII.
- VII.4.5.2. Bij de validatieprocedures moet rekening worden gehouden met de gevolgen van variaties in de dichtheid van het product en de verpakkingen.
- VII.4.6. *Sterilisatie door middel van ethyleenoxide*
- VII.4.6.1. Deze methode mag alleen worden toegepast wanneer andere methoden niet uitvoerbaar zijn. Tijdens procesvalidatie moet worden aangetoond dat er geen schadelijke gevolgen voor het product zijn en dat de omstandigheden en tijd waarin is voorzien met het oog op ontgassing, geschikt zijn om een vermindering van eventueel achtergebleven ethyleenoxide en reactieproducten tot de voor het betreffende product of materiaal vastgestelde aanvaardbare grenswaarden te bereiken.

⁽²⁶⁾ In deze bijlage wordt onder " F_h -waarde" verstaan: de dodelijkheid uitgedrukt in de equivalente tijd in minuten bij de referentietemperatuur die door het proces aan de sterilisatielading wordt toegevoerd, met verwijzing naar micro-organismen met de relevante theoretische z -waarde.

- VII.4.6.2. Direct contact tussen het gas en de cellen van micro-organismen is essentieel. Daarom moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om de aanwezigheid te voorkomen van organismen die waarschijnlijk zijn omhuld door materialen zoals kristallen of gedroogde eiwitten. De aard, porositeit en hoeveelheid van verpakkingsmaterialen kunnen ook een significante invloed hebben op het proces.
- VII.4.6.3. Voordat de materialen aan het gas worden blootgesteld, moeten zij in evenwicht worden gebracht met de voor het proces vereiste vochtigheid en temperatuur. Wanneer stoom wordt gebruikt om de te lading voor te bereiden op sterilisatie, moet deze van geschikte kwaliteit zijn. De voor deze bewerking benodigde tijd moet worden afgewogen tegen de noodzaak om de tijd vóór sterilisatie tot een minimum te beperken.
- VII.4.6.4. Elke sterilisatiecyclus moet worden gemonitord met geschikte biologische indicatoren, waarbij het juiste aantal testeenheden wordt verdeeld over de gehele lading op vooraf bepaalde plaatsen die tijdens de validatie de slechtst denkbare locaties bleken te zijn.
- VII.4.6.5. Kritieke procesparameters die in aanmerking moeten worden genomen als onderdeel van de validatie en routinematige monitoring van het sterilisatieproces omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- de concentratie van het ethyleenoxidegas;
 - de druk van dat gas;
 - de hoeveelheid gebruikt ethyleenoxidegas;
 - de relatieve vochtigheid;
 - de temperatuur;
 - de blootstellingstijd.
- VII.4.6.6. Na sterilisatie moet de lading worden belucht om ethyleenoxidegas en/of reactieproducten daarvan uit het verpakte product te laten desorberen tot een vooraf bepaald niveau. Beluchting kan plaatsvinden in een sterilisatiekamer en/of in een aparte beluchtingskamer of -ruimte. De beluchtingsfase moet worden gevalideerd als onderdeel van de algehele validatie van het sterilisatieproces door middel van ethyleenoxide.
- VII.4.7. *Filtersterilisatie van producten die niet in hun definitieve recipiënt kunnen worden gesteriliseerd*
- VII.4.7.1. Oplossingen of vloeistoffen die niet in hun definitieve recipiënt kunnen worden gesteriliseerd, moeten worden gesteriliseerd door filtratie via een steriel filter van sterilisatiekwaliteit (met een nominale poriëngrootte van maximaal 0,22 µm dat op passende wijze is gevalideerd voor het verkrijgen van een steriel filtraat) en vervolgens aseptisch worden afgevuld in een vooraf gesteriliseerde verpakking. Het gekozen filter moet compatibel zijn met het product en voldoen aan de vergunning voor het in de handel brengen.
- VII.4.7.2. Geschikte voorfilters voor het verminderen van bioburden en/of filters van sterilisatiekwaliteit kunnen op meerdere punten tijdens het productieproces worden gebruikt om een lage en gecontroleerde bioburden van de vloeistof te waarborgen vóór het laatste sterilisatiefilter. Vanwege de mogelijke extra risico's van een steriel filtratieproces in vergelijking met andere sterilisatieprocessen, moet een extra filtratie door een steriel filter van sterilisatiekwaliteit, zo dicht mogelijk bij het afvulpunt, worden beschouwd als onderdeel van een algemene strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- VII.4.7.3. De keuze van de componenten voor het filtratiesysteem en hun onderlinge verbinding en opstelling binnen het filtratiesysteem, met inbegrip van voorfilters, moet worden gebaseerd op de kritieke kwaliteitskenmerken van het product, en moet worden gemotiveerd en gedocumenteerd. Het filtratiesysteem moet het ontstaan van vezels en deeltjes tot een minimum beperken, geen onaanvaardbare niveaus van verontreinigingen veroorzaken of daartoe bijdragen en geen eigenschappen hebben die de kwaliteit of de werkzaamheid van het product op een andere wijze aantasten. Evenzo moeten de filterkenmerken compatibel zijn met de vloeistof en mogen zij niet nadelig worden beïnvloed door het te filteren product. De adsorptie van productcomponenten en de extractie/uitspoeling van filtercomponenten moeten worden geëvalueerd.
- VII.4.7.4. Het filtratiesysteem moet zodanig worden ontworpen dat:
- functioneren binnen de gevalideerde procesparameters mogelijk is;
 - de steriliteit van het filtraat wordt behouden;

- het aantal aseptische aansluitingen tussen het eindfilter van sterilisatiekwaliteit en de uiteindelijke afvulling van het product tot een minimum wordt beperkt;
 - voor zover nodig reinigingsprocedures kunnen worden uitgevoerd;
 - voor zover nodig, sterilisatieprocedures, met inbegrip van in-situ-sterilisatie, kunnen worden uitgevoerd;
 - voor zover nodig de integriteit van het eindfilter van sterilisatiekwaliteit van 0,22 µm, bij voorkeur als een gesloten systeem, zowel voor als na filtratie in-situ kan worden wordt getest. Om nadelige effecten op de productkwaliteit te voorkomen, moeten bij voorkeur in-situ integriteitstests worden gebruikt.
- VII.4.7.5. Steriele filtratie van vloeistoffen moet overeenkomstig de relevante vereisten van de farmacopee worden gevalideerd. Validatie kan worden gegroepeerd op basis van verschillende sterkten of variaties van een product, maar moet onder de ongunstigste omstandigheden worden uitgevoerd. De reden voor groepering moet worden gemotiveerd en gedocumenteerd.
- VII.4.7.6. Waar mogelijk moet tijdens de validatie van het filter het te filteren product worden gebruikt voor het testen van het filter van sterilisatiekwaliteit op de retentie van bacteriën ⁽²⁷⁾. Als het te filteren product niet geschikt is voor gebruik bij het testen van de retentie van bacteriën, moet het gebruik van een geschikt vervangend product voor de test worden onderbouwd. Daarnaast moet het gebruik van het testorganisme bij het testen van de retentie van bacteriën worden onderbouwd.
- VII.4.7.7. Filtratieparameters die tijdens de validatie in aanmerking moeten worden genomen en vastgesteld, omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- a) de bevochtigingsvloeistof die voor het testen van de integriteit van het filter wordt gebruikt:
 - deze moet worden gebaseerd op de aanbeveling van de filterfabrikant of op de te filteren vloeistof. De juiste specificatie van de testwaarde voor de integriteit moet worden vastgesteld;
 - als het systeem in situ wordt gespoeld of de integriteit ervan wordt getest met een andere vloeistof dan het product, moeten passende maatregelen worden genomen om schadelijke effecten op de productkwaliteit te voorkomen;
 - b) omstandigheden van het filtratieproces, met inbegrip van:
 - de wachttijd voorafgaand aan de filtratie van de vloeistof en het effect op de bioburden;
 - de conditionering van het filter, indien nodig met vloeistof;
 - de maximale filtratietijd/totale tijd dat het filter in contact is met de vloeistof;
 - de maximale druk tijdens de bewerking;
 - de stroomsnelheid;
 - de maximale filtratiecapaciteit;
 - de temperatuur;
 - de tijd die nodig is om een bekend volume bulkoplossing te filteren en het drukverschil dat over het filter moet worden toegepast.

⁽²⁷⁾ In deze bijlage wordt onder “testen van de retentie van bacteriën” verstaan: een test die wordt uitgevoerd om te controleren of een filter bacteriën uit een gas of vloeistof kan verwijderen. De test wordt doorgaans uitgevoerd met een standaardorganisme, zoals *Brevundimonas diminuta*, bij een minimumconcentratie van 10⁷ kolonievormende eenheden/cm².

- VII.4.7.8. Routinematige procescontroles moeten worden uitgevoerd om naleving van de gevalideerde filtratieparameters te waarborgen. De resultaten van kritieke procesparameters moeten in de geregistreerde gegevens van de partij worden opgenomen, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, de minimale tijd die nodig is om een bekend volume bulkoplossing te filteren en het drukverschil over het filter. Elk aanzienlijk verschil ten opzichte van de kritieke parameters tijdens de vervaardiging moet worden gedocumenteerd en onderzocht.
- VII.4.7.9. De integriteit van de gesteriliseerde filtereenheid moet vóór gebruik door middel van een integriteitstest (integriteitstest vóór gebruik en na sterilisatie of PUPSIT) worden geverifieerd, om te controleren op schade en verlies van integriteit als gevolg van de voorbereiding van het filter vóór gebruik. Het is echter bekend dat PUPSIT na sterilisatie niet altijd mogelijk is vanwege procesbeperkingen (bv. de filtratie van zeer kleine hoeveelheden oplossing). In deze gevallen kan een alternatieve aanpak worden gevolgd, mits een grondige risicobeoordeling is verricht en de naleving wordt gewaarborgd door de uitvoering van passende controles om elk risico op een niet-integraal filtratiesysteem te beperken.

Bij een dergelijke risicobeoordeling moeten onder meer de volgende punten in aanmerking worden genomen:

- grondige kennis van en controle over het filtersterilisatieproces om ervoor te zorgen dat de kans op schade aan het filter tot een minimum wordt beperkt;
- grondige kennis van en controle over de toeleveringsketen, met inbegrip van gecontracteerde sterilisatie-inrichtingen, en van vastgestelde transportomstandigheden en verpakking van het gesteriliseerde filter (om schade aan het filter tijdens transport en opslag te voorkomen);
- grondige proceskennis, zoals het specifieke producttype, waaronder deeltjesbelasting en of er een risico bestaat op gevolgen voor de filterintegriteitswaarden (zoals de mogelijkheid dat de testwaarden voor de integriteit worden gewijzigd, waardoor tijdens een test van de integriteit van het filter na gebruik niet wordt gedetecteerd dat het filter niet integraal is) en de uitvoering van stappen voorafgaand aan filtratie of verwerkingsstappen vóór het eindfilter van sterilisatiekwaliteit om de deeltjesbelasting vóór de steriele filtratie te verwijderen.

Bovendien moet een filter van sterilisatiekwaliteit dat wordt gebruikt om een vloeistof te steriliseren, na gebruik een niet-destructieve integriteitstest ondergaan voordat het filter uit de behuizing wordt verwijderd. De integriteitstest moet worden gevalideerd en de testresultaten moeten correleren met het tijdens de validatie vastgestelde vermogen van het filter tot retentie van micro-organismen. Voorbeelden van de gebruikte tests zijn onder meer tests met gebruikmaking van het punt van belvorming (bubble point), diffusiestroming, waterintrusie of het handhaven van gasdruk.

- VII.4.7.10. De integriteit van kritieke steriele ontluchttingsfilters voor gas en lucht (die rechtstreeks verband houden met de steriliteit van het product) moet na gebruik worden gecontroleerd door middel van tests, waarbij het filter in de filtereenheid of -behuizing blijft zitten.
- VII.4.7.11. De integriteit van niet-kritieke ontluchttingsfilters voor lucht of gas moet met passende tussenpozen worden gecontroleerd en geregistreerd. Wanneer gasfilters gedurende langere tijd in gebruik zijn, moet de integriteit ervan bij installatie en vóór vervanging worden gecontroleerd. De maximale gebruiksduur moet worden gespecificeerd en gemonitord op basis van een risico-inschatting (bv. met inachtneming van het maximale aantal keren dat het product mag worden gebruikt en de toegestane cycli van thermische behandeling/sterilisatie, indien van toepassing).
- VII.4.7.12. Bij gasfiltratie moet onbedoeld vochtig of nat worden van het filter of de filteruitrusting worden vermeden.
- VII.4.7.13. Als het proces van sterilisatie door middel van filtratie is gevalideerd als een systeem dat uit meerdere filters bestaat om de steriliteit van een bepaalde vloeistof tot stand te brengen, wordt het filtratiesysteem beschouwd als één steriliserende eenheid en moet van alle filters in het systeem na gebruik de integriteit worden getest en moeten al deze filters die tests met goed resultaat doorstaan.
- VII.4.7.14. Bij een redundant filtratiesysteem (waarin een tweede redundant filter van sterilisatiekwaliteit als reserve aanwezig is, maar het sterilisatieproces is gevalideerd als een proces waarvoor slechts één filter nodig is), moet na gebruik een integriteitstest van het primaire filter van sterilisatiekwaliteit worden uitgevoerd en, indien met deze test de integriteit van dat filter wordt aangetoond, is een integriteitstest van het redundante (reserve)filter na gebruik niet nodig. Indien het primaire filter de integriteitstest na gebruik niet met succes doorstaat, moet echter een integriteitstest na gebruik van het secundaire (redundante) filter worden uitgevoerd, in combinatie met een onderzoek en een risicobeoordeling om de reden voor het tekortschietende resultaat van de test van het primaire filter vast te stellen.

- VII.4.7.15. Monsters voor het bepalen van de bioburden moeten uit het bulkproduct en onmiddellijk voorafgaand aan de steriele eindfiltratie worden genomen. Indien een redundante filtratie-opstelling wordt gebruikt, moeten de monsters vóór het eerste filter worden genomen. De procedures voor bemonstering moeten zodanig worden opgezet dat verontreiniging wordt voorkomen.
- VII.4.7.16. Vloeistoffilters van sterilisatiekwaliteit moeten na de verwerking van één partij worden weggegooid en hetzelfde filter mag bij continuegebruik niet langer dan één werkdag achter elkaar worden gebruikt, tenzij een dergelijk gebruik is gevalideerd.
- VII.4.7.17. Wanneer voor een product vervaardiging via een productiecampaigned op passende wijze in de strategie voor verontreinigingsbeheersing is gemotiveerd en is gevalideerd, moet de fabrikant:
- de risico's in verband met de gebruiksduur van filters voor het steriele filtratieproces van een bepaalde vloeistof beoordelen en documenteren;
 - doeltreffend validatie- en kwalificatie-onderzoek uitvoeren en documenteren om aan te tonen dat de gebruiksduur van het filter voor een bepaald steriel filtratieproces en voor een bepaalde vloeistof geen afbreuk doet aan de prestaties van het eindfilter van sterilisatiekwaliteit of aan de kwaliteit van het filtraat;
 - de maximale gevalideerde gebruiksduur van het filter documenteren en controles uitvoeren om te waarborgen dat filters niet langer dan de gevalideerde maximale gebruiksduur worden gebruikt. Van deze controles moeten registers worden bijgehouden;
 - controlemaatregelen invoeren om ervoor te zorgen dat filters die met vloeistof of residuen van reinigingsmiddelen verontreinigd zijn of anderszins als defect worden beschouwd, uit gebruik worden genomen.
- VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Form-Fill-Seal-machines die voor producten worden gebruikt die eindsterilisatie ondergaan, moeten voldoen aan de omgevingsvoorschriften van afdeling VII.1.3 van deze bijlage, terwijl Form-Fill-Seal-machines die bij aseptische vervaardiging worden gebruikt, moeten voldoen aan de omgevingsvoorschriften van tabel 4 van deze bijlage.
- VII.5.2. Verontreiniging van de verpakkingsfolie die tijdens het Form-Fill-Seal-proces wordt gebruikt, moet tot een minimum worden beperkt met behulp van passende controles ten aanzien van componenten, voorziening en hantering. Gezien de kritieke rol van verpakkingsfolie moeten procedures worden ingevoerd om te waarborgen dat de geleverde folie van de juiste kwaliteit is en aan de vastgestelde specificaties voldoet, met inbegrip van materiaaldikte en -sterkte, microbiële en deeltjesverontreiniging, integriteit van de gedrukte informatie en het ontwerp van de verpakking, indien van toepassing. In de strategie voor verontreinigingsbeheersing moeten de bemonsteringsfrequentie, de bioburden en, in voorkomend geval, de endotoxine-/pyrogeengehalten van verpakkingsfolies en bijbehorende componenten worden opgenomen.
- VII.5.3. De werking van de uitrusting, waaronder het instellen, vullen, afsluiten en snijden, moet worden beoordeeld, zodat kritieke procesparameters op passende wijze kunnen worden geïdentificeerd, gevalideerd, gecontroleerd en gemonitord.
- VII.5.4. Alle gassen die in contact komen met het product (bv. gassen die worden gebruikt om de recipiënt op te blazen of als deklaag van een product), moeten op passende wijze en zo dicht mogelijk bij het gebruikspunt worden gefilterd. De kwaliteit van de gebruikte gassen en de doeltreffendheid van de gasfiltratiesystemen moeten ook periodiek overeenkomstig afdeling V.4 van deze bijlage worden gecontroleerd.
- VII.5.5. De controles die moeten worden aangemerkt tijdens de kwalificatie van Form-Fill-Seal-processen en die deel moeten uitmaken van de strategie voor verontreinigingsbeheersing, omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- bepaling van de grenzen van de kritische zone;
 - controle en monitoring van de omgeving, zowel van de machine als van de achtergrondomgeving waarin deze is geïnstalleerd;

⁽²⁸⁾ In deze bijlage wordt onder Form-Fill-Seal verstaan: een geautomatiseerd afvulproces, dat doorgaans wordt gebruikt voor in de verpakking gesteriliseerde producten, waarbij de primaire recipiënt uit een ononderbroken rol verpakkingsvlakfolie wordt gevormd, terwijl tegelijkertijd de gevormde recipiënt met product wordt afgevuld en de afgevlude recipiënten in een continu proces worden afgesloten. Bij Form-Fill-Seal-processen kan gebruik worden gemaakt van een systeem met één rol (waarbij de folie van één rol vlakfolie op rol om zichzelf wordt gewikkeld om een holte te vormen) of een systeem met twee rollen (waarbij twee rollen vlakfolie op rol worden samengevoegd om een holte te vormen), vaak met behulp van vacuümmallen of gassen onder druk. De gevormde holte wordt gevuld, afgesloten en in segmenten gesneden. Folies bestaan doorgaans uit een polymereermateriaal, een met polymeer gecoate folie of een ander geschikt materiaal.

- kledingvoorschriften voor personeel;
 - integriteitstesten van de productafvullijnen en filtratiesystemen (naar gelang het geval);
 - de duur van de partij- of afvulcyclus;
 - controle van de verpakkingfolios, met inbegrip van eventuele vereisten voor decontaminatie of sterilisatie van de folie;
 - in-situ-reiniging en -sterilisatie van de uitrusting indien nodig;
 - machinegebruik, -instellingen en -alarmbeheer (naar gelang het geval).
- VII.5.6. Kritieke procesparameters voor Form-Fill-Seal moeten worden vastgesteld tijdens de kwalificatie van de uitrusting en omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- de instellingen voor uniforme verpakkingafmetingen en het afsnijden volgens gevalideerde parameters;
 - het instellen, onderhouden en monitoren van gevalideerde vormingstemperaturen (waaronder voorverwarmen en koelen), vormtijden en -drukken, naar gelang het geval;
 - het instellen, onderhouden en monitoren van gevalideerde temperaturen tijdens het afsluiten, uniformiteit van de temperatuur in de gehele sluiting tijdens het afsluiten, benodigde tijd voor het afsluiten en drukken tijdens het afsluiten, indien van toepassing;
 - de temperatuur van de omgeving en het product;
 - tests van de sterkte en uniformiteit van de verpakkingafsluiting per partij;
 - de instellingen voor correcte afvulvolumes, -snelheden en -uniformiteit;
 - de instellingen voor eventuele extra opdruk (partijcodering), reliëfdruk of diepdruk om te waarborgen dat de integriteit van de eenheden niet in het gedrang komt;
 - methoden en parameters voor integriteitstests van afgevulde recipiënten.
- VII.5.7. Tijdens de productie moeten passende procedures voor de controle, monitoring en registratie van kritieke procesparameters van het Form-Fill-Seal-proces en de werking van de uitrusting worden toegepast.
- VII.5.8. In de operationele procedures moet worden beschreven hoe problemen met vorming en afsluiting worden gesignaleerd en verholpen. Afgekeurde eenheden of afsluitingsproblemen moeten worden geregistreerd en onderzocht.
- VII.5.9. Er moeten passende onderhoudsprocedures worden vastgesteld op basis van risico-inschattingen, met inbegrip van onderhouds- en inspectieplannen voor gereedschap dat van cruciaal belang is voor de doeltreffendheid van de afsluiting van de eenheid. Alle vastgestelde problemen die wijzen op een mogelijk kwaliteitsprobleem van het product moeten worden gedocumenteerd en onderzocht.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Blow-Fill-Seal-uitrusting die wordt gebruikt voor de vervaardiging van producten die een eindsterilisatie ondergaan, moet in een omgeving van ten minste klasse D worden geïnstalleerd. De omstandigheden op het afvulpunt moeten aan de omgevingsvoorschriften van afdeling VII.1.3 van deze bijlage voldoen.

⁽²⁹⁾ In deze bijlage wordt onder "Blow-Fill-Seal" verstaan: een technologie waarbij recipiënten uit thermoplastisch granulaat worden gevormd, met een product worden afgevuld en vervolgens worden afgesloten in een continu, geïntegreerd en automatisch proces. De twee meest voorkomende typen Blow-Fill-Seal-machines zijn die met een shuttle-techniek (met opensnijden van de parison) en die met een roterende techniek (gesloten parison).

- VII.6.2. Wanneer Blow-Fill-Seal-uitrusting voor aseptische verwerking wordt gebruikt, gelden de volgende vereisten:
- a) bij shuttle-uitrusting die wordt gebruikt voor aseptisch afvullen, is de parison ⁽³⁰⁾ open ten opzichte van de omgeving en moeten de zones waar extrusie van de parison plaatsvindt, de parison in de mal wordt opgeblazen en gevormd, en de parison wordt afgesloten, wat betreft de kritische zones aan klasse A-omstandigheden voldoen. Bovendien moet de afvulomgeving zodanig worden opgezet en onderhouden dat deze, zowel in rust als tijdens bedrijf, voldoet aan klasse A-omstandigheden wat betreft de grenswaarden voor levensvatbare deeltjes en het totaal aan deeltjes;
 - b) bij roterende uitrusting die wordt gebruikt voor aseptisch afvullen, wordt de parison zodra deze is gevormd, doorgaans afgesloten van de omgeving; daarom moet de afvulomgeving in de parison zodanig worden ontworpen en onderhouden dat deze, zowel in rust als tijdens bedrijf, voldoet aan de klasse A-omstandigheden wat betreft de grenswaarden voor levensvatbare deeltjes en het totaal aan deeltjes;
 - c) de uitrusting moet in een omgeving van ten minste klasse C worden geïnstalleerd, op voorwaarde dat kleding van klasse A/B wordt gebruikt. De monitoring op micro-organismen (waaronder het vaststellen van grenswaarden en frequenties) van operators die kleding van klasse A/B in een klasse C-gebied dragen, moet overeenkomstig de beginselen inzake risicobeheer worden uitgevoerd.
- VII.6.3. Vanwege het ontstaan van deeltjes bij het extruderen en snijden van polymeren tijdens bewerkingen en vanwege de beperkte afmetingen van kritische afvulzones van Blow-Fill-Seal-uitrusting, is monitoring van het totaal aan deeltjes voor de uitrusting tijdens bedrijf niet vereist. Er moeten echter gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat het ontwerp van de uitrusting ervoor zorgt dat kritische zones van de omgeving van het afvulproces tijdens bedrijf voldoen aan klasse A-omstandigheden.
- VII.6.4. Monitoring van de omgeving van Blow-Fill-Seal-processen op de aanwezigheid van levensvatbare deeltjes moet worden gebaseerd op een risico-inschatting en moet overeenkomstig afdeling VIII van deze bijlage plaatsvinden. Gedurende de gehele kritieke verwerkingsfase moet monitoring op de aanwezigheid van levensvatbare deeltjes tijdens bedrijf worden uitgevoerd, waaronder tijdens de assemblage van de uitrusting, met uitzondering van roterende uitrusting waarbij monitoring van de kritische afvulzone niet mogelijk is.
- VII.6.5. In het programma voor controle en monitoring van de omgeving moet rekening worden gehouden met de bewegende onderdelen en complexe luchtstromen die worden gegenereerd door het "Blow-Fill-Seal"-proces en met het effect van de hoge warmteafgifte van het proces (bv. door middel van visualisatie-onderzoek van de luchtstromen en/of ander gelijkwaardig onderzoek). Bij programma's voor monitoring van de omgeving moet ook rekening worden gehouden met factoren zoals de configuratie van luchtfilters, de integriteit van luchtfilters, de integriteit van koelsystemen, het ontwerp en de kwalificatie van uitrusting.
- VII.6.6. Lucht of andere gassen die tijdens extrusie, vorming of afsluiting van de gevormde recipiënt met kritieke oppervlakken van de verpakking in contact komen, moeten op passende wijze worden gefilterd. De kwaliteit van het gebruikte gas en de doeltreffendheid van de gasfiltratiesystemen moeten periodiek worden gecontroleerd overeenkomstig afdeling V.4 van deze bijlage.
- VII.6.7. Verontreiniging van het polymeergranulaat met deeltjes en micro-organismen moet worden voorkomen door een passend ontwerp, een passende controle en een passend onderhoud van de opslag-, bemonsterings- en distributiesystemen voor het polymeergranulaat.
- VII.6.8. Het vermogen van het extrusiesysteem om een adequate steriliteitsgarantie voor de gevormde recipiënt te bieden, moet worden gevalideerd. De bemonsteringsfrequentie, de bioburden en, in voorkomend geval, de endotoxine-/pyrogeengehalten van het ruwe polymeer moeten worden gedefinieerd en gecontroleerd.
- VII.6.9. Interventies waarbij het afvullen en/of extruderen, vormen en afsluiten moet worden onderbroken en waarbij, indien nodig, de afvulmachine opnieuw moet worden gesteriliseerd, moeten duidelijk worden gedefinieerd en beschreven in de afvulprocedure en, in voorkomend geval, worden opgenomen in de simulatie van een aseptisch proces.

⁽³⁰⁾ In deze bijlage wordt onder "parison" verstaan: het door de Blow-Fill-Seal-machine geëxtrudeerde polymeerbuissegment waaruit recipiënten worden gevormd.

- VII.6.10. De tijdens de kwalificatie van Blow-Fill-Seal-uitrusting geïdentificeerde controles moeten in overeenstemming zijn met de strategie voor verontreinigingsbeheersing van de locatie. De aspecten die in aanmerking moeten worden genomen, omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- bepaling van de grenzen van de kritische zone;
 - controle en monitoring van de omgeving, zowel van de machine als van de achtergrondomgeving waarin deze is geïnstalleerd;
 - kledingvoorschriften voor personeel;
 - integriteitstesten van de productafvullijnen en filtratiesystemen (naar gelang het geval);
 - de duur van de partij- of afvulcyclus;
 - controle van het polymeergranulaat, met inbegrip van distributiesystemen en kritieke extrusietemperaturen;
 - in-situ-reiniging en -sterilisatie van uitrusting naar gelang het geval;
 - machinegebruik, -instellingen en -alarmbeheer (naar gelang het geval).
- VII.6.11. De kritieke procesparameters voor Blow-Fill-Seal-uitrusting moeten tijdens de kwalificatie van de uitrusting worden bepaald en omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
- in-situ-reiniging en -sterilisatie van productpijpleidingen en vulnaalden (vulnaaldhouders);
 - het instellen, in stand houden en monitoren van extrusieparameters, waaronder de temperatuur, snelheid, en instellingen voor de invoerzone van de extruder voor de dikte van de parison;
 - het instellen, onderhouden en monitoren van de temperatuur van de mallen, met inbegrip van de afkoelsnelheid indien vereist voor de stabiliteit van het product;
 - het voorbereiden en steriliseren van hulpcomponenten die aan de gevormde eenheid worden toegevoegd, bv. flessendoppen;
 - controle van de omgeving, reiniging, sterilisatie en monitoring van de kritieke extrusie-, overdrachts- en afvulruimten, naargelang het geval;
 - partijspecifieke tests van de wanddikte van de verpakking op kritieke punten van de recipiënt;
 - de instellingen voor correcte afvulvolumes, -snelheden en -uniformiteit;
 - de instellingen voor eventuele extra opdruk (partijcodering), reliëfdruk of diepdruk om te waarborgen dat de integriteit en kwaliteit van de eenheden niet in het gedrang komen;
 - de methoden en parameters voor het testen van de integriteit van 100 % van alle afge vulde recipiënten;
 - instellingen voor snij- of ponsgereedschap dat wordt gebruikt om overtollige kunststof rondom afge vulde eenheden te verwijderen (ontbramen).
- VII.6.12. Tijdens de productie moeten passende procedures voor de controle, monitoring en registratie van kritieke procesparameters van het Blow-Fill-Seal-proces en de werking van de uitrusting worden toegepast.
- VII.6.13. In de operationele procedures moet worden beschreven hoe problemen met opblazen, vormen en afsluiten worden opgespoord en verholpen. Afgekeurde eenheden of afsluitingsproblemen moeten worden geregistreerd en onderzocht.

- VII.6.14. Wanneer bij het Blow-Fill-Seal-proces componenten aan gevormde recipiënten worden toegevoegd (bv. doppen op grote flessen met vloeistof voor parenterale toediening), moeten deze componenten op passende wijze worden gedecontamineerd en via een schone, gecontroleerde procedure aan het proces worden toegevoegd. Het volgende is van toepassing:
- a) om de steriliteit van kritieke oppervlakken te waarborgen moet voor aseptische processen de toevoeging van componenten worden uitgevoerd onder klasse A-omstandigheden en met behulp van vooraf gesteriliseerde componenten;
 - b) voor producten die een eindsterilisatie hebben ondergaan, moet met de validatie van de eindsterilisatieprocessen de steriliteit worden gewaarborgd van alle kritieke producttrajecten tussen de component en de gevormde recipiënt, met inbegrip van de delen die tijdens de sterilisatie niet nat worden;
 - c) er moeten testprocedures worden vastgesteld en gevalideerd om de doeltreffende afsluiting van componenten en gevormde recipiënten te waarborgen.
- VII.6.15. Er moeten op basis van een risico-inschatting passende onderhoudsprocedures worden vastgesteld, met inbegrip van onderhouds- en inspectieplannen voor artikelen die van cruciaal belang zijn voor de afsluiting, integriteit en steriliteit van de eenheid.
- VII.6.16. De mallen die voor de recipiënten worden gebruikt, worden beschouwd als kritieke uitrusting. Daarom moet bij elke wijziging of aanpassing van mallen de integriteit van de eindrecipiënt worden beoordeeld en moeten deze wijzigingen of aanpassingen, in voorkomend geval, op basis van de resultaten van die beoordeling, worden gevalideerd. Alle vastgestelde problemen die wijzen op een mogelijk kwaliteitsprobleem van het product moeten worden gedocumenteerd en onderzocht.
- VII.7. **Vriesdrogen** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Vriesdrogen is een kritieke processtap en alle handelingen die de steriliteit van het product of materiaal kunnen beïnvloeden, moeten worden beschouwd als een uitbreiding van de aseptische verwerking. Met name moeten de vriesdrooguitrusting en de bijbehorende processen zodanig worden opgezet dat de steriliteit van het product of het materiaal tijdens het vriesdrogen wordt gewaarborgd door te voorkomen dat tussen het afvullen van producten voor vriesdrogen en het voltooiën van het vriesdroogproces het product verontreinigd wordt met micro-organismen en deeltjes. De controlemaatregelen moeten deel uitmaken van de strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- VII.7.2. De sterilisatie van de vriesdroger en alle bijbehorende uitrusting (bv. plateaus, houders voor flacons) moet worden gevalideerd en de wachttijd tussen de sterilisatiecyclus en het gebruik moet tijdens de simulatie van een aseptisch proces op passende wijze worden getest. De vriesdroger moet regelmatig worden gesteriliseerd, aan de hand van het ontwerp van het systeem. Bovendien moet na onderhoud of reiniging opnieuw een sterilisatie worden uitgevoerd. Gesteriliseerde vriesdrogers en alle bijbehorende uitrusting moeten na sterilisatie tegen verontreiniging worden beschermd.
- VII.7.3. Vriesdrogers en alle bijbehorende zones voor productoverdracht en in-/uitladen moeten zodanig worden ontworpen dat interventies door een operator zoveel mogelijk worden beperkt. De frequentie van sterilisatie van de vriesdroger moet worden bepaald op basis van het ontwerp en de risico's op verontreiniging van het systeem tijdens gebruik. Vriesdrogers die handmatig worden in- of uitgeladen zonder afscheiding door middel van barriëertechnologie, moeten vóór elke lading worden gesteriliseerd. Voor vriesdrogers die door een geautomatiseerd systeem worden in- en uitgeladen of door een gesloten barrièresysteem worden beschermd, moet de frequentie van sterilisatie als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden gemotiveerd en gedocumenteerd.
- VII.7.4. De integriteit van de vriesdroger moet na sterilisatie en tijdens het vriesdrogen worden gehandhaafd. Het filter dat wordt gebruikt om de integriteit van de vriesdroger in stand te houden, moet vóór elk gebruik van het systeem worden gesteriliseerd en de resultaten van de integriteitstests moeten deel uitmaken van de certificering/vrijgave van partijen. Bovendien moet worden gedocumenteerd met welke frequentie de kamer wordt getest op de integriteit van het vacuüm en op lekkage, en moet de maximaal toegestane lekkage van lucht in de vriesdroger worden gespecificeerd en bij het begin van elke cyclus worden gecontroleerd.

⁽³¹⁾ In deze bijlage wordt onder "vriesdrogen" verstaan: een fysisch-chemisch droogproces dat is ontworpen om oplosmiddelen door sublimatie uit zowel waterige als niet-waterige systemen te verwijderen, voornamelijk om het product of het materiaal stabiel te maken. Vriesdrogen wordt ook met de term lyofilisatie aangeduid.

- VII.7.5. Plateaus voor gebruik bij vriesdrogen moeten regelmatig worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat zij niet vervormd of beschadigd zijn.
- VII.7.6. Punten die in aanmerking moeten worden genomen bij de opzet van het inladen (en uitladen, wanneer het gevriesdroogde materiaal nog niet is afgesloten en nog is blootgesteld), zijn onder andere:
- het ladingspatroon in de vriesdroger moet worden gespecificeerd en gedocumenteerd;
 - het overbrengen van gedeeltelijk gesloten recipiënten naar een vriesdroger moet steeds plaatsvinden onder klasse A-omstandigheden en op zodanige wijze dat directe interventies door een operator tot een minimum worden beperkt. Er moeten technologieën zoals transportsystemen of verplaatsbare overbrengingssystemen (bv. transportkarren voorzien van een systeem voor schone lucht, verplaatsbare werkstations met een unidirectionele luchtstroom) worden gebruikt om ervoor te zorgen dat de reinheid van het systeem dat wordt gebruikt voor het overbrengen van de gedeeltelijk gesloten recipiënten, behouden blijft. Als alternatief kunnen plateaus die in een klasse A-ruimte zijn afgesloten en tijdens hun verblijf in de klasse B-ruimte niet opnieuw worden geopend, worden gebruikt om gedeeltelijk afgesloten flacons te beschermen (bv. door middel van goed gesloten dozen), mits dit door validatie wordt ondersteund;
 - luchtstroompatronen mogen niet nadelig worden beïnvloed door transportmiddelen en ventilatie van de ladingszone;
 - niet-afgesloten recipiënten (zoals gedeeltelijk afgesloten flacons) moeten onder klasse A-omstandigheden worden bewaard en moeten normaal gesproken door middel van een fysiekebarrièretechnologie of andere passende maatregelen van de operators worden gescheiden;
 - wanneer het plaatsen van de stoppen niet is afgerond voordat de vriesdroger wordt geopend, moet het uit de vriesdroger verwijderde product tijdens de verdere hantering onder klasse A-omstandigheden worden bewaard;
 - hulpmiddelen die bij het in- en uitladen van de vriesdroger worden gebruikt (bv. plateaus, zakken, plaatsingshulpmiddelen, pincetten), moeten steriel zijn.
- VII.8. **Gesloten systemen**
- VII.8.1. Het gebruik van gesloten systemen kan het risico op verontreiniging met micro-organismen, deeltjes en chemische stoffen uit de directe omgeving verminderen. Gesloten systemen moeten zodanig worden ontworpen dat handmatige handelingen en de daarmee samenhangende risico's tot een minimum worden beperkt.
- VII.8.2. Het is van cruciaal belang om de steriliteit te waarborgen van alle productcontactoppervlakken van gesloten systemen die voor aseptische verwerking worden gebruikt. Het ontwerp en de keuze van elk gesloten systeem dat voor aseptische verwerking wordt gebruikt, moeten er daarom voor zorgen dat de steriliteit in stand wordt behouden. De aansluiting van steriele uitrusting (bv. slangen/leidingen) die na het eindfilter van sterilisatiekwaliteit wordt gebruikt, moet aseptisch verlopen (bv. door middel van intrinsiek steriele aansluitingssystemen).
- VII.8.3. Er moeten passende maatregelen worden ingevoerd ter waarborging van de integriteit van componenten die in aseptische aansluitingen worden gebruikt. De wijze waarop dit tot stand wordt gebracht, moet in de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden vastgelegd en behandeld. Er moet met name worden overwogen om passende systeemintegriteitstests uit te voeren wanneer er een risico bestaat dat de steriliteit van het product in het gedrang komt. De beoordeling van leveranciers moet bestaan uit het verzamelen van gegevens over mogelijke ontstaanswijzen van fouten die kunnen leiden tot een verlies van de steriliteit van het systeem.
- VII.8.4. De achtergrondomgeving waarin gesloten systemen zich bevinden, moet worden bepaald met inachtneming van het ontwerp van het systeem en de uitgevoerde processen. Bij aseptische verwerking en wanneer het risico bestaat dat de integriteit van het systeem in het gedrang komt, moet het systeem zich in een klasse A-ruimte bevinden. Indien kan worden aangetoond dat de integriteit van het systeem bij elk gebruik gewaarborgd blijft (bv. door middel van drukveranderingstests en/of monitoring), mag een ruimte van een lagere klasse worden gebruikt. Elke verplaatsing tussen geclassificeerde ruimten moet grondig worden beoordeeld overeenkomstig afdeling III.2 van deze bijlage. Het openen van het gesloten systeem (bv. voor onderhoud van een productielijn voor bulkproducten) moet plaatsvinden in een geclassificeerde ruimte die passend is voor de betreffende materialen (bv. klasse C voor eindsterilisatieprocessen of klasse A voor aseptische verwerking), of moet worden gevolgd door een verdere reiniging en desinfectie (en sterilisatie in geval van aseptische processen).

VII.9. Systemen voor eenmalig gebruik ⁽³²⁾

- VII.9.1. Systemen voor eenmalig gebruik kunnen worden ingezet bij de vervaardiging van steriele producten als alternatief voor herbruikbare uitrusting. Systemen voor eenmalig gebruik kunnen bestaan uit afzonderlijke componenten of uit meerdere componenten, zoals zakken, filters, slangen, verbindingstukken, ventielen, opslagflessen en sensoren. Systemen voor eenmalig gebruik moeten zodanig worden ontworpen dat de noodzaak van manipulaties en de complexiteit van handmatige interventies worden beperkt.
- VII.9.2. Er zijn enkele specifieke risico's verbonden aan systemen voor eenmalig gebruik die moeten worden beoordeeld als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing, waaronder, maar niet beperkt tot:
- de interactie tussen het product en het productcontactoppervlak (zoals adsorptie of uit het materiaal lekkende stoffen ⁽³³⁾ en extraheerbare stoffen ⁽³⁴⁾);
 - de kwetsbaarheid van het systeem in vergelijking met vaste, herbruikbare systemen;
 - de toename van het aantal en de complexiteit van handmatige handelingen (waaronder inspectie en bediening van het systeem) en van de tot stand gebrachte verbindingen;
 - de complexiteit van de assemblage;
 - de uitvoering van de integriteitstests voor en na gebruik voor filters van sterilisatiekwaliteit;
 - het risico op gaten en lekkage;
 - de kans dat het systeem bij het openen van de buitenverpakking wordt beschadigd;
 - het risico op verontreiniging met deeltjes.
- VII.9.3. Sterilisatieprocessen voor systemen voor eenmalig gebruik moeten worden gevalideerd en er moet worden aangetoond dat zij geen nadelige invloed hebben op de prestaties van het systeem.
- VII.9.4. De beoordeling van leveranciers van wegwerpsystemen, met inbegrip van sterilisatie, is van cruciaal belang voor de selectie en het gebruik van deze systemen. Daarom moet voor steriele systemen voor eenmalig gebruik de steriliteitsgarantie worden gecontroleerd als onderdeel van de kwalificatie van de leverancier en moet bij ontvangst worden gecontroleerd of elke eenheid gesteriliseerd is.
- VII.9.5. De adsorptie en reactiviteit van het product met productcontactoppervlakken moeten onder procesomstandigheden worden beoordeeld.
- VII.9.6. Er moet een beoordeling worden uitgevoerd van de profielen van de systemen voor eenmalig gebruik ten aanzien van extraheerbare en uit het materiaal lekkende stoffen en het eventuele effect daarvan op de kwaliteit van het product, met name wanneer het systeem is vervaardigd uit op polymeren gebaseerde materialen. Om de profielgegevens ten aanzien van de extraheerbare stoffen te evalueren, moet elke component worden beoordeeld. Een beoordeling van onderzoeken naar profielen ten aanzien van uit het materiaal lekkende stoffen (met inbegrip van veiligheidsaspecten) moet in overweging worden genomen voor componenten die worden geacht een hoog risico te hebben ten aanzien van uit het materiaal lekkende stoffen, en ook voor componenten die verwerkte materialen kunnen absorberen of componenten die langdurig in contact komen met materialen. Bij het toepassen van gesimuleerde verwerkingsomstandigheden moeten deze een accurate weergave zijn van de werkelijke verwerkingsomstandigheden en moeten zij wetenschappelijk onderbouwd zijn.

⁽³²⁾ In deze bijlage wordt onder “systemen voor eenmalig gebruik” verstaan: systemen waarin onderdelen die in contact komen met het product, slechts eenmaal worden gebruikt ter vervanging van herbruikbare uitrusting zoals roestvrijstalen transportleidingen of bulkrecipiënten.

⁽³³⁾ In deze bijlage wordt onder “uit het materiaal lekkende stoffen” verstaan: chemische stoffen die onder normale gebruiks- of opslagomstandigheden uit het productcontactoppervlak van de procesuitrusting of recipiënten migreren naar het product of materiaal dat wordt verwerkt.

⁽³⁴⁾ In deze bijlage wordt onder “extraheerbare stoffen” verstaan chemische stoffen die bij blootstelling aan een geschikt oplosmiddel onder extreme omstandigheden migreren vanuit het oppervlak van de procesuitrusting naar het product of het materiaal dat wordt verwerkt.

- VII.9.7. Systemen voor eenmalig gebruik moeten zodanig worden ontworpen dat zij tijdens de verwerking onder de beoogde gebruiksomstandigheden hun integriteit behouden. Er moet aandacht worden besteed aan de structurele integriteit van de componenten voor eenmalig gebruik wanneer de mogelijkheid bestaat dat deze tijdens routinematige verwerking of transport aan extreme omstandigheden (bv. bevriezing en ontdooiing) worden blootgesteld, waarbij ook wordt gecontroleerd of intrinsiek steriele aansluitingssystemen (zowel door middel van hitte afgesloten als mechanisch afgesloten aansluitingen) onder deze omstandigheden intact blijven.
- VII.9.8. Er moeten aanvaardingscriteria worden vastgesteld en ingevoerd voor systemen voor eenmalig gebruik die overeenkomen met de risico's of het kritieke karakter van de producten en de processen. Bij ontvangst moet elk deel van een systeem voor eenmalig gebruik worden gecontroleerd om te waarborgen dat deze zijn vervaardigd, aangevoerd en afgeleverd overeenkomstig de goedgekeurde specificatie. Vóór gebruik moet een visuele inspectie worden uitgevoerd van de buitenverpakking (bv. uiterlijk van de kartonnen buitenverpakking, zakken voor producten) en de etiketten, en moeten de bijgevoegde documenten (bv. conformiteitscertificaat en bewijs van sterilisatie) worden beoordeeld, en de resultaten van deze inspectie en beoordeling moeten worden gedocumenteerd.
- VII.9.9. Kritieke handmatige handelingen met systemen voor eenmalig gebruik, zoals assemblage en aansluitingen, moeten passende controles doorlopen en tijdens simulatie van een aseptisch proces worden getoetst.

AFDELING VIII

MONITORING VAN DE OMGEVING EN VAN PROCESSEN

VIII.1. Algemene voorschriften

- VIII.1.1. Elke locatie moet beschikken over een programma voor monitoring van de omgeving en van processen om de controles te monitoren die zijn opgezet om het risico op verontreiniging met micro-organismen of deeltjes tot een minimum te beperken. Het programma, dat deel uitmaakt van de algemene strategie voor verontreinigingsbeheersing, moet doorgaans de volgende elementen omvatten:
- monitoring van de omgeving — het totaal aan deeltjes;
 - monitoring van de omgeving en het personeel — levensvatbare deeltjes;
 - temperatuur, relatieve vochtigheid en andere specifieke kenmerken;
 - simulatie van een aseptisch proces (alleen voor aseptisch vervaardigde producten).
- VIII.1.2. Afzonderlijk beschouwd is de betrouwbaarheid van elk van de elementen van het monitoringsysteem beperkt. Daarom kan het resultaat van elk van de hierboven beschreven elementen van het monitoringprogramma afzonderlijk niet worden beschouwd als een indicator van aseptis. De resultaten van alle elementen van het programma dragen echter bij tot bevestiging van de betrouwbaarheid van de opzet, de validatie en de werking van het gemonitorde systeem.
- VIII.1.3. De informatie uit het programma moet worden gebruikt voor de routinematige certificering/vrijgave van partijen en voor periodieke beoordelingen tijdens procesevaluaties of onderzoeken. Hoewel dit zowel voor eindsterilisatie als voor aseptische processen geldt, wordt erkend dat het kritieke karakter van de effecten naargelang het product en het type proces kan verschillen.

VIII.2. Monitoring van de omgeving en van processen

- VIII.2.1. Het programma voor monitoring van de omgeving heeft twee doelstellingen:
- de zekerheid verschaffen dat cleanrooms en schone-luchtuitrusting een omgeving met een passende luchtzuiverheid blijven bieden, overeenkomstig ontwerp- en regelgevingsvereisten;
 - afwijkingen van grenswaarden voor de omgeving doeltreffend detecteren, wat vervolgens aanleiding moet geven tot het opstarten van een onderzoek en een beoordeling van de risico's voor de productkwaliteit.

Om een uitgebreid programma voor monitoring van de omgeving op te stellen, met inbegrip van bemonsteringspunten, frequentie en methoden van de monitoring, en incubatieomstandigheden (bv. tijd, temperatuur, aerobe en/of anaerobe omstandigheden), worden risicobeoordelingen uitgevoerd. Bij de risicobeoordeling moeten met name kritieke monitoringsplaatsen worden vastgesteld; namelijk de plaatsen waar de aanwezigheid van micro-organismen tijdens de verwerking effect kan hebben op de productkwaliteit (bv. klasse A-ruimten, aseptische verwerkingsruimten en de klasse B-ruimten die in directe verbinding staan met de klasse A-ruimte).

De risicobeoordelingen moeten worden uitgevoerd op basis van de specifieke kenmerken van de procesinputs en het eindproduct, de faciliteit, de uitrusting, het kritieke karakter van specifieke processen en stappen, de betrokken handelingen, de gegevens van de routinematige monitoring, de tijdens de kwalificatie verkregen monitoringgegevens en de kennis van typische microbiota die uit de omgeving zijn geïsoleerd. Daarom is voor het opstellen van het programma voor monitoring van de omgeving diepgaande kennis van deze aspecten vereist. Andere relevante informatie, zoals visualisatie-onderzoek van de luchtstroom, moet eveneens in aanmerking worden genomen.

De risicobeoordelingen moeten regelmatig worden geëvalueerd om de doeltreffendheid van het programma voor monitoring van de omgeving van de locatie te bevestigen.

- VIII.2.2. Tijdens alle kritieke fasen van de verwerking, waaronder het opstellen van uitrusting, moet tijdens bedrijf routinematige monitoring van cleanrooms, schone-luchtuitrusting en personeel plaatsvinden.
- VIII.2.3. Andere kenmerken, zoals temperatuur en relatieve vochtigheid, moeten binnen de marges worden gehouden die in overeenstemming zijn met de product-/verwerkings-/personeelsvereisten en die het in stand houden van de vastgestelde reinheidsnormen (bv. klasse A of B) ondersteunen.
- VIII.2.4. Bij de monitoring van klasse A-ruimten moet worden aangetoond dat tijdens kritieke bewerkingen aseptische verwerkingsomstandigheden in stand worden gehouden. De monitoring moet worden uitgevoerd op plaatsen waar het risico op verontreiniging van de oppervlakken van de steriele uitrusting, de recipiënten, de sluitingen en het product het grootst is. De selectie van monitoringsplaatsen en de oriëntatie en positionering van bemonsteringsuitrusting moeten geschikt zijn om betrouwbare gegevens uit de kritische zones te verkrijgen.
- VIII.2.5. Bemonsteringsmethoden mogen geen risico op verontreiniging van de vervaardigingshandelingen opleveren.
- VIII.2.6. Er moeten passende alarmniveaus en actiegrenswaarden worden vastgesteld voor de resultaten van de monitoring van levensvatbare deeltjes en het totaal aan deeltjes. De maximale actiegrenswaarden voor het totaal aan deeltjes worden in tabel 5 en de maximale actiegrenswaarden voor de levensvatbare deeltjes worden in tabel 6 beschreven. Er kunnen echter strengere actiegrenswaarden vereist zijn op basis van trends in de gegevens, de aard van het proces of op basis van wat er in de strategie voor verontreinigingsbeheersing is bepaald. Zowel voor levensvatbare deeltjes als voor het totaal aan deeltjes moeten op basis van de resultaten van cleanroomkwalificatietests alarmniveaus worden vastgesteld en deze moeten periodiek worden geëvalueerd op basis van lopende trendgegevens.
- VIII.2.7. De alarmniveaus voor klasse A (alleen het totaal aan deeltjes), klasse B, klasse C en klasse D moeten zodanig worden afgesteld dat ongunstige trends (bv. een aantal gebeurtenissen of individuele gebeurtenissen die wijzen op een verslechtering van de omgevingscontroles) worden gedetecteerd en aangepakt.
- VIII.2.8. In de monitoringprocedures moet de aanpak voor het omgaan met trends worden vastgelegd. Trends omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:
 - een toename van het aantal overschrijdingen van actiegrenswaarden of alarmniveaus;
 - opeenvolgende overschrijdingen van alarmniveaus;
 - regelmatig maar geïsoleerd optredende afwijkingen van de actiegrenswaarden die een gemeenschappelijke oorzaak kunnen hebben (bv. afzonderlijk optredende afwijkingen die altijd volgen op gepland preventief onderhoud);
 - veranderingen in de soort microbiota en van de aantallen en predominantie van specifieke organismen. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de terugvinding van organismen waaruit zou kunnen blijken dat er sprake is van een verlies van controle, een verslechtering van de reinheid of van de aanwezigheid van organismen die moeilijk onder controle te houden zijn, zoals sporenvormende micro-organismen en schimmels.

VIII.2.9. Het monitoren van cleanrooms van klasse C en D tijdens bedrijf moet worden uitgevoerd op basis van tijdens de kwalificatie verzamelde gegevens en routinegegevens, zodat een effectieve trendanalyse mogelijk is. De vereisten voor alarmniveaus en actiegrenswaarden zijn afhankelijk van de aard van de uitgevoerde handelingen. Actiegrenswaarden kunnen strenger zijn dan de waarden die in tabellen 5 en 6 worden vermeld.

VIII.2.10. Als de actiegrenswaarden worden overschreden, moet een onderzoek naar de onderliggende oorzaak worden uitgevoerd, moeten de mogelijke effecten op het product (met inbegrip van de tussen de monitoring en de rapportage geproduceerde partijen) worden beoordeeld en moeten corrigerende en preventieve maatregelen (in voorkomend geval) worden genomen.

Als de alarmniveaus worden overschreden, zijn een beoordeling en follow-up verplicht, waarbij ook moet worden overwogen om een onderzoek in te stellen en/of corrigerende maatregelen te nemen om verdere achteruitgang van de omgeving te voorkomen.

Het bovenstaande moet in de operationele procedures worden opgenomen.

VIII.3. Monitoring van de omgeving — het totaal aan deeltjes

VIII.3.1. Een monitoringprogramma voor het totaal aan deeltjes moet worden opgezet om gegevens te verkrijgen voor de beoordeling van de potentiële risico's van verontreiniging en om te waarborgen dat de omgeving voor steriele/aseptische bewerkingen in een gekwalificeerde staat wordt gehouden.

VIII.3.2. De grenswaarden voor de concentratie van deeltjes in de lucht bij monitoring van de omgeving voor elke geclassificeerde ruimte zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5

Maximaal toegestane concentratie voor het totaal aan deeltjes bij monitoring.

Klasse	Maximale grenswaarden voor het totaal aan deeltjes $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximale grenswaarden voor het totaal aan deeltjes $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in rust	tijdens bedrijf	in rust	tijdens bedrijf
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	niet vooraf vastgesteld ⁽¹⁾	29 300	niet vooraf vastgesteld ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Voor klasse D zijn de grenswaarden tijdens bedrijf niet vooraf vastgesteld. De fabrikant moet grenswaarden tijdens bedrijf vaststellen op basis van een risicobeoordeling en routinegegevens, indien van toepassing.

Opmerking 1: De in de tabel vermelde grenswaarden voor deeltjes "in rust" moeten worden bereikt na een korte "reinigingsperiode" die tijdens de kwalificatie wordt vastgesteld (richtwaarde van minder dan 20 minuten) in onbemande toestand, na afloop van de bewerkingen.

Opmerking 2: incidentele aanwijzingen voor tellingen van macrodeeltjes, met name voor deeltjes $\geq 5 \mu\text{m}$, binnen klasse A kunnen worden beschouwd als onjuiste tellingen als gevolg van elektronische ruis, strooiligheid, verlies door gelijktijdigheid (coincidence loss) enz. Opeenvolgende of regelmatige tellingen van lage concentraties kunnen echter wijzen op een mogelijke verontreiniging en moeten daarom worden onderzocht. Dergelijke gebeurtenissen kunnen wijzen op een vroegtijdige uitval van het filtratiesysteem voor de luchttoevoer in de ruimte, een defect van de uitrusting of op slechte praktijken tijdens het instellen en routinematig gebruik van de machine.

VIII.3.3. Voor klasse A moet gedurende de gehele kritieke verwerking, met inbegrip van de assemblage van de uitrusting, deeltjesmonitoring worden uitgevoerd.

VIII.3.4. De klasse A-ruimte moet voortdurend en met een geschikte bemonsteringssnelheid (minimaal 28 liter (1 ft³) per minuut) worden gemonitord (op deeltjes $\geq 0,5$ en deeltjes $\geq 5 \mu\text{m}$), zodat alle interventies, kortstondige gebeurtenissen en eventuele systeemverslechteringen worden geregistreerd. Elke afzonderlijke monsterruitslag moet veelvuldig en met een zodanige frequentie dat elke mogelijke afwijking tijdig kan worden vastgesteld en erop kan worden gereageerd, door het systeem worden gecorrigeerd aan alarmniveaus en actiegrenswaarden. Indien alarmniveaus worden overschreden, moeten alarmen worden geactiveerd. In de procedures moet worden vastgelegd welke maatregelen moeten worden genomen in reactie op alarmmeldingen, met inbegrip van de overweging om aanvullende monitoring op micro-organismen toe te passen.

- VIII.3.5. Aanbevolen wordt om voor de klasse B-ruimte een soortgelijk systeem te gebruiken, hoewel de bemonsteringsfrequentie kan worden verminderd. De klasse B-ruimte moet met een zodanige frequentie en met een voldoende grote monstergrootte worden gemonitord dat wordt gewaarborgd dat met behulp van het programma elke toename van de verontreinigingsniveaus en elke verslechtering van het systeem kan worden vastgesteld. Indien alarmniveaus worden overschreden, moeten alarmen worden geactiveerd.
- VIII.3.6. Bij de keuze van het monitoringsysteem moet rekening worden gehouden met alle risico's die de bij de vervaardigingshandelingen gebruikte materialen (bv. levende organismen, poedervormige producten of radiofarmaca) met zich meebrengen en die biologische, chemische of stralingsgevaaren kunnen veroorzaken.
- VIII.3.7. Indien er contaminanten aanwezig zijn als gevolg van de betrokken processen en deze de deeltjesteller mogelijk kunnen beschadigen of een gevaar kunnen vormen (bv. levende organismen, poedervormige producten en stralingsgevaar), moeten de frequentie en de toegepaste strategie toereikend zijn om de omgevingsclassificatie, zowel voor als na blootstelling aan het risico, te waarborgen. Er moet worden overwogen om de monitoring van levensvatbare deeltjes uit te breiden om waar nodig een uitgebreide monitoring van het proces te waarborgen. Daarnaast moet tijdens gesimuleerde bewerkingen met passende tussenpozen monitoring worden uitgevoerd. De vastgestelde aanpak maakt deel uit van de strategie voor verontreinigingsbeheersing.
- VIII.3.8. De grootte van de met automatische systemen in het kader van de monitoring genomen monsters hangt doorgaans af van de bemonsteringsfrequentie van het gebruikte systeem. Het volume van het monster hoeft niet hetzelfde te zijn als het volume dat wordt gebruikt voor de formele classificatie van de cleanrooms en de schone-luchtuitrusting. Het volume van de in het kader van de monitoring genomen monsters moet worden gemotiveerd.

VIII.4. **Monitoring van omgeving en personeel — levensvatbare deeltjes**

- VIII.4.1. Bij aseptische bewerkingen moet regelmatig monitoring op micro-organismen worden gemonitord, waarbij gebruik wordt gemaakt van een combinatie van methoden zoals sedimentatieplaten, volumetrische luchtbemonstering, bemonstering van handschoenen, kleding en oppervlakken (bv. met behulp van swabs en contactplaten). Meer bepaald:

- moet binnen de cleanrooms, wanneer er geen normale vervaardigingshandelingen plaatsvinden (bv. na desinfectie, vóór aanvang van de productie, na voltooiing van de partij en na een periode van stillegging), en in bijbehorende ruimten die niet zijn gebruikt, op levensvatbare deeltjes worden gemonitord om mogelijke verontreinigingsincidenten op te sporen die van invloed kunnen zijn op de controles binnen de cleanrooms. In geval van een incident kunnen extra bemonsteringspunten worden gebruikt om de doeltreffendheid van een corrigerende maatregel (bv. reiniging en desinfectie) te controleren;
- tijdens de volledige duur van de kritieke verwerking, met inbegrip van de assemblage van de uitrusting (tot stand brengen van de aseptische opstelling), moet in de klasse A-ruimte (bv. luchtbeemonstering of sedimentatieplaten) een continue monitoring van de lucht op levensvatbare deeltjes worden uitgevoerd. Een soortgelijke benadering moet worden overwogen voor klasse B-cleanrooms, op basis van een inschatting van het risico van effecten op de aseptische verwerking. De monitoring moet zodanig worden uitgevoerd dat alle interventies, kortstondige gebeurtenissen en eventuele systeemverslechteringen worden geregistreerd en dat alle risico's worden vermeden die het gevolg zijn van interventies die deel uitmaken van de monitoringwerkzaamheden.

De gebruikte bemonsteringsmethode moet als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing worden onderbouwd en er moet worden aangetoond dat deze methode geen ongunstige effecten heeft op de luchtstroompatronen van klasse A en B. De oppervlakken van de cleanroom en de uitrusting moeten aan het einde van een bewerking worden gemonitord.

- VIII.4.2. De monitoring van personeel moet plaatsvinden op basis van een risicobeoordeling, waarbij de locaties, het type en de frequentie van de monitoring worden geëvalueerd op basis van de uitgevoerde handelingen en de nabijheid van kritische zones. Het is essentieel om personeel in klasse A- en klasse B-ruimten te monitoren op micro-organismen. Bij handmatige handelingen (bv. aseptisch samenstellen of afvullen) moet extra aandacht worden besteed aan de monitoring van kleding op micro-organismen en moeten de toegepaste monitoring-maatregelen worden gemotiveerd in het kader van de strategie voor verontreinigingsbeheersing.

- VIII.4.3. De monitoring moet onder meer bestaan uit het periodiek afnemen van monsters bij personeel tijdens het proces. Het afnemen van monsters bij personeel moet zodanig worden uitgevoerd dat het proces niet in gevaar komt. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan het monitoren van personeel na betrokkenheid bij kritieke interventies (hierbij moeten op zijn minst handschoenen, maar afhankelijk van het proces ook andere delen van de beschermende kleding worden gemonitord) en telkens wanneer de klasse B-cleanroom wordt verlaten (monitoring van handschoenen en beschermende kleding).
- VIII.4.4. Bij het monitoren van handschoenen na kritieke interventies moeten de buitenhandschoenen worden vervangen voordat de activiteit wordt voortgezet. Wanneer het vereist is om na kritieke interventies handschoenen te monitoren, moeten deze worden vervangen voordat de handelingen in de cleanroom worden voortgezet.
- VIII.4.5. Regelmatige toezicht door de kwaliteitsafdeling is vereist als de monitoring routinematig door het productiepersoneel wordt uitgevoerd.
- VIII.4.6. Fabrikanten kunnen overwegen om geschikte alternatieve monitoringsystemen, zoals snelle methoden, in te voeren om problemen als gevolg van verontreiniging met micro-organismen sneller op te sporen en de risico's voor het product te beperken. Deze snelle en geautomatiseerde methoden voor monitoring op micro-organismen kunnen worden toegepast nadat uit validatie is gebleken dat zij gelijkwaardig of superieur zijn aan de bestaande methoden.
- VIII.4.7. Aan de hand van de via de bemonstering verkregen resultaten moeten procedures worden ingevoerd voor het beoordelen en interpreteren van passende maatregelen (indien nodig). Ondersteunende gegevens voor de terugvindings efficiëntie van de geselecteerde bemonsteringsmethoden moeten beschikbaar zijn. De actiegrenswaarden voor verontreiniging met levensvatbare deeltjes zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6

Maximale actiegrenswaarden voor verontreiniging met levensvatbare deeltjes

Klasse	Luchtmonster Kve/m ³	Sedimentatieplaten (diameter 90 mm) kve/4 uur ⁽¹⁾	Contactplaten (diameter 55 mm), kve/plaat ⁽²⁾	Handschoenafdruk, met vijf vingers aan beide handen kve/ handschoen
A	Geen groei ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- ⁽¹⁾ — De sedimentatieplaten moeten tijdens de volledige duur van de bewerkingen (met inbegrip van het opstellen van de uitrusting) in klasse A- en B-ruimten worden blootgesteld en zoals vereist na maximaal vier uur worden vervangen (de blootstellingstijd moet worden gebaseerd op validatie, met inbegrip van terugvindingsonderzoek, en mag geen negatief effect hebben op de geschiktheid van de gebruikte media).
- Voor klasse C- en D-ruimten moeten de blootstellingstijd (met een maximum van vier uur) en de frequentie worden gebaseerd op de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer.
- Afzonderlijke sedimentatieplaten mogen korter dan vier uur worden blootgesteld.

⁽²⁾ Er zijn grenswaarden voor contactplaten van toepassing op uitrusting, ruimte- en kledingoppervlakken binnen de klasse A- en klasse B-ruimten. Routinematige monitoring van de beschermende kleding is normaal gesproken niet vereist voor klasse C- en D-ruimten, afhankelijk van de functie ervan.

⁽³⁾ Voor klasse A-ruimten moet elke groei aanleiding geven tot een onderzoek.

Opmerking 1: De in bovenstaande tabel opgenomen soorten monitoringmethoden zijn voorbeelden en er kunnen andere methoden worden gebruikt, mits daarmee informatie kan worden verschaft gedurende het volledige kritieke proces waarin het product kan worden verontreinigd (bv. aseptische lijnopstelling, aseptische verwerking, afvullen en inladen van een vriesdroger).

Opmerking 2: In het gehele document worden grenswaarden toegepast waarvoor gebruik is gemaakt van telling van kve. Indien andere of nieuwe technologieën worden gebruikt die resultaten op een andere wijze weergeven dan uitgedrukt in kve, moet de fabrikant de toegepaste grenswaarden wetenschappelijk onderbouwen en, indien mogelijk, aan telling van kve correleren.

VIII.4.8. Micro-organismen die in de klasse A- en klasse B-ruimten worden aangetroffen, moeten tot op soortniveau worden geïdentificeerd en er moet worden beoordeeld wat de mogelijke effecten van deze micro-organismen zijn op de productkwaliteit (voor elke betrokken partij) en de algemene stand van zaken wat betreft de verontreinigingsbeheersing. De identificatie van micro-organismen die in klasse C- en D-ruimten worden aangetroffen, moet, in voorkomend geval, worden beschouwd als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing (bv. wanneer actiegrenswaarden of alarmniveaus worden overschreden) of na de isolatie van organismen waaruit zou kunnen blijken dat er sprake is van een verlies van controle of een verslechtering van de reinheid, of de isolatie van organismen die moeilijk onder controle te houden zijn, zoals sporenvormende micro-organismen en schimmels; en deze identificatie wordt met een frequentie die toereikend is om een actueel beeld te behouden van de typische microbiota van deze ruimten, in overweging genomen.

VIII.5. **Simulatie van een aseptisch proces (ook wel afvullen van media genoemd) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. De periodieke verificatie van de doeltreffendheid van de controles die zijn ingesteld voor aseptische verwerking moet bestaan uit een simulatie van een aseptisch proces met gebruikmaking van een steriele voedingsbodem en/of een surrogaat in plaats van het product. De selectie van de voedingsmedia en/of het surrogaat moet worden gebaseerd op het vermogen van de media en/of het surrogaat om tijdens het aseptische proces fysische productkenmerken na te bootsen die een risico vormen voor de steriliteit van het product. Wanneer verwerkingsfasen indirect van invloed kunnen zijn op de levensvatbaarheid van geïntroduceerde verontreiniging met micro-organismen (bv. aseptisch geproduceerde halfvaste stoffen, poeders, vaste stoffen, microsferen, liposomen en andere formuleringen waarbij het product wordt gekoeld, verwarmd of gevriesdroogd), moeten alternatieve procedures worden ontwikkeld die de bewerkingen zo nauwkeurig mogelijk nabootsen. Wanneer bij delen van de simulatie van een aseptisch proces surrogaatmaterialen, zoals buffers, worden gebruikt, mogen deze de groei van mogelijke verontreinigingen niet remmen.

De simulatie van een aseptisch proces is niet het belangrijkste middel om het aseptische proces of aspecten daarvan te valideren. De doeltreffendheid van het aseptische proces moet worden bepaald aan de hand van het procesontwerp en de procescontroles, opleiding en evaluatie van monitoringgegevens.

VIII.5.2. De simulatie van een aseptisch proces moet zo nauwkeurig mogelijk het routinematige aseptische productieproces nabootsen en alle kritieke vervaardigingsstappen omvatten, met name:

- a) bij de simulatie van een aseptisch proces moeten alle aseptische bewerkingen worden beoordeeld die worden uitgevoerd na de sterilisatie- en decontaminatiecycli van de tijdens het proces gebruikte materialen, tot het moment waarop de recipiënt wordt afgesloten;
- b) van niet-filterbare formuleringen moeten eventuele aanvullende aseptische stappen worden beoordeeld;
- c) wanneer aseptische vervaardiging in een inerte atmosfeer plaatsvindt, moet het inerte gas in de processimulatie worden vervangen door lucht, tenzij een anaerobe simulatie is bedoeld;
- d) bij processen waarbij steriele poeders moeten worden toegevoegd, moet worden gebruikgemaakt van een aanvaardbaar surrogaatmateriaal in dezelfde recipiënten als die welke bij het te beoordelen proces worden gebruikt;
- e) gescheiden simulaties van bewerkingen van afzonderlijke eenheden (bv. processen die drogen, mengen, malen en verdelen van een steriel poeder met zich meebrengen) moeten worden vermeden. Elk toepassing van afzonderlijke simulaties moet met een gedocumenteerde motivering worden onderbouwd en ervoor zorgen dat het totaal van de afzonderlijke simulaties nog steeds op het volledige proces betrekking heeft;
- f) de processimulatieprocedure voor gevriesdroogde producten moet de volledige aseptische verwerkingsketen omvatten, met inbegrip van afvullen, vervoeren, inladen, een representatieve verblijfsduur in de kamer, uitladen en afsluiten bij gespecificeerde, gedocumenteerde en onderbouwde omstandigheden die representatief zijn voor de ongunstigste bedrijfsparameters;

⁽³⁵⁾ In deze bijlage wordt onder "simulatie van een aseptisch proces" verstaan de simulatie van het volledige aseptische productieproces om na te gaan of het proces geschikt is om steriliteit te waarborgen dan wel verontreiniging tijdens de productie te voorkomen. Deze simulatie omvat alle handelingen die verband houden met de routinematige productie, zoals, naar gelang het geval, de assemblage van uitrusting, het formuleren, het afvullen, het vriesdrogen en het afsluiten.

- g) de simulatie van het vriesdroogproces moet alle aspecten van het proces nabootsen, met uitzondering van de aspecten die de levensvatbaarheid of de terugvinding van contaminanten kunnen beïnvloeden. Zo moet bijvoorbeeld worden voorkomen dat de oplossing overkookt of bevriest. Factoren die in aanmerking moeten worden genomen bij het bepalen van het ontwerp van een simulatie van een aseptisch proces zijn, in voorkomend geval:
- het gebruik van lucht om het vacuüm te verbreken in plaats van stikstof of andere procesgassen;
 - het repliceren van het maximale interval tussen sterilisatie van de vriesdroger en het gebruik ervan;
 - het repliceren van de maximale tijd tussen filtratie en vriesdrogen;
 - kwantitatieve aspecten van de ongunstigste situaties, bv. het inladen van het grootste aantal plateaus, het repliceren van de langste ladingstijd waarbij de kamer open is ten opzichte van de omgeving.
- VIII.5.3. Bij de simulatie van een aseptisch proces moet rekening worden gehouden met de aseptische manipulaties en interventies waarvan bekend is dat zij tijdens de normale productie optreden, alsook met de ongunstigste situaties, en met het volgende:
- a) inherente en corrigerende interventies die representatief zijn voor het routinematige proces moeten worden uitgevoerd op een wijze en met een frequentie die vergelijkbaar zijn met die van het routinematige aseptische proces;
 - b) de opname en frequentie van interventies in de simulatie van een aseptisch proces moet worden gebaseerd op de beoordeelde risico's voor de steriliteit van het product.
- VIII.5.4. De simulatie van een aseptisch proces mag niet worden gebruikt om praktijken te rechtvaardigen die onnodige risico's op verontreiniging met zich meebrengen.
- VIII.5.5. De volgende elementen zijn relevant voor de ontwikkeling van het plan voor de simulatie van een aseptisch proces:
- a) het in kaart brengen van de ongunstigste omstandigheden voor de relevante variabelen, zoals de grootte van de recipiënt en de lijnsnelheid, en de effecten daarvan op het proces. De uitkomst van de beoordeling moet het gebruik van de geselecteerde variabelen rechtvaardigen;
 - b) het bepalen van de representatieve afmetingen van de combinaties van recipiënten en sluitingen die voor validatie moeten worden gebruikt. Wanneer de gelijkwaardigheid van processen wetenschappelijk is onderbouwd, kan voor de validatie van dezelfde recipiënt/sluiting-configuratie bij verschillende producten een groeperings- of matrixbenadering worden overwogen;
 - c) het bepalen van de maximaal toegestane wachttijden voor het product en voor de uitrusting die tijdens het aseptische proces wordt blootgesteld;
 - d) het bepalen van het per recipiënt afgevlude volume, dat toereikend moet zijn om te waarborgen dat het medium in contact komt met alle oppervlakken van de uitrusting en componenten die het product rechtstreeks kunnen verontreinigen. Daarnaast moet het gebruikte volume zo worden gekozen dat er voldoende lege ruimte boven het vloeistofniveau overblijft om potentiële groei van micro-organismen mogelijk te maken en ervoor te zorgen dat troebelheid tijdens de inspectie kan worden gedetecteerd;
 - e) de vervanging van alle inerte gassen die bij het routinematige aseptische productieproces worden gebruikt door lucht, tenzij anaerobe simulatie wordt beoogd. In dat geval moet het opnemen van incidentele anaerobe simulaties als onderdeel van de algemene validatiestrategie als passend worden beschouwd;
 - f) de geselecteerde voedingsmedia moeten geschikt zijn voor de groei van een aangewezen groep referentiemicro-organismen zoals beschreven in de desbetreffende farmacopee en moeten geschikt zijn voor representatieve lokale isobaten ⁽³⁶⁾;
 - g) de methode voor het opsporen van verontreiniging met micro-organismen moet wetenschappelijk worden onderbouwd om te waarborgen dat verontreiniging op betrouwbare wijze wordt opgespoord;

⁽³⁶⁾ In deze bijlage wordt onder "lokale isolaten" verstaan: micro-organismen die representatief zijn voor de locatie en die vaak worden aangetroffen bij monitoring van de omgeving binnen de geclassificeerde zones/ruimten, met name klasse A- en B-ruimten, bij monitoring van personeel of bij positieve resultaten van steriliteitstests.

- h) de processimulatie moet voldoende lang duren om het proces, de operators die interventies uitvoeren, ploegwisselingen en de geschiktheid van de verwerkingsomgeving op de proef te stellen;
 - i) wanneer de fabrikant met ploegendiensten werkt met verschillende ploegen of ploegen met lange diensten, moet de simulatie van een aseptisch proces zodanig worden opgezet dat factoren die specifiek zijn voor die ploegendiensten en die een risico voor de steriliteit van het product kunnen vormen, worden meegenomen, b.v. de maximale tijd dat een operator in de cleanroom aanwezig mag zijn;
 - j) het simuleren van normale onderbrekingen van de aseptische vervaardiging waarbij het proces stilligt (bv. wisseling van ploegen, bijvullen van doseervaten, introductie van extra uitrusting);
 - k) het waarborgen dat de monitoring van de omgeving wordt uitgevoerd zoals vereist voor de routinematige productie en gedurende de volledige duur van de processimulatie;
 - l) wanneer er sprake is van vervaardiging in een productiecampagne, zoals bij het gebruik van barrièretechnologieën of de vervaardiging van steriele werkzame stoffen, moet aandacht worden besteed aan de opzet en de uitvoering van de processimulatie, zodat de risico's worden gesimuleerd die zowel aan het begin als aan het einde van de productiecampagne bestaan, en moet worden aangetoond dat de duur van de productiecampagne geen risico's met zich meebrengt;
 - m) de uitvoering van een "simulatie van een aseptisch proces aan het einde van de productie of de productiecampagne" kan worden gebruikt als aanvullende garantie; een dergelijke aanpak mag echter geen vervanging vormen voor routinematige simulatie van een aseptisch proces.
- VIII.5.6. Voor steriele werkzame stoffen moet de partijgrootte toereikend zijn om representatief te zijn voor de routinebewerkingen, om bewerkingen te simuleren die bij het ongunstigste scenario plaatsvinden en om alle oppervlakken te bestrijken die met het steriele product in contact kunnen komen. Bovendien moeten alle gesimuleerde materialen (surrogaten of groeimedia) worden onderzocht op micro-organismen. Het simulatiemateriaal moet toereikend zijn om de degelijkheid van het onderzoek van het gesimuleerde proces te waarborgen en het mag de terugvinding van micro-organismen niet in het gedrang brengen.
- VIII.5.7. Als onderdeel van de initiële validatie moet een simulatie van een aseptisch proces worden uitgevoerd, waarbij ten minste drie opeenvolgende bevredigende simulatietests worden uitgevoerd die alle ploegendiensten omvatten waarin het aseptische proces kan plaatsvinden. Bovendien is een simulatie van een aseptisch proces ook verplicht na elke belangrijke wijziging van de operationele praktijken, faciliteiten, voorzieningen of uitrusting die van invloed kan zijn op de steriliteitsgarantie van het product (bv. wijzigingen in het HVAC-systeem, de uitrusting, het proces, het aantal ploegen of het aantal personeelsleden of na een langdurige stillegging van de faciliteit). Bovendien moet een simulatie van een aseptisch proces (periodieke validatie) gewoonlijk tweemaal per jaar (ongeveer om de zes maanden) voor elk aseptisch proces, elke afvullijn en elke ploeg worden herhaald. Elke operator moet ten minste één keer per jaar met succes deelnemen aan een simulatie van een aseptisch proces. Er moet worden overwogen om een simulatie van een aseptisch proces na de laatste partij vóór stillegging, vóór langdurige periodes van inactiviteit of vóór de buitengebruikstelling (d.w.z. definitieve verwijdering uit het productieproces) of de verplaatsing van een productielijn uit te voeren.
- VIII.5.8. Wanneer er handmatige bewerkingen plaatsvinden (bv. aseptisch samenstellen of afvullen), moet in eerste instantie een validatie worden uitgevoerd van elk type recipiënt, recipiëntsluiting en keten van uitrusting, waarbij elke operator moet deelnemen aan ten minste drie opeenvolgende succesvolle simulaties van aseptische processen, en moet hiervan vervolgens ongeveer om de zes maanden opnieuw een validatie worden uitgevoerd door middel van één simulatie van een aseptisch proces voor elke operator. De partijgrootte voor simulatie van een aseptisch proces moet overeenkomen met die van het routinematige aseptische productieproces.
- VIII.5.9. Het aantal verwerkte (afgefulde) eenheden voor de simulatie van een aseptisch proces moet toereikend zijn om alle handelingen die representatief zijn voor het aseptische productieproces doeltreffend te simuleren. De motivering voor het aantal af te vullen eenheden moet worden opgenomen in de strategie voor verontreinigingsbeheersing. Doorgaans moeten minimaal 5 000 tot 10 000 eenheden worden afgefuld. Voor kleine partijen (bv. minder dan 5 000 eenheden) moet het aantal recipiënten voor een simulatie van een aseptisch proces ten minste gelijk zijn aan de omvang van de productiepartij.

- VIII.5.10. Afgefulde eenheden voor een simulatie van een aseptisch proces moeten vóór incubatie worden geschud, gezwenkt of omgekeerd om ervoor te zorgen dat de media in contact komen met alle binnenoppervlakken van de recipiënt. Alle integrale eenheden uit de simulatie van een aseptisch proces moeten worden geïncubeerd en geëvalueerd, met inbegrip van eenheden met defecten die geen kritiek effect hebben op de integriteit van de recipiënt (bv. cosmetische defecten) of die niet-destructieve procesinterne controles hebben ondergaan.

Als eenheden tijdens de processimulatie worden verwijderd en niet worden geïncubeerd, moeten die eenheden vergelijkbaar zijn met de eenheden die tijdens een routinematige afvulling worden verwijderd, en alleen als in de standaardbedrijfsprocedures voor de productie is gespecificeerd dat eenheden onder dezelfde omstandigheden moeten worden verwijderd (d.w.z. soort interventie, plaats van de productielijn, specifiek aantal verwijderde eenheden). Tijdens een interventie bij het afvullen met media mogen in geen geval meer eenheden worden verwijderd dan tijdens een productieperiode. Voorbeelden hiervan zijn producten die tijdens routineproductie na het opstellen of na een specifieke interventie moeten worden weggegooid.

- VIII.5.11. Wanneer bij het productieproces materialen worden gebruikt die in contact komen met het productoppervlak maar vervolgens worden verwijderd (bv. materialen voor spoelen van uitrusting tijdens productie), moet het verwijderde materiaal worden gesimuleerd met voedingsmedia en worden geïncubeerd als onderdeel van de simulatie van een aseptisch proces, tenzij duidelijk kan worden aangetoond dat dit afvalverwerkingsproces geen invloed heeft op de steriliteit van het product.

- VIII.5.12. Afgefulde eenheden voor simulatie van een aseptisch proces moeten worden geïncubeerd in een transparante recipiënt om groei van micro-organismen visueel te kunnen detecteren. Wanneer de productrecipiënt niet transparant is (bv. bruin glas, ondoorzichtig plastic), kunnen transparante recipiënten met dezelfde vorm worden gebruikt om verontreiniging gemakkelijker te kunnen detecteren. Wanneer een transparante recipiënt met identieke configuratie niet kan worden vervangen, moet een geschikte methode voor de detectie van de groei van micro-organismen worden ontwikkeld en gevalideerd. Micro-organismen die uit verontreinigde eenheden worden geïsoleerd, moeten waar mogelijk tot op soortniveau worden geïdentificeerd als hulpmiddel bij het achterhalen van de waarschijnlijke bron van de contaminant.

- VIII.5.13. Afgefulde eenheden voor simulatie van een aseptisch proces moeten zonder onnodige vertraging worden geïncubeerd om een optimale terugvinding van mogelijke verontreiniging tot stand te brengen. De keuze van de incubatieomstandigheden en -duur moet wetenschappelijk worden onderbouwd en gevalideerd om een passend gevoeligheidsniveau voor de opsporing van verontreiniging met micro-organismen te waarborgen.

- VIII.5.14. Na voltooiing van de incubatie moeten gevulde eenheden voor simulatie van een aseptisch proces worden geïnspecteerd door personeel dat op passende wijze is opgeleid en gekwalificeerd voor het opsporen van verontreiniging met micro-organismen. Deze inspectie moet worden uitgevoerd onder omstandigheden die de identificatie van verontreinigingen met micro-organismen vergemakkelijken. Bovendien moeten monsters van de afgefulde eenheden een positieve controle ondergaan door middel van inoculatie met een geschikte reeks referentieorganismen en representatieve lokale isolaten.

- VIII.5.15. Het doel is uitblijven van groei. Elke verontreinigde eenheid moet worden beschouwd als een mislukte simulatie van een aseptisch proces en in dat geval moeten de volgende maatregelen worden genomen:

- a) er wordt een onderzoek uitgevoerd om de meest waarschijnlijke oorzaak (oorzaken) vast te stellen;
- b) er wordt vastgesteld wat passende corrigerende maatregelen zijn en deze worden uitgevoerd;
- c) er moet een toereikend aantal succesvolle, opeenvolgende simulaties van aseptische processen (normaal gesproken minimaal drie) worden uitgevoerd om aan te tonen dat het productieproces weer onder controle is;
- d) alle relevante registers met betrekking tot de aseptische productie sinds de laatste succesvolle simulatie van een aseptisch proces moeten onmiddellijk worden gecontroleerd. Het resultaat van de beoordeling moet een risicobeoordeling omvatten van de mogelijke inbreuken op de integriteit van partijen die sinds de laatste succesvolle simulatie van een aseptisch proces zijn vervaardigd. Bovendien moeten alle andere partijen die niet op de markt zijn gebracht, in het onderzoek worden opgenomen. Bij elke beslissing over de status ten aanzien van de vrijgave van die partijen moet rekening worden gehouden met de resultaten van het onderzoek;
- e) alle producten die in een productielijn na een mislukte processimulatie zijn vervaardigd, moeten in quarantaine worden geplaatst totdat het falen van de processimulatie met succes is verholpen;

- f) wanneer uit het onderzoek naar de onderliggende oorzaak blijkt dat de storing verband hield met handelingen van de operator, moeten maatregelen worden genomen om de handelingen van de betrokken operator te beperken totdat deze opnieuw is opgeleid en gekwalificeerd;
 - g) de productie mag pas worden hervat nadat de hervalidatie met succes is afgerond.
- VIII.5.16. Alle simulaties van aseptisch processen moeten volledig worden gedocumenteerd en een afstemming bevatten van de verwerkte eenheden (bv. afgepaste, geïncubeerde en niet-geïncubeerde eenheden). De motivering voor de gevulde en niet-geïncubeerde eenheden moet in de documentatie worden opgenomen. Alle interventies die tijdens de simulatie van een aseptisch proces worden uitgevoerd, moeten worden geregistreerd, met inbegrip van het tijdstip van aanvang en beëindiging van elke interventie en de betrokken persoon of personen. Alle gegevens van de monitoring op micro-organismen en andere testgegevens moeten in de geregistreerde gegevens van de partij van de simulatie van een aseptisch proces worden geregistreerd.
- VIII.5.17. Een simulatie van een aseptisch proces mag alleen worden afgebroken in omstandigheden waarin schriftelijke procedures voorschrijven dat commerciële zendingen op dezelfde wijze moeten worden gehanteerd. In dergelijke gevallen moet een onderzoek worden uitgevoerd en gedocumenteerd.
- VIII.5.18. De validatie van het aseptische proces moet worden herhaald wanneer het specifieke aseptische proces gedurende langere tijd niet is uitgevoerd of wanneer er sprake is van een wijziging van het proces, de uitrusting, de procedures of de omgeving die van invloed kan zijn op het aseptische proces, of wanneer er nieuwe productrecipienten of combinaties van recipienten en sluitingen worden toegevoegd.

AFDELING IX

KWALITEITSCONTROLE

- IX.1. Er moet personeel beschikbaar zijn met een passende opleiding en ervaring op het gebied van microbiologie, steriliteitsgarantie en kennis van de processen ter ondersteuning van de opzet van de vervaardigingshandelingen, de regeling voor monitoring van de omgeving en elk onderzoek naar de effecten van gebeurtenissen die te maken hebben met micro-organismen, op de veiligheid van het steriele product.
- IX.2. Specificaties voor grondstoffen, componenten en producten moeten vereisten bevatten voor grenswaarden voor gehalten aan micro-organismen, deeltjes en endotoxinen/pyrogenen wanneer dit op basis van de monitoringgegevens en de algemene strategie voor verontreinigingsbeheersing nodig wordt geacht.
- IX.3. De kwantitatieve bioburdenanalyse moet worden uitgevoerd op elke partij, zowel voor aseptisch afgepaste producten als voor producten die een eindsterilisatie hebben ondergaan, en de resultaten moeten bij de eindbeoordeling van de partij in aanmerking worden genomen. De grenswaarden voor bioburden onmiddellijk vóór het eindfilter van sterilisatiekwaliteit of het eindsterilisatieproces moeten worden vastgesteld met inachtneming van de efficiëntie van de te gebruiken methode. De monsters moeten representatief zijn voor het ongunstigste scenario (bv. aan het einde van de bewaartijd). Wanneer voor producten die een eindsterilisatie hebben ondergaan, sterilisatieparameters⁽³⁷⁾ zijn ingesteld als passend bij de “overkill-methode”, moet de bioburden met passende tussenpozen worden gemonitord.
- IX.4. Voor producten die zijn goedgekeurd voor parametrische vrijgave, moet een ondersteunend programma voor het monitoren van bioburden vóór sterilisatie voor het afgepaste product worden ontwikkeld voordat de sterilisatiecyclus in gang wordt gezet en moet voor elke partij een bioburdentest worden uitgevoerd. De bemonsteringspunten van afgepaste eenheden vóór sterilisatie moeten gebaseerd zijn op het ongunstigste scenario en representatief zijn voor de partij. Alle organismen die tijdens de bioburdentest worden aangetroffen, moeten worden geïdentificeerd en er moet worden bepaald welke invloed zij op de doeltreffendheid van het sterilisatieproces hebben. In voorkomend geval moet ook het endotoxine-/pyrogeengehalte worden gemonitord.
- IX.5. De steriliteitstest die op het afgewerkte product wordt uitgevoerd, moet voor het betrokken product worden gevalideerd. Deze test is slechts de laatste van een reeks kritieke controlemaatregelen waarmee de steriliteit wordt gewaarborgd en mag niet worden gebruikt om de steriliteit te waarborgen van een product dat niet aan de relevante ontwerp-, procedure- of validatieparameters voldoet.

⁽³⁷⁾ In deze bijlage wordt onder “sterilisatie via overkill-methode” verstaan: een proces dat toereikend is om ten minste een 12 log₁₀-reductie te bewerkstelligen van micro-organismen met een minimale D-waarde van 1 minuut.

- IX.6. De steriliteitstest moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. Monsters die voor het uitvoeren van steriliteitstests worden genomen, moeten bovendien representatief zijn voor de gehele partij, maar moeten in het bijzonder monsters omvatten die zijn genomen uit delen van de partij waarbij het grootste risico op verontreiniging bestaat, bijvoorbeeld:
- voor producten die aseptisch zijn afgevuld, moeten de monsters recipiënten omvatten die aan het begin en aan het eind van de partij zijn afgevuld. Het nemen van extra monsters moet op basis van een risico-inschatting worden overwogen (bv. na kritieke interventies);
 - voor producten die in hun definitieve recipiënt door middel van hitte zijn gesteriliseerd, moeten de monsters representatief zijn voor de ongunstigste locaties (bv. het potentieel koudste of traagst opwarmende deel van elke lading);
 - voor gevriesdroogde producten moeten monsters uit verschillende vriesdroogladingen worden genomen.
- Opmerking: Wanneer het productieproces deelpartijen oplevert (bv. voor producten die een eindsterilisatie hebben ondergaan), moeten monsters van elke deelpartij worden genomen en moet voor elke deelpartij een steriliteitstest worden uitgevoerd. In voorkomend geval moet worden overwogen om andere tests van afgewerkte producten via afzonderlijke tests uit te voeren.
- IX.7. Als het niet mogelijk is om vóór de vrijgave de resultaten van de steriliteitstest te verkrijgen omdat de houdbaarheidstermijn van het product te kort is, moeten aanvullende procescontroles en -monitoring en/of alternatieve testmethoden ter beperking van de vastgestelde risico's wetenschappelijk worden onderbouwd en gedocumenteerd.
- IX.8. Elk proces (bv. door middel van verdampte waterstofperoxide, ultraviolet licht) dat wordt gebruikt om de buitenoppervlakken van de steriliteitsmonsters vóór het testen te decontamineren, mag geen negatieve invloed hebben op de gevoeligheid van de testmethode of de betrouwbaarheid van het monster.
- IX.9. De media die voor het testen van producten worden gebruikt, moeten vóór gebruik op kwaliteit worden gecontroleerd overeenkomstig de farmacopee. De media die voor monitoring van de omgeving en simulatie van een aseptisch proces worden gebruikt, moeten vóór gebruik worden getest op groeibevordering, waarbij gebruik wordt gemaakt van een wetenschappelijk onderbouwde en aangewezen groep referentiemicro-organismen die voldoende representatieve lokale isolaten bevat. De kwaliteitscontrole van de media moet doorgaans door de eindgebruiker worden uitgevoerd. Uitbesteding van het testen van media of het laten testen door leveranciers moet worden gemotiveerd en er moet terdege rekening worden gehouden met de transport- en verzendingsomstandigheden.
- IX.10. Gegevens over monitoring van de omgeving en trends die voor geclassificeerde ruimten zijn gegenereerd, moeten worden beoordeeld als onderdeel van de certificering/vrijgave van productpartijen. Wanneer gegevens van monitoring van de omgeving niet aan de verwacht trend voldoen of de vastgestelde grenswaarden overschrijden, moet een schriftelijke procedure beschikbaar zijn waarin wordt beschreven welke maatregelen die moeten worden genomen. Voor producten met een korte houdbaarheidstermijn, waarvoor geen omgevingsgegevens voor het moment van vervaardiging beschikbaar zijn, moeten de meest recente beschikbare gegevens worden geanalyseerd. Daarnaast kan het gebruik van snelle/alternatieve methoden worden overwogen.
- IX.11. Wanneer bij de vervaardiging snelle en geautomatiseerde methoden op het gebied van microbiologie worden gebruikt, moeten deze methoden voor het betrokken product of de betrokken processen worden gevalideerd.
-

BIJLAGE II

BIOLOGISCHE EN IMMUNOLOGISCHE PRODUCTEN

I. TOEPASSINGSGEBIED

- I.1. De aanvullende vereisten in deze bijlage zijn van toepassing op de vervaardiging, controle en het testen van biologische en immunologische diergeneesmiddelen, met uitzondering van geïnactiveerde immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit pathogenen en antigenen die zijn verkregen van een dier of dieren in een epidemiologische eenheid en die worden gebruikt voor de behandeling van dat dier of die dieren in diezelfde epidemiologische eenheid of voor de behandeling van een dier of dieren uit een eenheid met een bevestigd epidemiologisch verband.

Voor de gehele bijlage moeten verwijzingen naar “biologische diergeneesmiddelen” of “biologische geneesmiddelen” zodanig worden opgevat dat deze ook betrekking hebben op immunologische geneesmiddelen.

- I.2. Antibiotica worden over het algemeen niet als biologische geneesmiddelen beschouwd. Niettemin wordt fabrikanten aangeraden te voldoen aan de voorschriften van deze bijlage met betrekking tot de in dit document beschreven procedures die bij de vervaardiging van dergelijke diergeneesmiddelen worden toegepast.
- I.3. Tabel 1 biedt een overzicht van de vervaardigingshandelingen die in het algemeen onder het toepassingsgebied van deze bijlage vallen.

Tabel 1

Type en bron van het materiaal	Voorbeeldproduct	In deze bijlage opgenomen vervaardigingsstappen zijn grijs weergegeven. De GMP-vereisten moeten toenemen naarmate de vervaardiging vordert, van de eerste stappen (bv. verzameling) tot de laatste vervaardigingsstappen (formulering, afvulling). Voor eerdere stadia van de vervaardiging moeten ten minste de GMP-beginselen worden nageleefd.			
Menselijke bron	Enzymen en hormonen afkomstig uit urine	Verzamelen van materiaal ⁽¹⁾	Mengen en/of eerste verwerking	Isolatie en zuivering	Formulering, afvullen
Dierlijke of plantaardige bronnen (niet genetisch gemodificeerd/bewerkt)	Heparinen, insuline, enzymen, eiwitten, allergeenextracten, immunosera	Verzameling van plantaardig of dierlijk materiaal ⁽²⁾	Snijden, mengen en/of eerste verwerking	Isolatie en zuivering	Formulering, afvullen
Virus of bacteriën/fermentatie/celcultuur enz.	Virale of bacteriële vaccins; enzymen/eiwitten	Tot stand brengen en onderhouden van MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Celcultuur en/of -fermentatie	Inactivering indien van toepassing, isolatie en zuivering	Formulering, afvullen
Biotechnologie - fermentatie/celcultuur	Recombinant-producten, monoklonale antilichamen, allergenen, vaccins	Tot stand brengen en onderhouden van MCB en WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Celcultuur en/of -fermentatie	Isolatie, zuivering, modificatie	Formulering, afvullen
Dierlijke bronnen (genetisch gemodificeerd/bewerkt)	Recombinant-eiwitten	Mastercelbank en werkceldbank (werkceldbank van genetisch gemodificeerde cellen/cellen waarvan het genoom is bewerkt)	Verzamelen, snijden, mengen en/of eerste verwerking	Isolatie, zuivering, modificatie	Formulering, afvullen

Type en bron van het materiaal	Voorbeeldproduct	In deze bijlage opgenomen vervaardigingsstappen zijn grijs weergegeven. De GMP-vereisten moeten toenemen naarmate de vervaardiging vordert, van de eerste stappen (bv. verzameling) tot de laatste vervaardigingsstappen (formulering, afvulling). Voor eerdere stadia van de vervaardiging moeten ten minste de GMP-beginselen worden nageleefd.			
Plantaardige bronnen: (genetisch gemodificeerd/bewerkt)	Recombinant-eiwitten, -vaccins, -allergenen	Mastercelbank en werkcelbank (werkcelbank van genetisch gemodificeerde cellen/cellen waarvan het genoom is bewerkt)	Kweken, oogsten ⁽⁵⁾	Eerste extractie, isolatie, zuivering, modificatie	Formulering, afvullen

⁽¹⁾ GMP-beginselen moeten worden nageleefd.

⁽²⁾ Zie afdeling IV voor de mate waarin GMP-beginselen van toepassing zijn.

⁽³⁾ Zie afdeling VI voor de mate waarin de GMP-beginselen van toepassing zijn.

⁽⁴⁾ Zie afdeling VI voor de mate waarin de GMP-beginselen van toepassing zijn. Het onderhoud van de werkcelbank moet plaatsvinden in een GMP-omgeving.

⁽⁵⁾ De normen van de "Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin"(de richtsnoeren inzake goede landbouw- en verzamelingspraktijken voor grondstoffen afkomstig van kruiden) zijn van toepassing.

I.4. Wanneer er sprake is van een continu proces vanaf de winning/isolatie van de werkzame stof uit een biologische bron tot de vervaardiging van het afgewerkte product (bv. diergeneesmiddelen die bestaan uit cellen, op virussen gebaseerde vaccins, fagen), zijn de voorschriften van deze verordening van toepassing op het gehele productieproces.

II. PERSONEEL

II.1. Personeel (waaronder schoonmaak- en onderhoudspersoneel) dat werkzaam is in ruimten waar biologische producten worden vervaardigd en getest, moet een basisopleiding en periodieke bijscholing krijgen die specifiek is gericht op de vervaardigde producten en hun respectieve taken, met inbegrip van maatregelen ter bescherming van het product, het personeel en de omgeving, alsook, in voorkomend geval, een opleiding op het gebied van microbiologie.

II.2. Het personeel moet worden beschermd tegen een mogelijke infectie met de bij de vervaardiging gebruikte biologische agentia. In het geval van biologische agentia waarvan bekend is dat zij bij mensen ziekten veroorzaken, moeten adequate maatregelen worden genomen om te voorkomen dat personeel dat met het agens of met proefdieren werkt, besmet raakt. Indien nodig moeten relevante vaccinaties en gezondheidsmonitoring worden aangeboden, rekening houdend met de specifieke kenmerken van het vervaardigde product (bv. BCG-vaccin ⁽¹⁾, rabiës-, brucella-, leptospira-, tuberculineproducten) en de taken van het personeel.

II.3. Wanneer een gezondheidsprobleem dat een ongunstig effect kan hebben op de kwaliteit van het product, door personeelsleden bij wie dat relevant is, wordt gemeld, of wanneer een dergelijk probleem op een andere wijze aan het licht komt, moet die personeelsleden de toegang tot de productie- of controleruimte worden ontzegd.

II.4. Indien het nodig is om de kans op kruisverontreiniging tot een minimum te beperken, moeten op basis van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer beperkingen worden opgelegd op verplaatsingen van al het personeel (met inbegrip van personeel dat belast is met kwaliteitscontrole, onderhoud en reiniging) ⁽²⁾. In het algemeen mag personeel zich niet vanuit een ruimte verplaatsen waar blootstelling aan levende micro-organismen, genetisch gemodificeerde organismen/organismen waarvan het genoom is bewerkt, toxinen of dieren plaatsvindt, naar een ruimte waar andere producten of andere organismen worden gehanteerd. Als een dergelijke verplaatsing echter onvermijdelijk is, moeten passende verontreinigingsbeheersingsmaatregelen worden genomen die in verhouding staan tot de risico's.

⁽¹⁾ Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin.

⁽²⁾ Personeelsleden die een afgesloten ruimte betreden waar in de afgelopen twaalf uur geen organismen zijn gehanteerd bij bewerkingen in een open keten, worden niet beschouwd als personen met een risico op verontreiniging, tenzij er sprake is van een biologisch agens waarvan in het betreffende land of geografische gebied geen overeenkomstige ziekte voorkomt, of waarvoor in het betreffende land of geografische gebied profylactische maatregelen of een uitroeiingsprogramma worden uitgevoerd.

- II.5. Er moeten adequate maatregelen worden genomen om te voorkomen dat biologische agentia via het als drager optredende personeel buiten de productiefaciliteit terechtkomen. Afhankelijk van het type biologisch agens kunnen dergelijke maatregelen onder andere bestaan uit het volledig wisselen van kleding en verplicht douchen voordat de productieruimte wordt verlaten.

III. BEDRIJFSRUIMTEN EN UITRUSTING

III.1. **Bedrijfsruimten**

- III.1.1. De bedrijfsruimten moeten zodanig worden ontworpen dat de risico's voor het product en de omgeving worden beheerst. Dit kan worden bereikt door het gebruik van afgesloten, schone of gecontroleerde ruimten. In het bijzonder geldt het volgende:

- a) levende biologische agentia die zeer pathogeen zijn, moeten in een afgesloten ruimte worden gehanteerd (zoals bij kwaliteitscontrole, onderzoek en diagnostische diensten enz.). De mate waarin een ruimte wordt afgesloten, moet worden aangepast aan de pathogeniciteit van het agens;
- b) onverminderd de maatregelen die met het oog op de insluiting van bepaalde biologische organismen overeenkomstig punt a) kunnen worden vereist, mag de productie van biologische agentia in het algemeen plaatsvinden in gecontroleerde ruimten, mits dat gebeurt in volledig afgesloten en gesteriliseerde uitrusting en alle relevante verbindingen tot stand zijn gebracht overeenkomstig de voorschriften van bijlage I;
- c) geïnactiveerde biologische agentia moeten in schone ruimten worden gehanteerd. Schone ruimten moeten ook worden gebruikt bij het hanteren van niet-geïnfecteerde cellen die zijn geïsoleerd uit meercellige organismen en, in voorkomend geval, met media die door middel van filtratie zijn gesteriliseerd;
- d) bewerkingen in een open keten waarbij producten of componenten betrokken zijn die vervolgens niet worden gesteriliseerd, moeten, in voorkomend geval, overeenkomstig de vereisten van bijlage I worden uitgevoerd;
- e) behalve in geval van meng- en daaropvolgende afvulhandelingen (of bij gebruik van gesloten systemen), mag binnen een ruimte slechts één biologisch agens tegelijk worden gehanteerd;
- f) productiehandelingen zoals het onderhouden van cellen, mediabereiding, viruscultuur enz. die tot verontreiniging kunnen leiden, moeten in afzonderlijke ruimten worden uitgevoerd, tenzij passende organisatorische en technische maatregelen kunnen worden ingevoerd om verontreiniging te voorkomen;
- g) productieruimten waar biologische agentia worden gehanteerd die bijzonder resistent zijn tegen desinfectie (bv. sporenvormende bacteriën), moeten worden afgescheiden en uitsluitend voor dat specifieke doel worden gebruikt totdat de biologische agentia zijn geïnactiveerd, tenzij passende organisatorische en technische maatregelen kunnen worden ingevoerd om verontreiniging te voorkomen.

- III.1.2. Als onderdeel van de strategie voor verontreinigingsbeheersing moet de mate van omgevingsbeheersing ten aanzien van verontreiniging van de productieruimten met micro-organismen of deeltjes worden aangepast aan de werkzame stof, het tussenproduct of het afgewerkte product en de productiestap, rekening houdend met het potentiële verontreinigingsniveau van de grondstoffen en de risico's voor het product. Wanneer dit relevant is overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer, moet het programma voor monitoring van de omgeving worden aangevuld met methoden om de aanwezigheid van specifieke micro-organismen (d.w.z. gastheerorganismen, gisten, schimmels, anaeroben enz.) op te sporen.

- III.1.3. Vervaardigings- en opslagfaciliteiten, processen en omgevingsclassificaties moeten zodanig worden opgezet dat verontreiniging van producten door invloeden van buitenaf wordt voorkomen. Wanneer processen niet zijn afgesloten van de omgeving en het product daardoor aan de directe omgeving wordt blootgesteld (bv. tijdens het toevoegen van supplementen, media, buffers, gassen), moeten adequate controlemaatregelen worden ingevoerd, waaronder technische en omgevingsmaatregelen. De relevante aspecten die in bijlage I aan bod komen, moeten worden toegepast, met inbegrip van aspecten die verband houden met de vereiste omgevingsklassen en bijbehorende controles.

- III.1.4. Luchtbehandelingsinstallaties moeten zodanig worden ontworpen, gebouwd en onderhouden dat het risico op kruisverontreiniging tussen verschillende productieruimten tot een minimum wordt beperkt en dat waar nodig een adequate afsluiting wordt geboden, en zij kunnen, in voorkomend geval, specifiek moeten zijn voor een bepaalde ruimte. Er moet, op basis van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer, worden overwogen om gebruik te maken van luchtstroomsystemen waarbij lucht na passage door de cleanroom naar de omgevingsruimte(n) wordt afgevoerd.

- III.1.5. Voor de verwerking van steriele producten moeten ruimten met overdruk worden gebruikt, maar met het oog op insluiting is het toegestaan om op specifieke plaatsen waar blootstelling aan pathogenen mogelijk is, onderdruk te gebruiken. Wanneer ruimten met onderdruk of veiligheidskasten voor de aseptische verwerking van materialen met specifieke risico's (bv. pathogenen) worden gebruikt, moeten deze worden omgeven door een schone ruimte van een passende klasse met overdruk. Deze drukcascades moeten duidelijk worden gedefinieerd en voortdurend worden gemonitord met behulp van passende instellingen voor alarmen.
- III.1.6. Ontluchtingsfilters voor lucht moeten hydrofoob zijn en voor hun geplande levensduur worden gevalideerd door middel van integriteitstests die met passende tussenpozen worden uitgevoerd op basis van passende beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer.
- III.1.7. Indien dit noodzakelijk is om risico's op verontreiniging te voorkomen, moeten sluisen voor de doorvoer van uitrusting en kleedkamers voorzien zijn van een vergrendelingsmechanisme of een ander geschikt systeem om te voorkomen dat meer dan één deur tegelijk kan worden geopend. Kleedkamers moeten worden voorzien van lucht die aan dezelfde normen voldoet als de lucht in de werkruimte en moeten zijn uitgerust met afzuiginstallaties die zorgen voor een adequate luchtcirculatie, die onafhankelijk is van die in de werkruimte. Sluisen voor de doorvoer van uitrusting moeten normaal gesproken op dezelfde manier worden geventileerd, maar niet-geventileerde sluisen of sluisen die alleen van toevoerlucht zijn voorzien, kunnen aanvaardbaar zijn.
- III.1.8. Afvoersystemen moeten zodanig worden ontworpen dat afvalwater doeltreffend kan worden geneutraliseerd of ontsmet om het risico op kruisverontreiniging tot een minimum te beperken. De lokale regelgeving moet worden nageleefd om het risico op verontreiniging van de externe omgeving tot een minimum te beperken in overeenstemming met het risico dat verbonden is aan biologisch gevaarlijke afvalstoffen.

Afsluiting/insluiting

- III.1.9. Afgesloten bedrijfsruimten moeten zodanig worden ontworpen dat zij gemakkelijk kunnen worden gedesinfecteerd en moeten de volgende kenmerken hebben:
- a) er is geen directe ontluchting naar buiten;
 - b) er is sprake van ventilatie met lucht bij onderdruk: lucht moet via HEPA-filters worden afgezogen en mag niet worden gehercirculeerd, behalve naar dezelfde ruimte en mits er verdere HEPA-filtratie wordt toegepast (normaal gesproken wordt aan deze voorwaarde voldaan door de gehercirculeerde lucht via de normale toevoer-HEPA-filters voor die ruimte te leiden). Het recyclen van lucht tussen ruimten is alleen toegestaan als deze door twee HEPA-filters passeert, waarvan het eerste filter continu op integriteit wordt gemonitord, en als er adequate maatregelen zijn getroffen voor een veilige afvoer van de uitgaande lucht in geval van defecten aan dit filter.
Wanneer een ruimte met onderdruk wordt gebruikt met het oog op de insluiting van de aseptische verwerking van materialen met specifieke risico's, moeten zij worden gecombineerd met een schone zone van een passende klasse met overdruk (luchtsluis met overdrukzone (bubble airlock), of luchtsluis met onderdruk (sink airlock)). Deze drukcascades moeten duidelijk worden gedefinieerd en voortdurend worden gemonitord met behulp van passende instellingen voor alarmen;
 - c) in afwijking van punt b) moet de lucht uit productieruimten waar exotische organismen⁽³⁾ worden gehanteerd, via twee reeksen in serie geplaatste HEPA-filters worden afgevoerd en mag de lucht uit productieruimten niet worden gehercirculeerd;
 - d) een systeem moet worden ingevoerd voor het verzamelen en desinfecteren van vloeibare effluenten, met inbegrip van het verontreinigde condensaat van sterilisatoren, biogeneratoren enz. Bovendien moeten vast afval, met inbegrip van kadavers van dieren, naar gelang het geval, worden gedesinfecteerd, gesteriliseerd of verbrand. Verontreinigde filters moeten met een veilige methode worden verwijderd;
 - e) kleedkamers moeten worden ontworpen en gebruikt als luchtsluis en moeten in voorkomend geval zijn uitgerust met was- en douchevoorzieningen. De luchtdrukverschillen moeten zodanig zijn dat er geen luchtstroom tussen de werkruimte en de buitenomgeving kan ontstaan en dat er geen risico bestaat op verontreiniging van de bovenkleding die buiten de ruimte wordt gedragen;

⁽³⁾ In deze bijlage wordt onder "exotisch organisme" verstaan: een biologisch agens waarvan de overeenkomstige ziekte niet voorkomt in een bepaald land of geografisch gebied, of waartegen in dat land of geografische gebied profylactische maatregelen of een uitroeiingsprogramma worden toegepast.

- f) voor het doorvoeren van uitrusting is een luchtsluis geïnstalleerd, die zodanig is geconstrueerd dat er geen verontreinigde lucht tussen de werkruimte en de buitenomgeving kan stromen en dat er in de sluis geen risico bestaat op verontreiniging van de uitrusting. De luchtsluis moet van een zodanige afmeting zijn dat het oppervlak van de materialen die erdoor worden gevoerd, doeltreffend kan worden gedecontamineerd. De installatie van een tijdschakelaar op de deurvergrendeling moet worden overwogen, zodat er voldoende tijd is om het decontaminatieproces doeltreffend te laten verlopen;
- g) in voorkomend geval moet als barrière een autoclaaf met dubbele deuren worden gebruikt voor het veilig verwijderen van afvalstoffen en het binnenbrengen van steriele artikelen.

III.1.10. De maatregelen en procedures die voor insluiting worden toegepast om de veiligheid van de operator en de omgeving te waarborgen, mogen niet in strijd zijn met de maatregelen die nodig zijn om de productkwaliteit te waarborgen.

Faciliteit voor meerdere producten

III.1.11. De vervaardiging van biologische producten in een faciliteit waar meerdere producten worden vervaardigd, is aanvaardbaar indien passende maatregelen worden genomen om kruisverontreiniging te voorkomen, zoals:

- maatregelen om kruisverontreiniging van niet-gerelateerde ruimten of uitrusting te voorkomen (bv. gebruik van componenten voor eenmalig gebruik en technische maatregelen zoals gesloten systemen);
- gevalideerde reinigings- en decontaminatieprocedures voorafgaand aan de daaropvolgende vervaardiging van andere producten, met inbegrip van systemen voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC-systemen);
- zowel tijdens vervaardiging als na voltooiing van reiniging en decontaminatie monitoring van de omgeving die gericht is op het micro-organisme dat wordt vervaardigd. Er moet terdege rekening worden gehouden met risico's die optreden als gevolg van het gebruik van bepaalde monitoringuitrusting (bv. monitoring van deeltjes in de lucht) in ruimten waar levende en/of sporenvormende organismen worden gehanteerd;
- controles op het verplaatsen/verwijderen van producten, uitrusting, hulpmiddelen (bv. voor kalibratie en validatie) en wegwerpartikelen om verontreiniging van andere ruimten, andere producten of verschillende productstadia (bv. verontreiniging van geïnactiveerde producten of tot toxoïd geconverteerde producten met niet-geïnactiveerde producten) te voorkomen;
- vervaardiging op basis van productiecampagnes.

Wanneer productie inhoudt dat er meerdere kleine partijen uit verschillende grondstoffen worden vervaardigd, moet rekening worden gehouden met factoren zoals de gezondheidstoestand van donoren en het risico op volledig verlies van het product, wanneer de aanvaarding van gelijktijdige bewerking in overweging wordt genomen.

III.1.12. Bij de beoordeling of voor de afwerkingshandelingen (formulering, afvullen en verpakken) speciaal daarvoor bestemde faciliteiten vereist zijn, moet ook rekening worden gehouden met de specifieke kenmerken van het betrokken biologische product en de kenmerken van andere producten, met inbegrip van niet-biologische producten, die in dezelfde faciliteit worden gehanteerd.

Andere controlemaatregelen voor afwerkingshandelingen kunnen onder meer bestaan uit specifieke volgorden voor het toevoegen van ingrediënten, mengsnelheden, tijd- en temperatuurcontroles, beperkingen van blootstelling aan licht, alsook procedures voor insluiting en reiniging bij morsen.

III.2. Uitrusting

III.2.1. Uitrusting die wordt gebruikt bij de hantering van levende organismen en cellen, met inbegrip van uitrusting voor bemonstering, moet geschikt zijn om verontreiniging tijdens de verwerking te voorkomen, om decontaminatie en sterilisatie (in voorkomend geval) te vergemakkelijken en om verwisseling van verschillende organismen of producten te voorkomen.

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan controlemaatregelen om kruisverontreiniging afkomstig van niet-gefixeerde onderdelen van uitrusting, zoals leidingen, kleppen en filters, te voorkomen (bv. door de functies ervan duidelijk aan te geven).

- III.2.2. Uitrusting voor de opslag van biologische agentia of producten moet geschikt zijn en zodanig worden gebruikt dat elke mogelijke verwisseling wordt voorkomen. Alle opgeslagen artikelen moeten duidelijk en ondubbelzinnig worden geëtiketteerd en in lekdichte recipiënten worden bewaard.
- III.2.3. In voorkomend geval moet de uitrusting zijn voorzien van opname- en/of alarmsystemen (bv. uitrusting waarvoor temperatuurregeling vereist is). Om storingen te voorkomen, moet een systeem van preventief onderhoud worden ingevoerd, in combinatie met een trendanalyse van de geregistreeerde gegevens.
- III.2.4. Uitrusting die wordt gebruikt voor primaire insluiting moet zodanig worden ontworpen en periodiek worden getest dat wordt voorkomen dat biologische agentia in de directe werkomgeving terechtkomen. Toevoer- en afvoeropeningen voor gassen moeten zodanig worden beschermd dat een adequate insluiting tot stand wordt gebracht, bv. door het gebruik van steriliserende hydrofobe filters. Het toevoegen of verwijderen van materiaal moet geschieden met behulp van een steriliseerbaar gesloten systeem, of eventueel in een geschikte laminaire luchtstroom.
- III.2.5. Waar nodig moet de uitrusting op de juiste wijze volgens een gevalideerde methode worden gesteriliseerd. Uitrusting die voor zuivering, scheiding of concentratie wordt gebruikt, moet ten minste voorafgaand aan elk gebruik voor een ander product worden gesteriliseerd of gedesinfecteerd. Het effect van de sterilisatiemethoden op de doeltreffendheid en de validiteit van de uitrusting moet worden onderzocht om de levensduur van de uitrusting te bepalen.
- III.2.6. Waar nodig moeten systemen voor "in-situ-reiniging" ⁽⁴⁾ en "in-situ-stoom" ⁽⁵⁾ ("in-situ-sterilisatie") worden gebruikt. Kleppen op fermentatievaten moeten volledig met stoom kunnen worden gesteriliseerd.
- III.2.7. Voor het inladen van vriesdrogers is een geschikte schone/afgesloten ruimte vereist. Bij het uitladen van vriesdrogers raakt de directe omgeving verontreinigd. Daarom moet bij vriesdrogers met enkele deur de cleanroom worden gedecontamineerd voordat een nieuwe productiepartij in de ruimte wordt gebracht, tenzij die partij uit dezelfde organismen bestaat. Vriesdrogers met dubbele deur moeten na elke cyclus worden gesteriliseerd, tenzij zij in een schone ruimte worden geopend. De sterilisatie van vriesdrogers moet overeenkomstig bijlage I worden uitgevoerd. Als vriesdrogers bij een productiecampagne worden gebruikt, moeten zij ten minste na elke productiecampagne worden gesteriliseerd.

IV. DIEREN

Voor het gebruik van dieren of dierlijke materialen bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen gelden specifieke aanvullende vereisten:

- a) biologische stoffen en producten moeten voldoen aan de meest recente versie van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken;
- b) bij de specificaties voor materialen van dierlijke oorsprong moet rekening worden gehouden met aspecten zoals, naar gelang het geval, de leeftijd, het gewicht en de gezondheidstoestand van de dieren en dit moet overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebeuren;
- c) in voorkomend geval moeten de vereisten van de farmacopee worden nageleefd, met inbegrip van de noodzaak van specifieke tests in omschreven stadia;
- d) er moet een gezondheidsprogramma worden opgezet om adventieve agentia die aanleiding geven tot bezorgdheid (zoönotische ziekten, ziekten van brondieren) te monitoren. Voor het opstellen van een dergelijk programma moet deskundig advies worden ingewonnen. Bij het beoordelen van risico's en risicobeperkende factoren moet met name rekening worden gehouden met verslagen van betrouwbare bronnen over de prevalentie van ziekten op nationaal niveau. Dergelijke bronnen zijn onder meer de Wereldorganisatie voor diergezondheid (WOAH) ⁽⁶⁾ en informatie over programma's voor gezondheidsmonitoring en -controle op nationaal en lokaal niveau;

⁽⁴⁾ In deze bijlage wordt onder "in-situ-reiniging" verstaan: een doorgaans geautomatiseerde methode, waarmee de binnenoppervlakken van uitrusting, leidingen, vaten en bijbehorende montagesstukken worden gereinigd zonder dat deze worden gedemonteerd.

⁽⁵⁾ In deze bijlage wordt onder "in-situ-stoom" verstaan: een doorgaans geautomatiseerde methode, waarmee de binnenoppervlakken van uitrusting, leidingen, vaten en bijbehorende montagesstukken worden gesteriliseerd met behulp van stoom, zonder dat de uitrusting wordt gedemonteerd.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) wanneer er sprake is van slechte gezondheid bij de bron-/donordieren moet worden onderzocht of deze dieren en de dieren waarmee zij in contact zijn gekomen, nog geschikt zijn voor verder gebruik (bij de vervaardiging, als grondstof of basismateriaal, of bij kwaliteitscontrole en veiligheidstests). Beslissingen moeten worden gedocumenteerd.
Om het besluitvormingsproces te ondersteunen ten aanzien van de blijvende geschiktheid van de biologisch werkzame stof of het geneesmiddel waarin de dierlijke grondstoffen of basismaterialen zijn gebruikt of verwerkt, moet een lookback-procedure worden ingevoerd. Dit besluitvormingsproces kan het opnieuw testen van bewaarde monsters uit eerdere afnamen van hetzelfde donordier (in voorkomend geval) omvatten om de laatste negatieve (onbesmette) donatie vast te stellen.
De wachttijd van therapeutische agentia die worden gebruikt voor de behandeling van bron-/donordieren, moet worden gedocumenteerd en worden gebruikt om te bepalen of deze dieren voor een bepaalde periode uit het programma moeten worden verwijderd;
- f) er moet bijzondere aandacht worden besteed aan het voorkomen en monitoren van infecties bij de bron-/donordieren, met inbegrip van aspecten met betrekking tot de herkomst, de faciliteiten, de houderij, de biobeveiligingsprocedures, de testregelingen of de controle van strooisel en voedermiddelen. Dit is met name van belang voor dieren die vrij zijn van gespecificeerde pathogenen ⁽⁷⁾ waarvoor aan de vereisten van een monografie van de Europese farmacopee moet worden voldaan. Voor andere categorieën dieren (bv. gezonde koppels of beslagen) moeten voorschriften voor het monitoren van de dierenverblijven en de gezondheid worden vastgesteld;
- g) voor producten die worden vervaardigd van dieren die genetisch zijn gemodificeerd of waarvan het genoom is bewerkt, moet de traceerbaarheid worden gewaarborgd vanaf de brondieren;
- h) de dierenverblijven voor dieren die voor de productie en controle van biologisch werkzame stoffen en biologische geneesmiddelen worden gebruikt, moeten gescheiden zijn van de productie- en controleruimten. Dergelijke dierenverblijven moeten worden voorzien van passende maatregelen voor insluiting en/of schone ruimten en moeten gescheiden zijn van andere dierenverblijven. Het is met name van belang dat dierenverblijven voor dieren die worden gebruikt voor kwaliteitscontrole waarbij pathogene biologische agentia worden gebruikt, adequaat worden afgesloten;
- i) op de productielocatie moeten dieren, biologische agentia en de daarop uitgevoerde tests naar behoren worden aangeduid om elk risico van verwisseling te voorkomen en alle vastgestelde gevaren te beheersen;
- j) om de kwaliteit en traceerbaarheid van dierlijke materialen afkomstig van slachthuizen te waarborgen, moeten passende maatregelen worden genomen. In het contract/de leveringsovereenkomst met het slachthuis moeten met name de maatregelen worden opgenomen die nodig zijn om de traceerbaarheid van de aangekochte materialen te waarborgen, alsook de toepassing van adequate hygiënische en andere noodzakelijke controlemaatregelen in het slachthuis;
- k) er moeten adequate controles (gebaseerd op beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer) worden toegepast op de toeleveringsketen en tijdens het vervoer van dieren of dierlijke materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen, met inbegrip van gedetailleerde documentatie om de traceerbaarheid te waarborgen. De traceerbaarheid moet worden gewaarborgd, met inbegrip van de verplaatsing van materiaal tussen de locaties waar de eerste verzameling en locaties waar gedeeltelijke en definitieve zuivering plaatsvindt, opslaglocaties, centra, tussenpersonen en tussenhandelaren. De bijzonderheden van dergelijke regelingen moeten worden vastgelegd en eventuele overtredingen moeten worden geregistreerd en onderzocht en er moeten maatregelen worden genomen.

⁽⁷⁾ In deze bijlage wordt onder "vrij van gespecificeerde pathogenen" verstaan: dieren die vrij zijn van gespecificeerde pathogenen. Dergelijke koppels of beslagen delen een gemeenschappelijke omgeving en hebben hun eigen verzorgers die geen contact hebben met groepen die vrij zijn van niet-gespecificeerde pathogenen.

V. GRONDSTOFFEN EN BASISMATERIALEN

- V.1. De bron, herkomst en geschiktheid van biologische grondstoffen en basismaterialen (bv. cryoprotectanten, voederzellen (feeder cells), reagentia, kweekmedia, buffers, serum, enzymen, cytokinen, groeifactoren) moeten duidelijk worden omschreven in schriftelijke specificaties. De specificaties moeten de kwaliteitseisen bevatten die nodig zijn om de geschiktheid van de materialen voor het beoogde gebruik te waarborgen en variabiliteit tot een minimum te beperken (hierbij worden ook relevante aspecten van de productie en controle meegenomen). Microbiologische controles zijn bijzonder belangrijk. De vastgestelde specificaties moeten in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Grondstoffen en basismaterialen moeten in alle productiefasen op passende wijze worden geïdentificeerd.
- V.2. Wanneer de resultaten van de tests die vereist zijn voor het vrijgeven van de grondstoffen, veel tijd in beslag nemen (bv. steriliteitstests), kan het toegestaan zijn de grondstoffen te verwerken voordat de resultaten van de tests beschikbaar zijn, mits het risico van het gebruik van mogelijk afgekeurd materiaal en de mogelijke gevolgen daarvan voor andere partijen worden begrepen en beoordeeld volgens de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer. In dergelijke gevallen wordt een afgewerkt product slechts vrijgegeven als de resultaten van deze tests bevredigend zijn.
- V.3. Het risico op verontreiniging van de grondstoffen en basismaterialen tijdens de verschillende stappen van de toeleveringsketen moet worden beoordeeld, met bijzondere aandacht voor TSE. Materialen die in direct contact komen met de productie-uitrusting of met het product (zoals media die worden gebruikt in media-afvoerproeven en smeermiddelen die in contact kunnen komen met het product), moeten eveneens in aanmerking worden genomen.
- V.4. Om het product en de bereiding van oplossingen, buffers en andere toevoegingen te beschermen, moet een controlestrategie op basis van de in bijlage 1 vastgestelde beginselen worden toegepast. De controles die vereist zijn voor de kwaliteit van de grondstoffen en basismaterialen en voor het aseptische productieproces zijn met name van belang voor producten waarbij het niet mogelijk is een eindsterilisatie toe te passen.
- V.5. Als sterilisatie van grondstoffen en basismaterialen is vereist, moet deze, waar mogelijk, door middel van hitte plaatsvinden. Indien nodig kunnen ook andere geschikte methoden worden gebruikt voor de inactivering van biologisch materiaal (bv. bestraling en filtratie).
- V.6. Het gebruik van antibiotica in vroege fasen van de vervaardiging om bioburden (bv. bioburden in verband met de verkrijging van levende weefsels en cellen) te verminderen, moet in het algemeen worden vermeden. Het gebruik ervan moet naar behoren worden gemotiveerd. In dergelijke gevallen moet de aanwezigheid van antibiotica uit het productieproces worden verwijderd in het stadium dat in de vergunning voor het in de handel brengen is gespecificeerd.
- V.7. In de gehele toeleveringsketen moeten adequate maatregelen worden genomen om de traceerbaarheid van stoffen van dierlijke en menselijke oorsprong die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, te waarborgen.

Gezondheidsinformatie over donoren (mens of dier) die van invloed is op de kwaliteit van het diergeneesmiddel en die na de aankoop beschikbaar komt, moet bij de procedures voor terugroeping in aanmerking worden genomen.

VI. SEEDLOT- EN CELBANKSYSTEEM

- VI.1. Om te voorkomen dat een ongewenste verschuiving van eigenschappen optreedt als gevolg van herhaalde subculturen of meerdere generaties, moet de productie van biologische stoffen en producten die door het kweken van micro-organismen of van cellen, of door vermeerdering in embryo's en dieren worden verkregen, gebaseerd zijn op een systeem van "master seed lots" en "working seed lots" ^(*) en/of celbanken ^(*).

^(*) In deze bijlage wordt onder "master seed lot" verstaan: een cultuur van een micro-organisme die vanuit één volume over recipiënten wordt verdeeld en in één bewerking zodanig wordt verwerkt dat de uniformiteit en stabiliteit worden gewaarborgd en verontreiniging wordt voorkomen.

In deze bijlage wordt onder "working seed lot" verstaan: een cultuur van een micro-organisme die is afgeleid van de master seed lot en is bestemd voor gebruik bij productie.

^(*) In deze bijlage wordt onder "mastercelbank" verstaan: een celcultuur die in één bewerking over recipiënten is verdeeld, gezamenlijk is verwerkt en zodanig is opgeslagen dat de uniformiteit en stabiliteit worden gewaarborgd en verontreiniging wordt voorkomen.

In deze bijlage wordt onder "werkcelbank" verstaan: een cultuur van cellen die zijn afgeleid van de mastercelbank en die bestemd zijn voor gebruik bij de bereiding van celculturen voor productie. Met "werkcelbanken van genetisch gemodificeerde cellen/cellen waarvan het genoom is bewerkt", wordt hetzelfde bedoeld, maar die aanduiding wordt gebruikt voor planten of dieren die genetisch gemodificeerd zijn of waarvan het genoom is bewerkt.

- VI.2. Het aantal generaties (verdubbelingen, passages) tussen de seed lot of de celbank, de werkzame biologische stof en het afgewerkte product moet in overeenstemming zijn met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen.
- VI.3. Als onderdeel van het beheer van de levenscyclus van het product moet de totstandbrenging van seed lots en celbanken, met inbegrip van master- en werkgeneraties, plaatsvinden onder omstandigheden die aantoonbaar geschikt zijn, met inbegrip van een gecontroleerde omgeving die voldoende bescherming biedt aan de seed lot en de celbank en aan het personeel dat de manipulaties daarvan uitvoert. Bovendien mag tijdens de totstandbrenging van de seed lot en de celbank geen ander levend of infectieus materiaal (bv. virussen, cellijnen of celstammen) tegelijkertijd in dezelfde ruimte of door dezelfde personen worden gehanteerd.
- VI.4. Voor stadia voorafgaand aan de generatie van de master seed of de mastercelbank, waarop alleen de GMP-beginselen mogen worden toegepast, moet, om de traceerbaarheid te ondersteunen, documentatie beschikbaar zijn, met inbegrip van informatie over componenten die tijdens de ontwikkeling zijn gebruikt en die van invloed kunnen zijn op de productveiligheid (bv. reagentia van biologische oorsprong), vanaf de oorspronkelijke bron en, indien van toepassing, vanaf de genetische ontwikkeling. Voor vaccins is naleving van de vereisten van de monografie van de Europese farmacopee inzake vaccins voor diergeneeskundig gebruik 01/2023:0062 vereist.
- VI.5. Na de totstandbrenging van mastercelbanken en werkcelbanken en master seed lots en working seed lots moeten procedure voor quarantaine en vrijgave worden gevolgd, waaronder adequate karakterisering en tests op contaminanten. De voortdurende geschiktheid voor gebruik moet verder worden aangetoond door de consistentie van de kenmerken en de kwaliteit van de opeenvolgende productpartijen. Het bewijs van de stabiliteit en terugvinding van de seeds en de banken moet worden gedocumenteerd en de registers moeten zodanig worden bewaard dat trends kunnen worden geëvalueerd.
- VI.6. Seed lots en celbanken moeten zodanig worden opgeslagen en gebruikt dat het risico van verontreiniging (bv. opslag in de dampfase van vloeibare stikstof in gesloten recipiënten) of verandering tot een minimum wordt beperkt. Door middel van controlemaatregelen voor de opslag van verschillende seed lots en/of cellen in dezelfde ruimte of uitrusting moet verwisseling worden voorkomen en daarbij moet ter preventie van kruisverontreiniging rekening worden gehouden met de infectieuze aard van de materialen.
- VI.7. Recipiënten die worden gebruikt voor opslag moeten worden afgesloten, duidelijk worden geëtiketteerd en op een geschikte temperatuur worden bewaard. De voorraad moet worden bijgehouden. De opslagtemperatuur moet continu worden geregistreerd en, waar gebruikt, moet het niveau van de vloeibare stikstof worden gemonitord. Afwijkingen van vastgestelde grenswaarden en genomen corrigerende en preventieve maatregelen moeten worden geregistreerd.
- VI.8. Het is wenselijk om voorraden te splitsen en de gesplitste voorraden op verschillende locaties op te slaan om het risico op volledig verlies tot een minimum te beperken. De controles op dergelijke locaties moeten de in de voorgaande punten beschreven waarborgen bieden.
- VI.9. De opslag- en hanteringsomstandigheden voor voorraden moeten volgens dezelfde procedures en parameters worden beheerd. Recipiënten die eenmaal uit het beheersysteem van de seed lot/celbank zijn verwijderd, mogen niet opnieuw in voorraad worden genomen.
- VII. PRODUCTIE
- VII.1. In alle stadia van de vervaardiging van biologische diergeneesmiddelen moeten beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer worden toegepast om procesvariabiliteit tot een minimum te beperken en de reproduceerbaarheid te verbeteren. De doeltreffendheid van de genomen maatregelen moet tijdens productkwaliteitsevaluaties opnieuw worden beoordeeld.
- VII.2. Kritieke operationele (proces)parameters en andere inputparameters die van invloed zijn op de productkwaliteit moeten worden geïdentificeerd, gevalideerd, gedocumenteerd en aantoonbaar binnen de vereiste parameters worden gehouden.
- VII.3. Wijzigingen in het productieproces moeten voldoen aan de voorschriften van artikel 26, lid 3. Bovendien moeten de cumulatieve effecten van wijzigingen in het productieproces op de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het afgewerkte product periodiek worden geëvalueerd.

- VII.4. Wanneer grondstoffen van verschillende donoren worden gebruikt, moeten adequate controles worden uitgevoerd om het risico op kruisverontreiniging of verwisseling tot een minimum te beperken.
- VII.5. Biologische materialen die niet kunnen worden gesteriliseerd (bv. door filtratie), moeten aseptisch worden verwerkt om de introductie van contaminanten tot een minimum te beperken. De in bijlage I vastgestelde vereisten inzake aseptische vervaardiging moeten worden nageleefd.
- VII.6. De voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of, in voorkomend geval, de monografieën van de farmacopee bepalen of en tot welk stadium stoffen en materialen die bij de vervaardiging van biologische diergeneesmiddelen worden gebruikt, een bepaalde hoeveelheid bioburden mogen hebben of steriel moeten zijn. Er moeten passende controles worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat de vastgestelde grenswaarden worden nageleefd.
- VII.7. In alle productiefasen en bij alle controles moeten passende maatregelen worden genomen om het ontstaan van ongewenste bioburden en daarmee samenhangende metabolieten en endotoxinen te voorkomen of tot een minimum te beperken.
- VII.8. Een controlestrategie voor de binnenkomst van artikelen en materialen in productieruimten moet worden ingevoerd op basis van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer. In voorkomend geval moet het volgende worden toegepast:
- a) voor aseptische processen moeten hittebestendige artikelen en materialen die een schone/afgesloten ruimte worden binnengebracht⁽¹⁰⁾ bij voorkeur via een autoclaaf of oven met aan weerszijden een toegang binnenkomen. Hittelabiele artikelen en materialen moeten worden binnengebracht via een luchtsluis met onderling vergrendelde deuren, waar zij doeltreffende procedures voor de ontsmetting van het oppervlak moeten ondergaan. Het steriliseren van artikelen en materialen elders is aanvaardbaar, mits er, naar gelang het aantal fasen van binnenkomst in de schone ruimte, meerdere verpakkingen worden gebruikt en de artikelen via een luchtsluis worden binnengebracht met de nodige voorzorgsmaatregelen voor het ontsmetten van oppervlakken;
 - b) uitrusting, glaswerk, de buitenoppervlakken van productrecipiënten en andere soortgelijke materialen moeten met een gevalideerde methode worden gedesinfecteerd voordat zij uit een afgesloten ruimte worden overgebracht. Alleen het absolute minimum aan materialen mag de ruimte binnenkomen of verlaten;
 - c) vloeibaar of vast afval, zoals restanten na het oogsten van eieren, wegwerpkweekflessen, ongewenste culturen of biologische agentia, moet bij voorkeur worden gesteriliseerd of gedesinfecteerd voordat het uit een afgesloten ruimte wordt overgebracht. In sommige gevallen kunnen alternatieven zoals het gebruik van gesloten recipiënten of leidingen echter aangewezen zijn;
 - d) wanneer relevante/kritieke grondstoffen (zoals kweekmedia en buffers) tijdens het productieproces gemeten of gewogen moeten worden (bv. vanwege variabiliteitsproblemen), mogen kleine voorraden van deze grondstoffen gedurende een bepaalde periode op basis van vastgestelde criteria in de productieruimte worden bewaard (bv. voor de duur van de vervaardiging van de partij of de productiecampagne).
- VII.9. De groeibevorderende eigenschappen van kweekmedia moeten aantoonbaar geschikt zijn voor het beoogde gebruik. Indien mogelijk moeten media in situ worden gesteriliseerd.
- VII.10. Het toevoegen van materialen of culturen aan fermentoren en andere vaten en het nemen van monsters moeten onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden plaatsvinden om verontreiniging en, in het geval van levende micro-organismen, vrijkomen te voorkomen. Er moet worden gecontroleerd of de vaten correct zijn aangesloten wanneer de toevoeging of bemonstering plaatsvindt. Gassen, media, zuren of basen, ontschuimingsmiddelen en andere materialen die in steriele biogeneratoren worden binnengebracht, moeten waar nodig steriel zijn.
- VII.11. Voortdurende monitoring van bepaalde productieprocessen, zoals fermentatie, kan noodzakelijk zijn (bv. voortdurende monitoring van parameters zoals temperatuur, pH, pO₂, CO₂ en de toevoersnelheid van voedingsstoffen of koolstofbronnen in verhouding tot de celgroei) en dergelijke gegevens moeten in de geregistreerde gegevens van de partij worden opgenomen. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de kwaliteitscontroles die vereist zijn bij toepassing van een continue cultuur.

⁽¹⁰⁾ In deze bijlage wordt onder "schone/afgesloten ruimte" verstaan: een ruimte die zodanig is gebouwd en wordt gebruikt dat zij voldoet aan de eisen die zowel aan een schone ruimte als aan een afgesloten ruimte worden gesteld.

- VII.12. Tijdens de vervaardiging moet de vorming van druppels en de productie van schuim zoveel mogelijk worden vermeden of tot een minimum worden beperkt. Centrifugeren en mengen van producten kan leiden tot aerosolvorming. Dergelijke handelingen moeten daarom adequaat worden ingesloten om het risico op kruisverontreiniging of, indien relevant, risico's voor operators of de omgeving tot een minimum te beperken.
- VII.13. Wanneer er per ongeluk wordt gemorst, met name bij het morsen van levende organismen, moet dat snel en veilig worden aangepakt. Voor elk organisme of elke groep van soortgelijke organismen moeten gevalideerde decontaminatiemaatregelen beschikbaar zijn. Wanneer verschillende stammen van één bacteriesoort of zeer vergelijkbare virussen worden gemorst, kan het decontaminatieproces worden gevalideerd met één representatieve stam, tenzij er reden is om aan te nemen dat deze stammen aanzienlijk kunnen verschillen in hun resistentie tegen het betrokken agens (de betrokken agentia).
- VII.14. Productie- en controlematerialen, met inbegrip van formulieren, die duidelijk verontreinigd zijn, bijvoorbeeld als gevolg van morsen of aerosolen, of als gevolg van betrokkenheid van een potentieel gevaarlijk organisme, moeten op adequate wijze worden gedecontamineerd, of de informatie moet op een andere manier worden overgedragen.
- VII.15. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om verontreiniging of verwisseling tijdens incubatie te voorkomen. Voor geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde recipiënten en in het algemeen ook voor verschillende organismen of cellen moeten afzonderlijke incubatoren worden gebruikt. Incubatoren die meer dan één organisme of celtype bevatten, zijn alleen aanvaardbaar indien adequate maatregelen worden genomen om de recipiënten af te sluiten, het oppervlak te decontamineren en de recipiënten van elkaar te af te scheiden. Kweekvaten en alle andere recipiënten moeten zorgvuldig en duidelijk worden geëtiketteerd. Er moeten specifieke reinigings-/decontaminatieprocedures voor incubatoren worden vastgesteld.
- VII.16. Wanneer tijdens de vervaardiging een virus wordt geïnactiveerd of verwijderd, moeten maatregelen worden genomen om het risico op herverontreiniging van behandelde producten door onbehandelde producten te voorkomen. Vaten die geïnactiveerde producten bevatten, mogen niet worden geopend of bemonsterd in ruimten waar levende biologische agentia aanwezig zijn. Voor steriele producten en voor aseptische vervaardiging moet de hantering overeenkomstig bijlage I plaatsvinden.
- VII.17. Het inactiveringsproces voor levende organismen moet worden gevalideerd. Voor producten die door toevoeging van een reagens worden geïnactiveerd (bv. micro-organismen tijdens de vervaardiging van vaccins), moet met het proces de volledige inactivering van het levende organisme worden gewaarborgd en worden voorkomen dat verontreiniging ontstaat die afkomstig is van oppervlakken van uitrusting.
- VII.18. Wanneer bij vervaardiging via een productiecampaagne en in omgevingen waar meerdere producten worden verwerkt chromatografie-uitrusting wordt gebruikt, moet een geschikte controlestrategie (gebaseerd op beginselen inzake risicobeheer) voor matrices, de behuizingen en bijbehorende uitrusting worden uitgevoerd. Het hergebruik van dezelfde matrix in verschillende stadia van de verwerking wordt afgeraden. Wanneer dit hergebruik toch plaatsvindt, moet het worden onderbouwd door passende validatiegegevens. De aanvaardingscriteria, bedrijfsomstandigheden, regeneratiemethoden, levensduur en ontsmettings- of sterilisatiemethoden van chromatografiekolommen moeten worden bepaald.
- VII.19. De toepasselijke vereisten voor het gebruik van bestraalde uitrusting en materialen zijn vastgelegd in bijlage VII.
- VII.20. Het afvullen moet zo snel mogelijk na productie plaatsvinden. Recipiënten met bulkproducten moeten vóór het afvullen worden gesloten, van de juiste etikettering worden voorzien en onder specifieke temperatuuromstandigheden worden opgeslagen.
- VII.21. Wanneer er vertraging optreedt tussen het afvullen van de definitieve recipiënten en het etiketteren en verpakken ervan, moeten procedures worden vastgesteld voor de opslag van niet-geëtiketteerde recipiënten om verwisseling te voorkomen en bevredigende opslagomstandigheden te waarborgen. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de opslag van hittelabele of lichtgevoelige producten. De opslagtemperaturen moeten worden gespecificeerd.
- VII.22. Er moet een systeem worden ingevoerd om de integriteit en sluiting van recipiënten na het afvullen te waarborgen wanneer de eindproducten of tussenproducten specifieke risico's met zich meebrengen, en er moeten procedures worden vastgesteld om lekken of morsen aan te pakken. Er moeten ook procedures worden ingevoerd voor het afvullen en verpakken, zodat het product binnen de relevante gestelde grenswaarden blijft, bv. wat betreft tijd en/of temperatuur.

- VII.23. Het hanteren van flacons (met inbegrip van het capsuleren ervan) die levende biologische agentia bevatten, moet zodanig geschieden dat wordt voorkomen dat andere producten worden verontreinigd of dat de levende agentia vrijkomen in de werkomgeving of de externe omgeving. Bij het beheersen van dergelijke risico's moet rekening worden gehouden met de levensvatbaarheid van dergelijke organismen en de biologische classificatie ervan.
- VII.24. Er moet worden gezorgd voor geschikte primaire verpakkingsmaterialen, rekening houdend met de kenmerken van het product en de opslagomstandigheden (bv. producten die bij zeer lage temperaturen moeten worden bewaard). De compatibiliteit van etiketten met zeer lage opslagtemperaturen, waar dergelijke temperaturen worden toegepast, moet worden gecontroleerd.

VIII. KWALITEITSCONTROLE

- VIII.1. Aangezien controles van biologische producten doorgaans biologische analysetechnieken omvatten, die in de regel een grotere variabiliteit kennen dan fysisch-chemische bepalingen, moet bijzondere aandacht worden besteed aan procesinterne controles. Procesinterne controles moeten in de juiste stadia worden uitgevoerd om de omstandigheden te controleren die voor de kwaliteit van het afgewerkte product van belang zijn. Bij toepassing van een continue cultuur moet bijzondere aandacht aan kwaliteitscontroles worden besteed.
- VIII.2. Het kan noodzakelijk zijn om tijdens een productieproces de gegevens continu te monitoren, bijvoorbeeld door tijdens fermentatie de fysische parameters te monitoren.
- VIII.3. Het kan noodzakelijk zijn om monsters van tussenproducten in voldoende hoeveelheden en onder geschikte opslagomstandigheden te bewaren om herhaling of bevestiging van een partijcontrole mogelijk te maken.
- VIII.4. Wanneer tussenproducten gedurende langere tijd (dagen, weken of langer) kunnen worden opgeslagen, moet worden overwogen om partijen afgewerkte producten die zijn vervaardigd uit materialen die gedurende de maximale duur van de procesperioden zijn bewaard, op te nemen in het doorlopende stabiliteitsprogramma.
- VIII.5. Voor de voortdurende monitoring van de stabiliteit kunnen dierproeven noodzakelijk zijn. In dergelijke gevallen, waarin geen alternatieve testmethoden beschikbaar zijn en met het oog op het verminderen van het gebruik van dieren voor testdoeleinden, kan de frequentie van de tests worden aangepast aan de hand van een risicogebaseerde benadering. Groeperings- en matrixbenaderingen kunnen ook worden toegepast indien dit in het stabiliteitsprotocol wetenschappelijk kan worden onderbouwd.
- VIII.6. Voor cellulaire producten moeten steriliteitstests op antibioticavrije celculturen of celbanken worden uitgevoerd om aan te tonen dat er geen sprake is van verontreiniging met bacteriën of schimmels en om, in voorkomend geval, kieskeurige organismen op te kunnen sporen.
- VIII.7. Voor biologische geneesmiddelen met een korte houdbaarheidstermijn (d.w.z. een periode van 14 dagen of minder) waarvoor certificering van partijen vereist is voordat alle kwaliteitscontroles van het eindproduct (bv. steriliteitstests) zijn voltooid, moet een passende controlestrategie worden ingevoerd, waarbij rekening wordt gehouden met de specifieke kenmerken van het product en het productieproces en met de controles en eigenschappen van de grondstoffen en basismaterialen. Een gedetailleerde beschrijving van de procedure voor vrijgave, met inbegrip van de verantwoordelijkheden van de verschillende personeelsleden die bij de beoordeling van productie- en analysegegevens betrokken zijn, is vereist. Er moet een continue beoordeling van de doeltreffendheid van het kwaliteitsborgingssysteem plaatsvinden, met inbegrip van registers die zodanig worden bijgehouden dat trends kunnen worden geëvalueerd.

Wanneer er geen tests van het eindproduct beschikbaar zijn vanwege de korte houdbaarheidstermijn, kunnen alternatieve methoden worden overwogen om gelijkwaardige gegevens te verkrijgen voor de certificering van de eerste partij (bv. snelle microbiologische methoden). De procedure voor certificering en -vrijgave van partijen kan in twee of meer fasen worden uitgevoerd:

- beoordeling (door een aangewezen persoon) van de registers voor verwerking van partijen, de resultaten van de monitoring van de omgeving (indien beschikbaar), alle afwijkingen van de standaardprocedures en de beschikbare analyseresultaten;

- beoordeling van de definitieve analytische tests en andere informatie die beschikbaar is voor definitieve certificering door de gekwalificeerde persoon. Er moet worden voorzien in een procedure om de maatregelen te beschrijven die moeten worden genomen wanneer testresultaten buiten de specificaties vallen. Dergelijke gevallen moeten volledig worden onderzocht en de relevante corrigerende en preventieve maatregelen die worden genomen om herhaling te voorkomen, moeten worden gedocumenteerd.

IX. SPECIEFIEKE VEREISTEN VOOR GESELECTEERDE PRODUCTSOORTEN

IX.1. Allergeenproducten

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op allergeenproducten:

- a) de grondstoffen moeten voldoende gedetailleerd worden beschreven om de consistentie van de voorziening te waarborgen, bv. de algemene benaming en de wetenschappelijke benaming, de herkomst, de aard, de grenswaarden voor contaminanten en de wijze van verzameling. Van dieren afkomstige materialen, moeten afkomstig zijn van gezonde bronnen. Er moeten passende biobeveiligingscontroles worden ingevoerd voor kolonies (bv. mijten, dieren) die voor de extractie van allergeen worden gebruikt. Allergeenproducten moeten onder bepaalde omstandigheden worden bewaard om achteruitgang tot een minimum te beperken;
- b) de stappen van het productieproces, met inbegrip van de fasen van voorbehandeling, extractie, filtratie, dialyse, concentratie of vriesdrogen, moeten gedetailleerd worden beschreven en gevalideerd;
- c) de modificatieprocessen voor de vervaardiging van gemodificeerde allergeenextracten (bv. allergoiden ⁽¹⁾, conjugaten) moeten worden beschreven. Tussenproducten in het productieproces moeten eveneens worden geïdentificeerd en gecontroleerd;
- d) mengsels van allergeenextracten moeten worden bereid uit afzonderlijke extracten van materialen uit één bron. Elk afzonderlijk extract wordt als één werkzame stof beschouwd.

Voor recombinante allergeen gelden daarnaast de aanvullende voorschriften in afdeling IV.4.

IX.2. Immunosera van dierlijke oorsprong

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op producten op basis van immunosera van dierlijke oorsprong:

- a) er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de controle van antigenen van biologische oorsprong om de kwaliteit, consistentie en afwezigheid van verontreiniging door adventieve agentia te waarborgen. De bereiding van materialen die worden gebruikt voor het immuniseren van de brondieren (bv. antigenen, haptendragers ⁽²⁾, hulpstoffen, stabilisatoren) en de opslagomstandigheden voor dergelijke materialen onmiddellijk vóór immunisatie moeten voldoen aan gedocumenteerde procedures;
- b) de schema's voor immunisatie, testbloedafname en bloedafname voor het oogsten moeten overeenstemmen met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen;
- c) de vervaardigingsomstandigheden voor de bereiding van subfragmenten van antilichamen (bv. Fab of F(ab')₂) en voor eventuele verdere modificaties moeten in overeenstemming zijn met gevalideerde parameters. Wanneer dergelijke enzymen uit meerdere componenten bestaan, moet de consistentie ervan worden gewaarborgd.

IX.3. Vaccins

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op vaccins:

- a) wanneer eieren worden gebruikt, moet de gezondheidstoestand van alle koppels die als bron voor de productie van eieren worden gebruikt (ongeacht of deze koppels vrij zijn van gespecificeerde pathogenen of gezond zijn), worden gewaarborgd;
- b) de integriteit van recipiënten die voor de opslag van tussenproducten worden gebruikt en de bewaartijden moeten worden gevalideerd;
- c) de volgorde waarin de werkzame stoffen, hulpstoffen en excipiënten tijdens de formulering van een tussenproduct of eindproduct worden toegevoegd, moet in overeenstemming zijn met de specificaties;

⁽¹⁾ Allergeen die chemisch zijn gemodificeerd om de door IgE gemedieerde reactiviteit te verminderen.

⁽²⁾ Een molecuul met een lage molecuulmassa dat op zichzelf niet antigeen is, tenzij het wordt geconjugeerd aan een "drager"-molecuul.

- d) wanneer bij de vervaardiging of het testen organismen worden gehanteerd met een hoger biologisch veiligheidsniveau (bv. panzoötische vaccinstammen), moeten passende regelingen voor insluiting worden ingevoerd overeenkomstig de relevante nationale voorschriften. De relevante goedkeuringen moeten beschikbaar zijn voor controle.

IX.4. **Recombinantproducten**

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op recombinantproducten:

- a) de procesomstandigheden tijdens celgroei, eiwitexpressie en zuivering moeten binnen gevalideerde parameters worden gehouden om een consistente productie met afgebakende marges voor onzuiverheden te waarborgen. Afhankelijk van het type cel dat bij de productie wordt gebruikt, kunnen aanvullende maatregelen nodig zijn om de virale veiligheid te waarborgen. Wanneer het productieproces meerdere oogsten omvat, moet de periode van continue cultuur binnen bepaalde grenswaarden blijven;
- b) de zuiveringsprocessen voor het verwijderen van ongewenste gastheerceleiwitten, nucleïnezuuren, koolhydraten, virussen en andere onzuiverheden moeten binnen vastgestelde, gevalideerde grenswaarden blijven.

IX.5. **Monoklonale antilichaamproducten**

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op monoklonale antilichaamproducten:

- a) monoklonale antilichamen kunnen worden vervaardigd via hybridomen of met behulp van recombinant-DNA-technologie. Er moeten controlemaatregelen worden ingevoerd die zijn afgestemd op de verschillende broncellen (waaronder, indien gebruikt, voederzellen) en de materialen die worden gebruikt om het hybridoom/de cellijn te verkrijgen, teneinde de veiligheid en kwaliteit van het product te waarborgen. Er moet worden gecontroleerd of deze binnen de goedgekeurde grenswaarden vallen. Met name virale veiligheid is belangrijk. Gegevens die afkomstig zijn van producten die via hetzelfde productie-technologieplatform zijn gegenereerd kunnen aanvaardbaar zijn om de geschiktheid aan te tonen;
- b) productie- en productparameters aan het eind van een productiecyclus (bv. temperatuur, pH, dichtheid, zuurstof, levensvatbaarheid van cellen enz.) en voor vroegtijdige beëindiging van productiecycli moeten worden gedefinieerd en gemonitord;
- c) de vervaardigingsomstandigheden voor de bereiding van antilichaamssubfragmenten (bv. Fab, F(ab')₂, scFv) en eventuele verdere modificaties (bv. radioactieve labeling, conjugatie, chemische koppeling) moeten in overeenstemming zijn met gevalideerde parameters.

IX.6. **Diergeneesmiddelen afkomstig van genetisch gemodificeerde dieren/dieren waarvan het genoom is bewerkt**

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op diergeneesmiddelen die zijn afgeleid van genetisch gemodificeerde dieren/dieren waarvan het genoom is bewerkt:

- a) dieren die voor productie worden gebruikt, moeten duidelijk en uniek worden geïdentificeerd en er moet in aanvullende regelingen worden voorzien voor het geval de primaire identificatiemerkttekens verloren gaan;
- b) de stamboom van de grondleggerdieren (founder animals) tot en met de productiedieren moet worden gedocumenteerd. Aangezien de genetisch gemodificeerde lijn/lijn waarvan het genoom is bewerkt, afkomstig is van één genetisch grondleggerdier, mogen materialen van verschillende genetisch gemodificeerde lijnen/lijnen waarvan het genoom is bewerkt, niet worden gemengd;
- c) de omstandigheden waaronder het product wordt geoogst, moeten in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Het oogstschema en de omstandigheden waaronder dieren uit de productie mogen worden genomen, moeten worden bepaald volgens goedgekeurde procedures en aanvaardbaarheidsgrenzen;
- d) bijzondere aandacht moet worden besteed aan het aantonen van de consistentie tussen partijen.

IX.7. Diergeneesmiddelen afkomstig van genetisch gemodificeerde planten/planten waarvan het genoom is bewerkt

De volgende aanvullende vereisten zijn van toepassing op diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd uit genetisch gemodificeerde planten/planten waarvan het genoom is bewerkt:

- a) er kunnen aanvullende specifieke maatregelen nodig zijn om te voorkomen dat de mastercelbanken en werkcelbanken met genetisch gemodificeerd cellen/cellen waarvan het genoom is bewerkt, worden verontreinigd met externe plantaardige materialen of met relevante adventieve agentia. De stabiliteit van het gen binnen de vastgestelde generatienummers moet worden gemonitord;
- b) planten moeten duidelijk en uniek worden geïdentificeerd en de aanwezigheid van belangrijke plantkenmerken, waaronder de gezondheidstoestand, moet gedurende de teeltperiode met vaste tussenpozen worden gecontroleerd om de consistentie van de opbrengst tussen gewassen te waarborgen;
- c) waar mogelijk moeten veiligheidsregelingen ter bescherming van gewassen worden vastgesteld om blootstelling aan verontreiniging met microbiologische agentia en aan kruisverontreiniging met niet-verwante planten tot een minimum te beperken. Er moet worden voorzien in maatregelen om te voorkomen dat stoffen zoals pesticiden en meststoffen het product verontreinigen. Er moet een monitoringprogramma worden opgezet en alle resultaten moeten worden gedocumenteerd. Elk incident moet worden onderzocht en er moet worden bepaald wat het effect ervan is op het behoud van het gewas in het productieprogramma;
- d) er moet worden vastgesteld onder welke omstandigheden planten uit de productie mogen worden genomen. Er moeten aanvaardbaarheidsgrenzen worden vastgesteld voor materialen (bv. gastheerewitten) die het zuiveringsproces kunnen verstoren. Er moet worden gecontroleerd of de resultaten binnen de goedgekeurde grenswaarden liggen;
- e) omgevingsomstandigheden (temperatuur, regen) die van invloed kunnen zijn op de kwaliteitskenmerken en de opbrengst aan het recombinanteiwit vanaf het moment van aanplant, via de teelt tot aan de oogst en de tussentijdse opslag van geoogste materialen, moeten worden gedocumenteerd. Bij het formuleren van dergelijke omstandigheden moet rekening worden gehouden met de beginselen die zijn vastgelegd in documenten zoals de "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin" ⁽¹³⁾ (de richtsnoeren inzake goede landbouw- en verzamelingspraktijken voor grondstoffen afkomstig van kruiden);
- f) bijzondere aandacht moet worden besteed aan het aantonen van de consistentie tussen partijen.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

BIJLAGE III

SPECIEKE VEREISTEN VOOR BEPAALDE DIERGENEESMIDDELEN

Deze bijlage voorziet in aanvullende vereisten en specifieke aanpassingen aan de in deze verordening vastgestelde vereisten die van toepassing zijn op bepaalde soorten diergeneesmiddelen.

Tenzij anders vermeld, zijn de vereisten in deze bijlage van toepassing bovenop de in deze verordening vastgestelde vereisten. In geval van strijdigheid hebben de specifieke vereisten in deze bijlage voorrang.

I. KRUIDENDIERGENEESMIDDELEN

- I.1. Rekening houdend met de variërende samenstelling van kruidenmaterialen, is de controle van kruidenmaterialen (kruidensubstanties en kruidenpreparaten) die worden gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen, van bijzonder belang.
- I.2. Kruidenmaterialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen, moeten van geschikte kwaliteit zijn. De selectie van zaden en de kweek- en oogstomstandigheden zijn belangrijke aspecten van de kwaliteit van de kruidensubstantie, die van invloed kunnen zijn op de consistentie van het afgewerkte product.
- I.3. Tabel 1 illustreert de toepassing van goede praktijken in verband met de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

Tabel 1

Handeling	Goede landbouw- en verzamelingspraktijken	Goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die worden gebruikt bij het vervaardigen van diergeneesmiddelen, of goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen, naargelang het geval	Goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen
Kweken, verzamelen en oogsten van planten, algen, schimmels en korstmossen, en verzamelen van exsudaten	Van toepassing		
Snijden en drogen van planten, algen, schimmels, korstmossen en exsudaten ⁽¹⁾	Van toepassing	Van toepassing	
Persing van planten en distillatie ⁽²⁾		Van toepassing	
Verpulvering, verwerking van exsudaten, extractie uit planten, fractionering, zuivering, concentratie of fermentatie van kruidensubstanties		Van toepassing	

Handeling	Goede landbouw- en verzamelingspraktijken	Goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die worden gebruikt bij het vervaardigen van diergeneesmiddelen, of goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen, naargelang het geval	Goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen
Verdere verwerking tot een doseringsvorm, met inbegrip van de verpakking, als afgewerkt diergeneesmiddel			Van toepassing

- (¹) Fabrikanten voeren deze stappen uit in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen. Op de eerste stappen die in het veld plaatsvinden, zoals onderbouwd in de vergunning voor het in de handel brengen, zijn de normen voor goede landbouw- en verzamelpraktijken voor grondstoffen van plantaardige oorsprong van toepassing. De goede praktijken voor de vervaardiging zijn ook van toepassing op de verdere stappen van het snijden en drogen.
- (²) Wat de persing en distillatie van planten betreft: indien het noodzakelijk is dat deze handelingen integraal deel uitmaken van het oogsten om de kwaliteit van het product binnen de erkende specificaties te houden, is het aanvaardbaar dat zij in het veld worden uitgevoerd, mits het kweken in overeenstemming met de normen voor goede landbouw- en verzamelpraktijken plaatsvindt. Deze benadering mag slechts in uitzonderlijke gevallen worden aanvaard, en op voorwaarde dat dit is overeengekomen in de relevante vergunning voor het in de handel brengen. Voor handelingen die in het veld worden uitgevoerd, wordt gezorgd voor passende documentatie, controle en validatie overeenkomstig de goede praktijken voor de vervaardiging.

I.4. De kruidenmaterialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

- a) er moeten specificaties worden vastgesteld in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen, en deze omvatten:
- de binomiale wetenschappelijke benaming van de plant (geslacht, soort, ondersoort/variëteit en auteur, bv. Linnaeus); andere relevante informatie zoals de naam van de cultivar en het chemotype wordt ook verstrekt, indien van toepassing;
 - nadere gegevens over de bron van de plant (land of regio van herkomst, en in voorkomend geval, teelt, oogsttijdstip, verzamelprocedures, mogelijk gebruikte pesticiden, mogelijke radioactieve verontreiniging enz.);
 - welk(e) deel (delen) van de plant is (zijn) gebruikt;
 - wanneer een gedroogde plant wordt gebruikt, wordt het droogstelsel gespecificeerd;
 - een beschrijving van de kruidensubstantie en het macro- en microscopisch onderzoek ervan;
 - passende identificatietests, waaronder identificatietests voor bestanddelen met bekende therapeutische werking of markers. Er zijn specifieke afzonderlijke tests nodig wanneer een kruidensubstantie een groter risico loopt om te worden versneden/vervangen. Er moet een authentiek referentiemonster beschikbaar zijn voor identificatiedoeleinden;
 - het watergehalte van kruidensubstanties, dat moet worden vastgesteld overeenkomstig de Europese Farmacopee;
 - een kwantitatieve analyse van bestanddelen met een bekende therapeutische werking of, indien van toepassing, markers;
 - methoden om een mogelijke verontreiniging met pesticiden en de aanvaarde grenswaarden vast te stellen, overeenkomstig de methoden in de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, een passende gevalideerde methode, tenzij anderszins gemotiveerd;
 - tests om, naar gelang het geval, verontreiniging met schimmels en/of micro-organismen, met inbegrip van aflatoxinen, andere mycotoxinen, infestaties met plaagorganismen, en aanvaarde grenswaarden te bepalen;

- tests op toxische metalen en mogelijke contaminanten en versnijdingsstoffen, indien van toepassing;
- tests op vreemd materiaal, indien van toepassing;
- eventuele andere aanvullende tests overeenkomstig, naar gelang het geval, de algemene monografie inzake kruidensubstanties of de specifieke monografie van de kruidensubstantie van de Europese Farmacopee.

Elke behandeling die wordt toegepast om verontreiniging met schimmels of micro-organismen of andere infestaties te verminderen, moet worden gespecificeerd.

De specificaties omvatten nadere gegevens over, naar gelang het geval, het proces, de tests en de grenswaarden voor residuen.

- b) leveranciers van kruidenmaterialen moeten goede landbouw- en verzamelpraktijken toepassen. De leveranciers worden door de fabrikant van het kruidengeneesmiddel aan een audit onderworpen in overeenstemming met de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer. Dergelijke audits mogen worden uitbesteed.
- I.5. De volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen met betrekking tot de opslagruimten voor kruidenmaterialen die worden gebruikt bij de productie van diergeneesmiddelen:
- a) er moeten doeltreffende maatregelen worden ingevoerd om de verspreiding van insecten, andere dieren of micro-organismen die worden binnengebracht met de kruidensubstantie te voorkomen, om fermentatie of schimmelvorming te voorkomen, en om kruisverontreiniging te voorkomen. Er moeten gescheiden, omsloten ruimten worden gebruikt om binnenkomende kruidensubstanties in quarantaine te plaatsen en voor de goedgekeurde kruidensubstanties;
 - b) opslagruimten moeten goed geventileerd zijn, en de recipiënten moeten zo worden geplaatst dat de lucht vrij kan circuleren;
 - c) waar nodig moeten specifieke omstandigheden inzake vochtigheid, temperatuur of bescherming tegen licht worden vastgesteld en gemonitord.
- I.6. De identiteit en de kwaliteit van kruidenmaterialen en van kruidengeneesmiddelen wordt vastgesteld in overeenstemming met de relevante huidige Europese richtsnoeren inzake kwaliteit en specificaties voor kruidengeneesmiddelen en traditionele geneesmiddelen of, in voorkomend geval, met de vereisten van de relevante specifieke monografie van de Europese Farmacopee.
- I.7. In de verwerkingsinstructies moeten de verschillende handelingen worden beschreven die moeten worden uitgevoerd op de kruidensubstantie, zoals reinigen, drogen, pletten en zeven, met inbegrip van droogtijden en temperaturen, en de methoden die worden gebruikt om de snijmaat of de grootte van de deeltjes te controleren. Er moeten schriftelijke instructies worden opgesteld en er moeten registers worden bijgehouden om ervoor te zorgen dat elke recipiënt met kruidensubstanties zorgvuldig wordt onderzocht om eventuele versnijding/vervanging of de aanwezigheid van vreemde stoffen/materialen op te sporen, zoals stukjes metaal of glas, lichaamsdelen of uitwerpselen van dieren, stenen, zand, of rotten of tekenen van bederf.
- In de verwerkingsinstructies moet ook veiligheidszeven, of ander methoden worden beschreven voor het verwijderen van vreemd materiaal, evenals passende procedures voor de reiniging/selectie van het plantaardig materiaal vóór de opslag van de goedgekeurde kruidensubstantie of vóór de aanvang van de vervaardiging.
- Voor de productie van een kruidenpreparaat moeten de instructies nadere gegevens bevatten over het oplosmiddel, het tijdstip en de temperatuur van de extractie, en andere gegevens over eventuele concentratiestappen en de gebruikte methoden.
- I.8. Indien tijdens de verwerking (inclusief bemonstering) stof ontstaat, moet worden nagedacht over stofafzuiging, speciaal bestemde bedrijfsruimten of andere manieren om kruisverontreiniging te voorkomen en reiniging te vergemakkelijken.
- I.9. De uitrusting en filtermaterialen die tijdens het productieproces worden gebruikt, moeten verenigbaar zijn met het oplosmiddel, om het vrijkomen of de ongewenste absorptie van de substantie, wat het product kan beïnvloeden, te voorkomen.

- I.10. Aangezien geneeskrachtige plantaardige substanties/kruidensubstanties heterogeen van aard zijn, moeten de volgende maatregelen worden ingevoerd voor bemonstering:
- a) elke partij moet aan de hand van eigen documentatie worden geïdentificeerd;
 - b) er is een referentiemonster van het plantaardige materiaal nodig, met name in gevallen waarin de kruidensubstantie niet is beschreven in de Europese Farmacopee of in een andere farmacopee van een lidstaat. Er zijn monsters van niet-gemalen plantaardig materiaal vereist indien gebruik wordt gemaakt van poeders.
- I.11. Personeel dat betrokken is bij de kwaliteitscontrole moet beschikken over specifieke deskundigheid en ervaring op het gebied van kruidensubstanties, kruidenpreparaten en/of kruidengeneesmiddelen om identificatietests te kunnen uitvoeren en versnijding, de aanwezigheid van schimmelvorming, infestaties, en niet-uniformiteit in een levering van ruwe materialen te herkennen enz.

II. DIERGENEESMIDDELEN DIE BESTEMD ZIJN VOOR TOEVOEGING AAN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS

- II.1. Aangezien voor de vervaardiging van gemedicineerde voormengsels grote hoeveelheden plantaardig materiaal moeten worden gebruikt wat insecten en knaagdieren zou kunnen aantrekken, is het van bijzonder belang om ervoor te zorgen dat bedrijfsruimten zodanig worden ontworpen, uitgerust en beheerd dat het risico op binnendringing daarvan op de locatie tot een minimum wordt beperkt. Er worden geavanceerde systemen voor de bestrijding van plaagorganismen ingevoerd om de binnendringing van plaagorganismen te monitoren en tot een minimum te beperken, en zo nodig actie te ondernemen.
- II.2. Doordat een grotere hoeveelheid stof ontstaat bij de productie van bulkmateriaal voor voormengsels, moet bijzondere aandacht worden geschonken aan de noodzaak om kruisverontreiniging tegen te gaan en reiniging te vergemakkelijken, bijvoorbeeld door waar mogelijk systemen voor verzegeld vervoer en stofafzuiging te installeren. De installatie van dergelijke systemen neemt echter niet weg dat de productieruimten regelmatig moeten worden gereinigd.
- II.3. Onderdelen van het proces die waarschijnlijk een aanzienlijke negatieve invloed hebben op de stabiliteit van de werkzame stof(fen) (bv. het gebruik van stoom bij de vervaardiging van pellets), worden per partij op uniforme wijze uitgevoerd.
- II.4. Waar mogelijk vindt de vervaardiging van voormengsels plaats in speciaal daarvoor bestemde ruimten die, indien mogelijk, geen deel uitmaken van de hoofdproductie-installatie. Als alternatief kunnen dergelijke speciaal bestemde ruimten worden omgeven door een bufferzone om het risico op verontreiniging van andere productieruimten tot een minimum te beperken.

III. ANTI-ECTOPARASITAIRE DIERGENEESMIDDELEN

Anti-ectoparasitaire diergeneesmiddelen voor uitwendige toepassing bij dieren kunnen worden geproduceerd en gevuld op basis van productiecampaagnes in ruimten die specifiek voor pesticiden zijn bestemd. Er mogen echter geen andere categorieën diergeneesmiddelen in dergelijke ruimten worden geproduceerd.

IV. VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN

Aangezien vloeistoffen, crèmes en zalven een bijzonder groot risico lopen op verontreiniging met micro-organismen en andere verontreiniging tijdens de vervaardiging, worden de volgende maatregelen overwogen:

- a) het gebruik van gesloten systemen voor de verwerking en de overdracht wordt aanbevolen. In gevallen waarbij de producten of open schone recipiënten worden blootgesteld aan de omgeving, moet worden voorzien in doeltreffende ventilatie met gefilterde lucht;
- b) tanks, recipiënten, leidingen en pompen moeten zo worden ontworpen en geïnstalleerd dat de reiniging ervan wordt vergemakkelijkt. Met name moet het aantal doodlopende leidingen of plaatsen waar residuen zich kunnen ophopen en de proliferatie van micro-organismen wordt bevorderd, van de uitrusting zo laag mogelijk worden gehouden;
- c) het gebruik van glazen uitrusting moet waar mogelijk worden vermeden. Hoogwaardig roestvrij staal is vaak het voorkeursmateriaal voor onderdelen die in contact komen met het product;

- d) de chemische en microbiologische kwaliteit van het water dat bij de productie wordt gebruikt moet worden gespecificeerd en gemonitord. Om het risico op proliferatie van micro-organismen te vermijden moet zorgvuldig te werk worden gegaan bij het onderhoud van watersystemen. Na elke chemische ontsmetting van de watersystemen wordt een gevalideerde spoelprocedure toegepast om ervoor te zorgen dat het ontsmettingsmiddel doeltreffend wordt verwijderd;
- e) materialen die vezels of andere contaminanten kunnen afgeven, zoals karton of houten pallets, mogen niet worden binnengebracht in ruimten waar producten of schone recipiënten zijn blootgesteld;
- f) de homogeniteit van mengsels of suspensies moet tijdens het vullen worden gehandhaafd. Om te waarborgen dat de homogeniteit wordt gehandhaafd, moet bijzonder aandachtig te werk worden gegaan bij aanvang van het vulproces, na onderbrekingen en aan het einde van het proces;
- g) indien het afgewerkte product niet onmiddellijk wordt verpakt, moeten de maximale opslagperiode en de opslagomstandigheden worden gespecificeerd en nageleefd.

V. MEDICINALE GASSEN

V.1. Toepassingsgebied

Deze afdeling voorziet in aanvullende vereisten die van toepassing zijn op de vervaardiging van diergeneesmiddelen die medicinale gassen bevatten. Voor de toepassing van deze afdeling omvat de term “gas” elke stof die volledig gasvormig is bij 1,013 bar en + 20° C of een dampdruk heeft van meer dan 3 bar bij + 50°C.

In het uitzonderlijke geval van continuproduktie, waarbij geen tussentijdse opslag van het gas mogelijk is tussen de vervaardiging van de werkzame stof en de vervaardiging van het geneesmiddel, valt het gehele proces (vanaf de grondstoffen van de werkzame stof tot het afgewerkte geneesmiddel) onder het toepassingsgebied van deze verordening.

V.2. Personeel

Het personeel moet specifiek zijn opgeleid op het gebied van de specifieke gevaren van deze producten; de opleidingsprogramma's zijn onder meer gericht op bestuurders van tankvoertuigen en personeel van onderaannemers die de kwaliteit van de medicinale gassen kunnen beïnvloeden (zoals personeel dat belast is met het onderhoud van cilinders ⁽¹⁾ of kleppen).

V.3. Bedrijfsruimten

V.3.1. Cilinders en mobiele cryogene vaten ⁽²⁾ moeten worden gecontroleerd, voorbereid, gevuld en opgeslagen in ruimten die gescheiden zijn van de ruimten voor niet-medicinale gassen, en er vindt geen uitwisseling van cilinders of mobiele cryogene vaten plaats tussen deze ruimten. Het is echter aanvaardbaar om andere gassen te controleren, voor te bereiden en te vullen in dezelfde ruimten, mits dergelijke handelingen worden uitgevoerd overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging.

V.3.2. Bedrijfsruimten moeten zodanig worden ontworpen dat zij voorzien in afgescheiden gemarkeerde ruimten voor verschillende gassen, evenals een duidelijke identificatie en scheiding van cilinders/mobiele cryogene vaten in verschillende stadia van de verwerking (bv. “in afwachting van controle”, “in afwachting van afvullen”, “quarantaine”, gecertificeerd”, “afgekeurd” of “klaar voor levering”). De methode die wordt toegepast om deze verschillende niveaus van afscheiding te verwezenlijken, hangt af van de aard, de omvang en de complexiteit van de algemene exploitatie. Er kan gebruik worden gemaakt van afgebakende vloeroppervlakken, scheidingswanden, barrières, signalisatie, etiketten of andere passende middelen.

V.3.3. Cilinders/cryogene vaten voor gebruik in de thuissituatie ⁽³⁾ (al dan niet leeg na het sorteren of vullen, of gevuld) moeten beschermd worden opgeslagen en worden beschermd tegen ongunstige weersomstandigheden. Gevulde cilinders/mobiele cryogene vaten moeten zodanig worden opgeslagen dat wordt gewaarborgd dat zij worden geleverd in een schone toestand, die verenigbaar is met de omgeving waarin zij zullen worden gebruikt.

⁽¹⁾ In deze afdeling wordt onder “cilinder” verstaan: een recipiënt, doorgaans cilindervormig, die geschikt is voor samengeperst, vloeibaar of opgelost gas, uitgerust met een voorziening om de spontane uitstroom van gas te reguleren bij atmosferische druk en kamertemperatuur.

⁽²⁾ In deze afdeling wordt onder “mobiel cryogeen vat” verstaan: een mobiel, thermisch geïsoleerd recipiënt die is ontworpen om de inhoud in een vloeibare toestand te houden. Deze term heeft geen betrekking op tankers.

⁽³⁾ In deze afdeling wordt onder “cryogeen vat voor gebruik in de thuissituatie” verstaan: een mobiel cryogeen vat dat is ontworpen om vloeibare zuurstof te kunnen bevatten en om gasvormige zuurstof toe te dienen bij patiënten in de thuissituatie.

- V.3.4. Specifieke opslagomstandigheden die zijn vereist in de vergunning voor het in de handel brengen (bv. voor gasmengsels waar fasescheiding optreedt bij bevriezing) moeten in acht worden genomen.

V.4. Uitrusting

- V.4.1. Uitrusting moet zo worden ontworpen dat wordt gewaarborgd dat de juiste recipiënt wordt gevuld met het juiste gas ⁽⁴⁾. Normaal gesproken mogen er geen dwarsverbindingen aanwezig zijn tussen leidingen die verschillende gassen vervoeren. Indien dwarsverbindingen noodzakelijk zijn (bv. vuluitrusting voor mengsels) in het kader van het kwalificatieproces, wordt erop toegezien dat er geen risico bestaat op kruisverontreiniging tussen de verschillende gassen. Daarnaast moeten verdeelsystemen ⁽⁵⁾ zijn uitgerust met specifieke aansluitingen. Het gebruik van aansluitingen die op dezelfde vulplaats aan verschillende normen voldoen moet nauwgezet worden gecontroleerd, evenals het gebruik van adapters die mogelijk nodig zijn om de specifieke aansluitingssystemen voor afvullen te overbruggen.
- V.4.2. Tanks ⁽⁶⁾ en tankvoertuigen ⁽⁷⁾ worden speciaal voor gas van één soort en één vastgestelde kwaliteit bestemd. Medicinale gassen kunnen echter worden opgeslagen of vervoerd in dezelfde tanks/recipiënten voor tussentijdse opslag/tankvoertuigen als hetzelfde niet-medicinale gas, op voorwaarde dat de kwaliteit van dat gas ten minste gelijkwaardig is aan de kwaliteit van het medicinale gas, dat normen inzake goede praktijken voor de vervaardiging in acht worden genomen, en dat de benadering is onderbouwd overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer.
- V.4.3. Een gemeenschappelijk systeem voor het toevoeren van gas naar verdeelsystemen voor medicinaal en niet-medicinaal gas is alleen aanvaardbaar indien er een gevalideerde methode voorhanden is om het terugvloeien van gas vanuit de leiding voor niet-medicinaal gas naar de leiding voor medicinaal gas te voorkomen.
- V.4.4. Verdeelsystemen voor afvullen zijn speciaal bestemd voor één medicinaal gas of een bepaald mengsel van medicinale gassen. In uitzonderlijke gevallen kan het afvullen met voor niet-medicinale doeleinden gebruikte gassen van verdeelsystemen die voor medicinale gassen worden gebruikt, aanvaardbaar zijn, mits dit naar behoren wordt gemotiveerd en onder toezicht wordt uitgevoerd. In die gevallen moet de kwaliteit van het niet-medicinale gas ten minste gelijkwaardig zijn aan de vereiste kwaliteit van het medicinale gas, en moeten normen voor goede praktijken voor de vervaardiging in acht worden genomen. Voorts moet het afvullen in dergelijke gevallen op productiecampagnebasis plaatsvinden.
- V.4.5. Herstel- en onderhoudswerkzaamheden (met inbegrip van reinigen en doorblazen ⁽⁸⁾) aan de uitrusting mogen geen nadelige invloed hebben op de kwaliteit van de medicinale gassen. Met name moet in procedures worden beschreven welke maatregelen moeten worden genomen na herstel- en onderhoudswerkzaamheden waarbij de integriteit van het systeem wordt aangetast. Er moet met name worden aangetoond dat de uitrusting vrij is van elke vorm van verontreiniging die een nadelige invloed kan hebben op de kwaliteit van het afgewerkte product voordat het wordt vrijgegeven voor gebruik. Hiervan worden registers bijgehouden.
- V.4.6. Er moet in een procedure worden beschreven welke maatregelen moeten worden genomen wanneer een tankvoertuig opnieuw wordt gebruikt voor medicinaal gas (na niet-medicinaal gas te hebben vervoerd onder de in afdeling V.4.2 genoemde voorwaarden, of na onderhoudswerkzaamheden), en daarin moeten passende analysetests zijn opgenomen.

V.5. Documentatie

- V.5.1. Op basis van de gegevens die zijn opgenomen in de registers voor elke partij medicinale gassen, kan elke gevulde recipiënt worden getraceerd met betrekking tot belangrijke aspecten van de relevante afvulhandelingen. In voorkomend geval wordt het volgende ingevoerd:
- de benaming van het product;
 - het partijnummer;

⁽⁴⁾ In deze afdeling wordt onder "recipiënt" verstaan: een cryogeen vat (tank, tankvoertuig of een ander soort mobiel cryogeen vat), een cilinder, een samenstel van cilinders of om het even welke andere verpakking die rechtstreeks in contact komt met het gas.

⁽⁵⁾ In deze afdeling wordt onder "verdeelsysteem" verstaan: uitrusting of apparatuur die is ontworpen om het mogelijk te maken een of meerdere gasrecipiënten tegelijkertijd leeg te maken of te vullen.

⁽⁶⁾ In deze afdeling wordt onder "tank" verstaan: een statische, thermisch geïsoleerde recipiënt die is ontworpen voor de opslag van vloeibaar of cryogeen gas. Een tank kan ook een "vast cryogeen vat" worden genoemd.

⁽⁷⁾ In deze afdeling wordt onder "tankvoertuig" verstaan: een thermisch geïsoleerde recipiënt die op een voertuig is bevestigd voor het vervoer van vloeibaar of cryogeen gas.

⁽⁸⁾ In deze afdeling wordt onder "doorblazen" verstaan: de verwijdering van restgas uit een recipiënt/systeem door het voor het doorblazen gebruikte gas eerst onder druk te brengen en het vervolgens te laten ontsnappen tot een druk van 1,013 bar.

- de datum en het tijdstip van de afvulhandeling;
- de identificatie van de persoon of personen die elke belangrijke stap uitvoeren (bv. het vrijgeven van lijnen, ontvangst, voorbereiding voor het afvullen, het afvullen zelf enz.);
- partijreferentie(s) voor het gas dat of de gassen die worden gebruikt voor de afvulhandelingen, met inbegrip van de status;
- de gebruikte uitrusting (bv. verdeelsysteem voor het vullen);
- de hoeveelheid cilinders/mobiele cryogene vaten voorafgaand aan het vullen, met inbegrip van afzonderlijke identificatiegegevens en watercapaciteit(en);
- de aan het afvullen voorafgaande uitgevoerde handelingen;
- de belangrijkste parameters die nodig zijn om te waarborgen dat het vullen correct en bij standaardomstandigheden plaatsvindt;
- de resultaten van de passende controles om te waarborgen dat de cilinders/mobiele cryogene vaten zijn gevuld;
- een monster van het etiket van de partij;
- de specificaties van het afgewerkte product en de resultaten van de kwaliteitscontroletests (inclusief een verwijzing naar de kalibratiestatus van de testuitrusting);
- het aantal afgekeurde cilinders/mobiele cryogene vaten, met afzonderlijke identificatiegegevens en de reden voor de afkeuringen;
- nadere gegevens over eventuele problemen of ongewone gebeurtenissen, en een ondertekende machtiging voor eventuele afwijkingen van de vulinstructies;
- een certificeringsverklaring door de gekwalificeerde persoon met datum en handtekening.

V.5.2. Er worden registers bijgehouden voor elke partij gas die bestemd is om in tanks te worden geleverd aan gezondheidszorginstellingen. In die registers wordt, indien van toepassing, de volgende informatie opgenomen:

- de benaming van het product;
- het partijnummer;
- identificatiegegevens van de tank;
- de datum en het tijdstip van de afvulhandeling;
- de identificatie van de persoon of de personen die de tank (het tankvoertuig) vullen;
- gegevens van het tankvoertuig (de tank) dat (die) het gas levert, en gegevens over het brongas, naargelang het geval;
- relevante gegevens over de afvulhandeling;
- de specificaties van het afgewerkte product en de resultaten van de kwaliteitscontroletests (inclusief een verwijzing naar de kalibratiestatus van de testuitrusting);
- nadere gegevens over eventuele problemen of ongewone gebeurtenissen, en een ondertekende machtiging voor eventuele afwijkingen van de vulinstructies;
- een certificeringsverklaring door de gekwalificeerde persoon met datum en handtekening.

V.6. Productie

V.6.1. Overdrachten en leveringen van cryogeen en vloeibaar gas ⁽⁹⁾ vinden plaats overeenkomstig de volgende vereisten:

- a) de overdracht van cryogeen of vloeibaar gas vanuit de primaire opslag, met inbegrip van de controles vóór de overdracht, vindt plaats volgens gevalideerde procedures die zijn ontwikkeld om mogelijke verontreiniging tegen te gaan. De leidingen voor overdracht moeten zijn uitgerust met terugslagkleppen ⁽¹⁰⁾ of andere passende alternatieven. Flexibele verbindingen, koppelingsslangen en verbindingstukken worden vóór gebruik doorgeblazen met het relevante gas;
- b) de overdrachtsslangen die worden gebruikt om de tanks en tankwagens te vullen, moeten zijn uitgerust met productspecifieke verbindingen. Het gebruik van adapters die het mogelijk maken om een aansluiting tot stand te brengen met tanks en tankvoertuigen die niet speciaal bestemd zijn voor hetzelfde gas, moeten naar behoren worden gecontroleerd;
- c) gasleveringen kunnen worden toegevoegd aan tanks die gas van dezelfde vastgestelde kwaliteit bevatten, mits een monster wordt getest om te waarborgen dat de kwaliteit van het geleverde gas aanvaardbaar is. Dat monster kan worden afgenomen van het te leveren gas of van de ontvangende tank na levering;
- d) het vullen van tanks die door klanten worden bewaard in de bedrijfsruimten van de klant, vindt plaats overeenkomstig afdeling V.7.3.

V.6.2. Het vullen en etiketteren van cilinders en mobiele cryogene vaten vindt plaats overeenkomstig de volgende voorschriften:

- a) voordat de cilinders en de mobiele cryogene vaten worden gevuld, moet een partij (of partijen) gas (of gassen) worden bepaald en gecontroleerd volgens de specificaties en goedgekeurd voor het vullen;
- b) in het geval van continuproductie, moeten passende procesinterne controles worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat het gas voldoet aan de specificaties;
- c) cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen moeten aan passende technische specificaties en aan de relevante vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen voldoen. Zij moeten speciaal voor één medicinaal gas of een bepaald mengsel van medicinale gassen worden bestemd. Cilinders moeten met kleurcodes zijn gemerkt overeenkomstig de relevante normen. Zij moeten bij voorkeur zijn uitgerust met kleppen voor behoud van een minimale druk ⁽¹¹⁾ en met een terugslagmechanisme om passende bescherming te bieden tegen verontreiniging;
- d) cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen moeten worden gecontroleerd voordat zij de eerste keer worden gebruikt in de productie, en zij moeten naar behoren worden onderhouden. Wanneer medische hulpmiddelen met CE-markering worden gebruikt, moet het onderhoud in overeenstemming met de instructies van de fabrikant plaatsvinden;
- e) controles en onderhoudswerkzaamheden mogen geen invloed hebben op de kwaliteit en veiligheid van het geneesmiddel. Het water dat wordt gebruikt voor de hydrostatische druktests die op cilinders worden uitgevoerd, moet ten minste de kwaliteit van drinkwater hebben;
- f) in het kader van de controle- en onderhoudswerkzaamheden moeten cilinders een visuele inspectie van de binnenkant ondergaan voordat de klep wordt aangebracht, om ervoor te zorgen dat zij niet verontreinigd zijn met water of andere contaminanten. Dit is met name vereist wanneer zij nieuw zijn en voor het eerst in gebruik worden genomen voor toepassingen met medicinaal gas, na een hydrostatische druktest of een gelijkwaardige test waarbij de klep is verwijderd, of telkens wanneer een klep wordt vervangen;

⁽⁹⁾ In deze afdeling wordt onder "vloeibaar gas" verstaan: gas dat, wanneer het wordt verpakt voor vervoer gedeeltelijk vloeibaar (of vast) is bij een temperatuur van meer dan - 50 °C.

⁽¹⁰⁾ In deze afdeling wordt onder "terugslagklep" verstaan: een klep die doorstroming in slechts één richting toelaat.

⁽¹¹⁾ In deze afdeling wordt onder "kleppen voor behoud van een minimale druk" verstaan: een cilinderklep die in een gascilinder na gebruik een positieve druk in stand houdt die boven de atmosferische druk ligt, om zo verontreiniging van de binnenkant van de cilinder te voorkomen.

- g) na het aanbrengen wordt de klep gesloten gehouden om te voorkomen dat verontreiniging de cilinder binnenkomt. Indien er twijfel bestaat over de inwendige staat van de cilinder, wordt de klep verwijderd en wordt de cilinder aan de binnenkant geïnspecteerd om te waarborgen dat hij niet verontreinigd is;
- h) onderhouds- en het herstelwerkzaamheden aan cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen vallen onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant van het geneesmiddel. Indien deze werkzaamheden worden uitbesteed, mogen zij alleen worden uitgevoerd door erkende onderaannemers, en moeten overeenkomsten, met inbegrip van technische specificaties, worden opgesteld. Onderaannemers moeten aan een audit worden onderworpen om te waarborgen dat passende normen worden gehandhaafd;
- i) er moet een systeem worden ingevoerd om cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen te kunnen traceren;
- j) controles die vóór het vullen moeten worden uitgevoerd, betreffen onder meer:

- voor cilinders wordt een controle uitgevoerd overeenkomstig een vastgestelde procedure om te waarborgen dat in elke cilinder sprake is van een positieve restdruk.

Indien een cilinder is uitgerust met een klep voor behoud van een minimale druk en er geen signaal is dat erop wijst dat er sprake is van een positieve restdruk, moet worden gecontroleerd of de klep correct functioneert. Indien blijkt dat de klep niet naar behoren werkt, moet de cilinder naar de onderhoudsdienst worden gestuurd.

Indien de cilinder niet is uitgerust met een klep voor behoud van een minimale druk en er geen sprake is van een positieve restdruk, moet de cilinder apart worden gehouden en aan aanvullende maatregelen onderworpen, om te verifiëren of hij niet verontreinigd is met water of andere contaminanten; aanvullende maatregelen, zoals een visuele inspectie van de binnenkant, gevolgd door een reiniging met een gevalideerde methode, kunnen worden overwogen;

- een controle om te waarborgen dat alle etiketten van eerdere partijen zijn verwijderd;
 - een controle om na te gaan of eventuele beschadigde productetiketten zijn verwijderd en vervangen;
 - een visuele inspectie van de binnenkant van alle cilinders, mobiele cryogene vaten en kleppen op deuken, door inslag van de lasboog veroorzaakte defecten, debris, andere schade en verontreiniging met olie of vet; indien nodig wordt een reiniging uitgevoerd;
 - een controle van elke uitlaatverbinding van een cilinder of mobiel cryogeen vat om te bepalen of dit het juiste type is voor het betrokken specifieke gas;
 - een controle van de datum van de volgende test die op de klep zal worden uitgevoerd (als het om kleppen gaat die periodiek moeten worden getest);
 - een controle van de cilinders of mobiele cryogene vaten om te verifiëren of alle op grond van nationale en internationale regelgeving vereiste tests (bv. hydrostatische druktest of gelijkwaardig voor cilinders) zijn uitgevoerd en nog steeds geldig zijn;
 - een controle om te bepalen of elke cilinder met een kleurcode is gemerkt zoals gespecificeerd in de vergunning voor het in de handel brengen (kleurcodes van de relevante nationale/internationale normen).
- k) cilinders die zijn teruggezonden om opnieuw te worden gevuld, moeten zorgvuldig worden voorbereid om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken, in overeenstemming met de procedures die in de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld. Deze procedures, die ontgassen⁽¹²⁾ en/of doorblazen moeten omvatten, moeten worden gevalideerd⁽¹³⁾;
 - l) mobiele cryogene vaten die zijn teruggezonden om opnieuw te worden gevuld, moeten zorgvuldig worden voorbereid om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken, in overeenstemming met de procedures die in de vergunning voor het in de handel brengen zijn vastgesteld. Met name moeten mobiele vaten zonder restdruk worden voorbereid met een gevalideerde methode;

⁽¹²⁾ In deze afdeling wordt onder "ontgassen" verstaan: de evacuatie van restgas uit een recipiënt/systeem tot een druk van minder dan 1,013 bar, met behulp van een vacuümsysteem.

⁽¹³⁾ Voor samengeperste gassen mag maximaal een theoretische onzuiverheid van 500 ppm (V/V) worden verkregen voor een vuldruk van 200 bar bij 15°C (en gelijkwaardig voor andere vuldrukken).

- m) er moet in passende controles worden voorzien om te waarborgen dat elk cilinder/mobiel cryogeen vat naar behoren is gevuld;
- n) elke gevulde cilinder wordt met een passende methode gecontroleerd op lekken voordat het manipulatiebestendige zegel wordt aangebracht. Bij de testmethode mogen geen contaminanten worden geïntroduceerd in de klepuitslaats en, in voorkomend geval, wordt de test uitgevoerd nadat een kwaliteitsmonster is genomen;
- o) na het vullen moeten de kleppen van de cilinders worden uitgerust met een deksel om de uitlaten te beschermen tegen verontreiniging. Cilinders en mobiele cryogene vaten moeten worden uitgerust met manipulatiebestendige zegels;
- p) elke cilinder of elk mobiel cryogeen vat moet worden geëtiketteerd. Het partijnummer en de uiterste gebruiksdatum kunnen zich op een afzonderlijk etiket bevinden;
- q) in het geval van medicinale gassen die worden geproduceerd door twee of meer verschillende gassen te mengen (in de leiding vóór het vullen of rechtstreeks in de cilinders), moet het mengprocédé worden gevalideerd om te waarborgen dat de gassen in elke cilinder naar behoren worden gemengd en dat het mengsel homogeen is.

V.7. Kwaliteitscontrole

V.7.1. Voor cilinders moeten het bemonsteringsplan en de uit te voeren analyse aan de volgende vereisten voldoen, tenzij anders is vermeld in de vergunning voor het in de handel brengen:

- a) indien cilinders worden gevuld met één medicinaal gas via een verdeelsysteem voor meerdere cilinders, moet het gas van minstens één cilinder van elke vulcyclus van het verdeelsysteem worden getest op de identiteit en de kwantitatieve samenstelling ervan, telkens wanneer de cilinders op het verdeelsysteem worden vervangen;
- b) indien cilinders worden gevuld met één medicinaal gas per keer, moet het gas van minstens één cilinder van elke ononderbroken vulcyclus worden getest op identiteit en kwantitatieve samenstelling. Een voorbeeld van een ononderbroken vulcyclus is de productie van één shift met gebruikmaking van hetzelfde personeel, dezelfde uitrusting en dezelfde te vullen partij gas;
- c) indien een medicinaal gas wordt geproduceerd door twee of meer gassen te mengen in een cilinder van hetzelfde verdeelsysteem, wordt via een test van het gas van elke cilinder de kwantitatieve samenstelling en de identiteit van elke gascomponent bepaald. Voor excipiënten, indien aanwezig, kan het testen op identiteit worden uitgevoerd bij één cilinder per vulcyclus van het verdeelsysteem (of per ononderbroken vulcyclus bij cilinders die een voor een worden gevuld). Het is aanvaardbaar om bij gevalideerde automatische vulsystemen minder cilinders te testen;
- d) bij voorgemengde gassen moeten dezelfde beginselen worden gevolgd als bij enkelvoudige gassen indien het mengsel voor het vullen continu in de leidingen wordt getest. Bij voorgemengde gassen moet hetzelfde beginsel worden gevolgd als bij medicinale gassen die worden geproduceerd door de gassen in de cilinders te mengen, indien het mengsel voor het vullen niet continu in de leidingen wordt getest.

Er moet worden getest op het watergehalte, tenzij anderszins gemotiveerd.

V.7.2. Bij de eindtests voor mobiele cryogene vaten moet onder andere voor elk vat de kwantitatieve samenstelling en de identiteit worden bepaald, tenzij dit anders is vermeld in de vergunning voor het in de handel brengen. Het testen per partij is alleen aanvaardbaar indien is aangetoond dat de kritieke kenmerken van het gas dat vóór het vullen in elk vat achterblijft, gehandhaafd zijn.

V.7.3. Van cryogene vaten die worden bewaard door klanten (tanks in gezondheidszorginstellingen of cryogene vaten voor gebruik in de thuissituatie) en die op locatie opnieuw worden gevuld vanuit speciaal daarvoor bestemde tankvoertuigen, hoeft geen monster te worden afgenomen na het vullen, mits de levering vergezeld gaat van een analysecertificaat van de inhoud ervan. Er moet echter worden aangetoond dat de specificaties van het gas in de vaten bij de opeenvolgende vullingen ervan gehandhaafd worden.

V.7.4. Er hoeven geen referentie- en bewaarmonsters te worden genomen, tenzij anders aangegeven. Er zijn geen doorlopende stabiliteitsonderzoeken vereist indien de oorspronkelijke stabiliteitsonderzoeken zijn vervangen door bibliografische gegevens ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00.

VI. BEREIDINGEN VOOR DOSISAEROSOLEN ONDER DRUK VOOR INHALATIE**VI.1. Algemeen**

- VI.1.1. De vervaardiging van diergeneesmiddelen in de vorm van dosisaerosolen onder druk voor inhalatie met doseerventielen vindt plaats onder omstandigheden waarbij verontreiniging met micro-organismen en deeltjes tot een minimum wordt beperkt.
- VI.1.2. Kwaliteitsborging van de onderdelen van kleppen en, in geval van suspensies, van de uniformiteit is van bijzonder belang.

VI.2. Bedrijfsruimten en uitrusting

- VI.2.1. Waar mogelijk moet de vervaardiging en het vullen plaatsvinden in een gesloten systeem.
- VI.2.2. Wanneer producten of schone onderdelen zijn blootgesteld, moet de ruimte worden voorzien van gefilterde lucht, die ten minste voldoet aan de vereisten van een klasse D-omgeving, en moet deze lucht via luchtsluizen worden binnengelaten.

VI.3. Productie en kwaliteitscontrole

- VI.3.1. In de specificaties moet voldoende aandacht worden besteed aan de complexiteit van de bemonstering en de tests voor de doseerventielen.
- VI.3.2. De fabrikant van de kleppen moet aan een audit worden onderworpen wat de naleving van de kwaliteitsvereisten betreft.
- VI.3.3. Alle vloeistoffen (bv. vloeibare of gasvormige drijfgassen) moeten worden gefilterd om deeltjes van meer dan 0,2 micron te verwijderen. Waar mogelijk moet een aanvullende filtering vlak vóór het vullen worden overwogen.
- VI.3.4. Recipiënten en kleppen worden gereinigd aan de hand van een gevalideerde procedure die geschikt is voor het gebruik van het product, om te waarborgen dat er geen contaminanten zoals technische hulpstoffen (bv. smeermiddelen) of onnodige microbiologische contaminanten aanwezig zijn. Na de reiniging moeten kleppen in schone, gesloten recipiënten worden bewaard en moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen zodat geen verontreiniging wordt binnengebracht tijdens de daaropvolgende handelingen, bv. het nemen van monsters. Recipiënten moeten in schone staat worden aangevoerd naar de vullijn, of zij moeten vlak voor het vullen worden gereinigd als zij al deel uitmaken van de vullijn.
- VI.3.5. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om gedurende het gehele vulproces de uniformiteit van suspensies bij het vulpunt te waarborgen.
- VI.3.6. Wanneer het vullen in twee fasen plaatsvindt (two-shot filling), moet bij beide toevoegingsfasen het juiste gewicht worden toegevoegd om tot de juiste samenstelling te komen. Daartoe is een gewichtsbepaling van 100 % in elke fase aanbevolen.
- VI.3.7. Via controles na het vullen moet worden gewaarborgd dat er geen sprake is van onnodige lekkage. Het testen op lekkage moet zodanig worden uitgevoerd dat verontreiniging met micro-organismen of vochtresten worden vermeden.

BIJLAGE IV
COMPUTERSYSTEMEN

I. TOEPASSINGSGEBIED

De in deze bijlage vastgestelde vereisten zijn van toepassing op computersystemen die worden gebruikt in verband met de vervaardiging van diergeneesmiddelen, voor zover dit gebruik onder het toepassingsgebied van de goede praktijken voor de vervaardiging valt. Het gebruik van computersystemen op vervaardigingslocaties voor doeleinden die geen verband houden met het farmaceutische kwaliteitssysteem (bv. personeelszaken, commerciële aangelegenheden enz.) valt niet onder de voorschriften van deze bijlage.

II. ALGEMENE VEREISTEN

- II.1. De IT-infrastructuur ⁽¹⁾ die wordt gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen moet gekwalificeerd zijn. Alle gerelateerde softwaretoepassingen moeten eveneens worden gevalideerd. De omvang van de validatie moet gebaseerd zijn op beginselen inzake risicobeheer, rekening houdend met de noodzaak om de productkwaliteit en gegevensintegriteit te waarborgen.
- II.2. De uitbesteding van taken/werkzaamheden met betrekking tot het installeren, configureren, valideren, onderhouden, wijzigen van een computersysteem of enige andere daarmee verband houdende dienst of met betrekking tot gegevensverwerking moet geschieden door middel van een schriftelijke overeenkomst waarin de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk zijn omschreven.
- II.3. De geschiktheid van de contractant moet worden beoordeeld aan de hand van beginselen inzake risicobeheer (onder andere door middel van audits in voorkomend geval).
- II.4. De documentatie die bij in de handel verkrijgbare producten wordt geleverd, moet door de fabrikant worden gecontroleerd om na te gaan of aan de gebruikersvereisten is voldaan.
- II.5. Leveranciers van software die speciaal is ontwikkeld voor/aangepast aan gebruik in het productieproces moeten worden gekwalificeerd. Indien het nodig is of indien er door de inspecteurs om wordt verzocht, moet de fabrikant van diergeneesmiddelen informatie uit het kwaliteitssysteem van de leveranciers of ontwikkelaars van dergelijke speciale software kunnen overleggen. De contractuele overeenkomsten tussen de softwareleveranciers en de fabrikant van diergeneesmiddelen moeten hiertoe passende bepalingen bevatten.

III. ONTWIKKELINGSFASE

- III.1. De fabrikant moet alle redelijke maatregelen nemen om ervoor te zorgen dat het systeem geschikt is om de kwaliteit van het product, de consistentie van het productieproces en de naleving van de doelstellingen van het farmaceutische kwaliteitssysteem te waarborgen.
- III.2. In de specificaties van de gebruikersvereisten moeten de vereiste functies van het computersysteem worden beschreven en deze moeten gebaseerd zijn op de beginselen inzake risicobeoordeling. De specificaties van de gebruikersvereisten moeten gedurende de gehele levenscyclus van het computersysteem traceerbaar zijn.
- III.3. De normen, protocollen, aanvaardingscriteria, procedures en registers moeten op basis van een risicobeoordeling worden onderbouwd.
- III.4. De validatiedocumentatie en -verslagen moeten de relevante stappen van de gehele levenscyclus omvatten. In de validatiedocumentatie moeten registers voor wijzigingsbeheer (indien van toepassing) en verslagen over eventuele afwijkingen die tijdens het validatieproces zijn geconstateerd, worden opgenomen.
- III.5. Er moet een procedure worden ingevoerd voor de validatie van op maat gemaakte of aangepaste computersystemen, waarmee de formele beoordeling en rapportage van de kwaliteits- en prestatieparameters voor alle levensfasen van het systeem wordt gewaarborgd.

⁽¹⁾ In deze bijlage wordt onder "IT-infrastructuur" verstaan: de hardware en software die nodig zijn voor het functioneren van het systeem (bv. netwerksoftware en besturingssystemen).

- III.6. De geschiktheid van de testprocedures en testscenario's moet worden aangetoond. Met de grenswaarden van de systeemparemeters (procesparameters), gegevenslimieten en foutbehandeling moet terdege rekening worden gehouden. Wanneer geautomatiseerde testinstrumenten worden gebruikt, moet worden beoordeeld of deze geschikt zijn, met inbegrip van de omgeving waarin de test wordt uitgevoerd.
- III.7. Wanneer gegevens naar een ander gegevensformaat of -systeem worden overgedragen, moet worden gecontroleerd of tijdens het migratieproces de gegevens (qua waarde of betekenis) niet zijn gewijzigd.
- IV. OPERATIONELE FASE
- IV.1. Een actuele lijst van alle relevante systemen en de functionaliteit ervan (inventaris) moet worden bijgehouden. In het geval van kritieke systemen moet de systeembeschrijving gedetailleerde informatie bevatten over de fysieke en logische regelingen, de gegevensstromen en de interfaces met andere systemen of processen, eventuele hardware- en softwarevereisten en beveiligingsmaatregelen.
- IV.2. Computersystemen die elektronisch gegevens uitwisselen met andere systemen moeten zijn voorzien van passende ingebouwde controles voor de correcte en veilige invoer en verwerking van gegevens.
- IV.3. Voor handmatig ingevoerde kritieke gegevens moet een extra controle op de juistheid van de gegevens worden uitgevoerd. Deze controle kan worden uitgevoerd door een tweede operator of door middel van gevalideerde elektronische middelen. Het kritieke karakter en de mogelijke gevolgen van foutieve of onjuist ingevoerde gegevens moeten worden behandeld volgens de beginselen inzake risicobeheer.
- IV.4. Gegevens moeten zowel fysiek als elektronisch worden beveiligd tegen beschadiging. De leesbaarheid en nauwkeurigheid van de opgeslagen gegevens moeten worden gewaarborgd, evenals de toegankelijkheid ervan gedurende de gehele bewaartermijn.
- IV.5. Er moeten regelmatig back-ups van alle relevante gegevens worden gemaakt. De integriteit en nauwkeurigheid van back-upgegevens en de mogelijkheid om de gegevens te herstellen, moeten tijdens de validatie worden gecontroleerd en periodiek worden gemonitord.
- IV.6. Er moet worden gewaarborgd dat elektronisch opgeslagen gegevens kunnen worden afgedrukt. Voor registers ter ondersteuning van de vrijgave van partijen moet het mogelijk zijn afdrukken te genereren waarop wordt aangegeven of gegevens sinds de oorspronkelijke invoer zijn gewijzigd.
- IV.7. Op basis van een risicobeoordeling kan het passend zijn om in het systeem een registratie op te nemen van alle wijzigingen die relevant zijn om de naleving van de goede praktijken voor de vervaardiging aan te tonen, evenals verwijderingen (een door het systeem gegenereerd "auditspoor"). Bij wijziging of verwijdering van relevante gegevens moet de reden hiervoor worden gedocumenteerd. Er moeten auditsporen beschikbaar zijn die kunnen worden omgezet in een algemeen begrijpelijke vorm en die regelmatig worden gecontroleerd.
- IV.8. Wijzigingen aan een computersysteem, met inbegrip van systeemconfiguraties, mogen alleen op gecontroleerde wijze worden aangebracht volgens een vastgestelde procedure.
- IV.9. Computersystemen moeten periodiek worden geëvalueerd om te bevestigen dat zij nog steeds voldoen aan hun validatie en aan de in deze bijlage vastgestelde vereisten. Dergelijke evaluaties moeten bestaan uit, in voorkomend geval, het huidige functionaliteitsbereik, registraties van afwijkingen, incidenten, problemen, upgradegeschiedenis, prestaties, betrouwbaarheid, beveiliging en validatiestatusverslagen.
- IV.10. Om de toegang tot computersystemen en de gegevensopslagruimte te beperken tot bevoegde personen moeten fysieke of logische controles worden ingevoerd. Om ongeoorloofde toegang tot het systeem te voorkomen, moeten in overeenstemming met het kritieke karakter van het computersysteem geschikte methoden worden ingevoerd.
- IV.11. Het genereren, wijzigen of annuleren van toegangsrechten moet worden geregistreerd.
- IV.12. De identiteit van de operators die gegevens aanmaken, wijzigen, bevestigen of verwijderen, moet worden geregistreerd, met vermelding van de datum en het tijdstip waarop de handelingen plaatsvinden.

- IV.13. Alle incidenten, en niet alleen systeemstoringen en gegevensfouten, moeten worden gemeld en beoordeeld. De onderliggende oorzaak van een kritiek incident moet worden vastgesteld en moet de basis vormen voor de invoering van, naar gelang het geval, corrigerende en preventieve maatregelen.
 - IV.14. Elektronische registers mogen elektronisch worden ondertekend. Elektronische handtekeningen moeten permanent aan het betreffende document worden gekoppeld en moeten de datum en het tijdstip van aanmaak bevatten.
 - IV.15. Wanneer een computersysteem wordt gebruikt voor het registreren van certificeringen, moet het systeem zodanig worden ontworpen/gecontroleerd dat alleen de gekwalificeerde persoon de partijen kan certificeren.
 - IV.16. De continuïteit van de bewerkingen die door computersystemen ter ondersteuning van kritieke processen worden uitgevoerd, moet in geval van een systeemstoring worden gewaarborgd (bv. door middel van een handmatig of ander alternatief systeem). De tijd die nodig is om de alternatieve regelingen in te voeren, moet in verhouding staan tot de risico's. De ingevoerde regelingen moeten worden gedocumenteerd en getest.
 - IV.17. Gegevens kunnen worden gearhiveerd. Deze gegevens moeten worden gecontroleerd op toegankelijkheid, leesbaarheid en integriteit. Indien relevante wijzigingen in het systeem worden aangebracht (bv. computeruitrusting of programma's), moet de mogelijkheid om de gegevens op te halen worden gewaarborgd en getest.
-

BIJLAGE V

KWALIFICATIE EN VALIDATIE

I. TOEPASSINGSGEBIED

De in deze bijlage beschreven voorschriften zijn van toepassing op de kwaliteit van de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen en systemen die worden gebruikt voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en voor de validatie van het productieproces. Computersystemen die worden gebruikt bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen moeten worden gevalideerd volgens de in bijlage IV opgenomen vereisten.

II. ALGEMENE VEREISTEN

- II.1. Beslissingen over de reikwijdte en de omvang van de kwalificatie/validatie moeten worden gebaseerd op een gedocumenteerde risicobeoordeling. Retrospectieve kwalificatie/validatie is niet aanvaardbaar. Gegevens die kwalificatie-/validatiestudies ondersteunen en die zijn verkregen uit andere bronnen dan de eigen programma's van de fabrikant, mogen worden gebruikt, mits deze benadering gerechtvaardigd is en er voldoende zekerheid is over de betrouwbaarheid ervan om de beoogde kwalificatie/validatie te ondersteunen.
- II.2. Bij kwalificatie- en validatiehandelingen moet rekening worden gehouden met de levenscyclus van de relevante uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen en systemen, en van het diergeneesmiddel.
- II.3. Eventuele wijzigingen van de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen, systemen of van het productieproces die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het diergeneesmiddel moeten formeel worden gedocumenteerd, en de invloed ervan op de gevalideerde status of op de controlestrategie moet worden beoordeeld.
- II.4. Kwalificatie- en validatiehandelingen worden alleen uitgevoerd door naar behoren opgeleid personeelsleden die de goedgekeurde procedures volgen, met inbegrip van verslaglegging. Er moet passend toezicht worden gehouden op de gehele validatielevenscyclus.
- II.5. De belangrijkste elementen van het kwalificatie- en validatieprogramma van de locatie worden duidelijk vastgelegd en gedocumenteerd in een validatiemasterplan of een vergelijkbaar document, dat (ten minste) het volgende bevat of ernaar verwijst:
- a) de algemene benadering die de fabrikant toepast voor de kwalificatie- en validatie;
 - b) de organisatiestructuur, met inbegrip van de rollen en de verantwoordelijkheden met betrekking tot de kwalificatie- en validatiehandelingen;
 - c) een samenvatting van de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen, systemen, productieprocessen op de locatie en de kwalificatie-/validatiestatus ervan;
 - d) de strategie voor het doorvoeren van wijzigingen ("wijzigingsbeheer") en het beheer van afwijkingen voor kwalificatie en validatie;
 - e) richtsnoeren voor de ontwikkeling van aanvaardingscriteria;
 - f) verwijzingen naar documenten waarin de kwalificatie en validatie worden ondersteund/geregistreerd;
 - g) de kwalificatie- en validatiestrategie/het kwalificatie- en validatieplan voor de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen, systemen of processen, met inbegrip van herkwalificatie, indien van toepassing.
- II.6. Er wordt een benadering voor kwaliteitsrisicobeheer toegepast voor kwalificatie- en validatiehandelingen. Indien het gezien de uitbreiding van de kennis die tijdens de levenscyclus is verworven is vereist, moeten de risicobeoordelingen worden herhaald. De wijze waarop risicobeoordelingen worden gebruikt om kwalificatie- en validatiehandelingen te ondersteunen, moet worden gedocumenteerd.
- II.7. Er moeten passende controles worden opgenomen in de kwalificatie- en validatiewerkzaamheden om de integriteit van alle verworven gegevens te waarborgen.

III. DOCUMENTATIE

- III.1. Alle documenten die tijdens de kwalificatie en validatie worden gegenereerd, moeten worden goedgekeurd en toegelaten door bevoegde personeelsleden zoals vastgesteld in het farmaceutisch kwaliteitssysteem.
- III.2. De onderlinge samenhang tussen documenten wordt in complexe kwalificatie- en validatieprojecten moet duidelijk worden vastgelegd.
- III.3. Er moeten kwalificatie-/validatieprotocollen worden opgesteld waarin de kritieke systemen, kenmerken en parameters, evenals de bijbehorende aanvaardingscriteria, worden vastgesteld.
- III.4. Kwalificatiedocumenten kunnen waar passend worden samengevoegd, bv. de kwalificatie van de installatie en de operationele kwalificatie.
- III.5. Wanneer kwalificatie-/validatieprotocollen en andere documentatie worden verstrekt door een derde partij die validatiediensten verleent, moeten bevoegde personeelsleden op de vervaardigingslocatie bevestigen dat deze geschikt zijn en voldoen aan de interne procedures voordat zij worden goedgekeurd. Protocollen van verkopers kunnen vóór gebruik worden aangevuld met extra documentatie/testprotocollen.
- III.6. Alle belangrijke wijzigingen van het goedgekeurde protocol tijdens de uitvoering ervan (bv. aanvaardingscriteria, operationele parameters enz.) moeten worden gedocumenteerd als een afwijking en moeten wetenschappelijk worden onderbouwd.
- III.7. Resultaten die niet voldoen aan de vooraf bepaalde aanvaardingscriteria moeten worden geregistreerd als een afwijking en moeten volledig worden onderzocht. De gevolgen ervan voor de kwalificatie-/validatiestatus moeten in het verslag worden besproken.
- III.8. De evaluatie en de conclusies van de kwalificatie/validatie moeten worden gerapporteerd, en de verkregen resultaten moeten worden samengevat aan de hand van de aanvaardingscriteria. Alle daaropvolgende wijzigingen van de aanvaardingscriteria moeten wetenschappelijk worden onderbouwd en er moet een definitieve aanbeveling worden geformuleerd met betrekking tot het resultaat van de kwalificatie/validatie.
- III.9. Een formele vrijgave voor de volgende fase in het kwalificatie-/validatieproces moet worden toegelaten door de desbetreffende verantwoordelijke personeelsleden, hetzij in het kader van de goedkeuring van het kwalificatie-/validatieverslag hetzij in een afzonderlijk samenvattend document. Er kan voorwaardelijke goedkeuring worden gegeven om over te gaan tot de volgende kwalificatie-/validatiefase wanneer bepaalde aanvaardingscriteria of afwijkingen niet volledig aan bod zijn gekomen en er een gedocumenteerde beoordeling voorhanden is die erop wijst dat er geen belangrijke gevolgen zijn voor de volgende handeling.

IV. KWALIFICATIEFASEN VOOR UITRUSTING, FACILITEITEN, NUTSVOORZIENINGEN EN SYSTEMEN

- IV.1. Bij kwalificatiehandelingen moeten alle fasen in aanmerking worden genomen, van de oorspronkelijke ontwikkeling van de specificatie van de gebruikersvereisten tot het eindgebruik van de uitrusting, de faciliteit, de nutsvoorziening of het systeem. Hoewel de specifieke fasen/criteria moeten worden aangepast aan de specifieke projectkenmerken, zijn de belangrijkste fasen en een aantal criteria die in elke fase kunnen worden opgenomen, voor oriëntatiedoeleinden aangegeven in de afdelingen IV.2 tot en met IV.7.

IV.2. **Specificatie van gebruikersvereisten**

Specificaties van de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen of systemen moeten worden vastgelegd in een specificatie van gebruikersvereisten of een functioneel specificatiedocument. De essentiële kwaliteitselementen moeten in deze fase worden geïntegreerd en eventuele risico's moeten tot een aanvaardbaar niveau worden beperkt. De specificatie van gebruikersvereisten is gedurende de gehele levenscyclus van de validatie een referentiepunt.

IV.3. **Kwalificatie van het ontwerp**

De kwalificatie van het ontwerp is de gedocumenteerde controle dat het voorgestelde ontwerp van de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen of systemen geschikt is voor het beoogde doel. Daarnaast moet overeenstemming van het ontwerp met goede praktijken voor de vervaardiging aan de hand van de kwalificatie van het ontwerp worden aangetoond en gedocumenteerd. De vereisten in de specificatie van gebruikersvereisten worden bij de kwalificatie van het ontwerp gecontroleerd.

IV.4. **Aanvaardingstests in de fabriek/aanvaardingstests op locatie**

In voorkomende geval kan de uitrusting vóór de levering ervan worden beoordeeld op de locatie van de verkoper. Dit kan met name relevant zijn bij nieuwe of complexe technologieën.

In voorkomende geval moet voorafgaand aan de installatie worden bevestigd dat de uitrusting aan de specificatie van gebruikersvereisten/functionele specificatie voldoet op de locatie van de verkoper.

Wanneer dat passend en gerechtvaardigd is, kunnen als onderdeel van de aanvaardingstests in de fabriek of in andere fasen een evaluatie van de documentatie en een aantal tests worden uitgevoerd, zonder dat dit op de locatie hoeft te worden herhaald in het kader van de kwalificatie van de installatie of de operationele kwalificatie, mits wordt aangetoond dat de functionaliteit niet wordt beïnvloed door het vervoer en de installatie.

Aanvaardingstests in de fabriek kunnen na de ontvangst van de uitrusting op de vervaardigingslocatie worden aangevuld met een aanvaardingstest op locatie.

IV.5. **Kwalificatie van de installatie**

Kwalificatie van de installatie is de gedocumenteerde controle dat de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, voldoen aan het goedgekeurde ontwerp en de aanbevelingen van de fabrikant.

De kwalificatie van de installatie omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:

- a) controle van de juiste installatie van onderdelen, instrumenten, uitrusting, leidingen en diensten aan de hand van de technische tekeningen en specificaties;
- b) controle van de juiste installatie aan de hand van de vooraf bepaalde criteria;
- c) verzameling en compilatie van operationele en werkinstructies en onderhoudsvoorschriften van de leverancier;
- d) kalibratie van instrumenten;
- e) controle van de bouwmaterialen.

IV.6. **Operationele kwalificatie**

Operationele kwalificatie is de gedocumenteerde controle dat de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, de verwachte prestaties leveren over het gehele verwachte operationele bereik. Hoewel de operationele kwalificatie doorgaans volgt op de kwalificatie van de installatie, kan afhankelijk van de complexiteit van de uitrusting ook een gecombineerde kwalificatie van de installatie/operationele kwalificatie worden uitgevoerd.

De operationele kwalificatie omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:

- tests die zijn ontwikkeld op basis van de kennis over processen, systemen en uitrusting om ervoor te zorgen dat het systeem functioneert zoals bedoeld;
- tests om de operationele onder- en bovengrenzen te bevestigen, ook bij de ongunstigste omstandigheden.

IV.7. **Prestatiekwalificatie**

Prestatiekwalificatie is de gedocumenteerde controle van het feit dat de uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen of systemen op doeltreffende en reproduceerbare wijze kunnen presteren op basis van de goedgekeurde specificaties en het productieproces. Hoewel deze fase doorgaans plaatsvindt nadat de kwalificatie van de installatie en operationele kwalificatie met succes zijn afgerond, kan het in bepaalde gevallen passend zijn de prestatiekwalificatie in samenhang met de operationele kwalificatie of procesvalidatie uit te voeren.

Prestatiekwalificatie moet tests omvatten met de ongunstigste partijgrootten en met gebruikmaking van productiematerialen, gekwalificeerde vervangende middelen of een gesimuleerd product waarvan is aangetoond dat het onder normale bedrijfsomstandigheden een vergelijkbaar gedrag vertoont. De frequentie van de bemonstering die wordt toegepast om de procescontrole te bevestigen, moet worden onderbouwd.

Tests moeten het operationele bereik van het beoogde proces beslaan, tenzij gedocumenteerd bewijsmateriaal uit de ontwikkelingsfasen voorhanden is waarin wordt bevestigd dat de operationele bereiken beschikbaar zijn.

Andere vereisten

- IV.8. De kwaliteit van stoom, water, lucht en andere gassen moet worden bevestigd nadat de installatie in overeenstemming met de bovengenoemde benadering heeft plaatsgevonden. Bij het bepalen van de periode en de omvang van de kwalificatie moet naar behoren rekening worden gehouden met seizoensgebonden variaties (indien van toepassing) en het beoogde gebruik van de nutsvoorziening.
- IV.9. Om het risico op gebreken te beperken, wordt er, wanneer er sprake kan zijn van rechtstreeks contact met het product (bv. bij systemen voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC-systemen)) of indirect contact (bv. bij warmtewisselaars) een risicobeoordeling uitgevoerd.
- IV.10. De kwalificatie van de uitrusting die wordt gebruikt voor primaire verpakkingen moet worden uitgevoerd voor de minimale en maximale operationele bereiken die zijn vastgesteld voor de kritieke procesparameters zoals temperatuur, machinesnelheid en de druk bij het afsluiten.

V. HERKWALIFICATIE

- V.1. Uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen en systemen moeten met een passende frequentie opnieuw worden geëvalueerd om te bevestigen dat zij nog steeds geschikt zijn voor de beoogde handelingen.
- V.2. Of er behoefte is aan een herkwalificatie (bv. na wijzigingen aan de uitrusting/systemen), moet op basis van beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer worden beoordeeld.

VI. PROCESVALIDATIE

VI.1. **Algemene voorschriften**

- VI.1.1. Procesvalidatie is het gedocumenteerde bewijs dat het proces, binnen de vastgestelde parameters, op doeltreffende en reproduceerbare wijze kan worden uitgevoerd om een diergeneesmiddel binnen de vereiste specificaties en kwaliteitskenmerken en in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, te produceren.
- VI.1.2. Via de procesvalidatie moet worden aangetoond dat aan alle kwaliteitskenmerken en procesparameters die belangrijk zijn om de vereiste productkwaliteit te waarborgen, consistent kan worden voldaan via het proces. De classificatie van procesparameters en kwaliteitskenmerken als kritiek of niet-kritiek, moet plaatsvinden met inachtneming van de beschikbare product- en proceskennis ⁽¹⁾ en op basis van een risicobeoordeling; deze classificatie moet volledig worden gedocumenteerd.
- VI.1.3. Voordat de diergeneesmiddelen in de handel worden gebracht, moet worden aangetoond dat productieprocessen kunnen zorgen voor een consistente productie van een product dat van de vereiste kwaliteit is en dat in overeenstemming is met de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen. Retrospectieve validatie is niet aanvaardbaar.
- VI.1.4. Procesvalidatie van nieuwe producten moet betrekking hebben op alle beoogde sterkten die in de handel worden gebracht en alle vervaardigingslocaties. Groepering kan voor nieuwe producten gerechtvaardigd zijn op basis van uitgebreide proceskennis uit de ontwikkelingsfase in combinatie met een passend doorlopend controleprogramma.
- VI.1.5. Voor procesvalidatie van producten die van de ene locatie naar de andere locatie, of binnen dezelfde locatie worden overgebracht, kan het aantal validatiepartijen worden verminderd door een groeperingsbenadering toe te passen. Deze benadering moet wetenschappelijk worden onderbouwd op basis van bestaande productkennis. Voor verschillende sterkten, partijgrootten en verpakkingsgrootten/soorten recipiënten kan ook een groeperingsbenadering worden toegepast, indien gerechtvaardigd.
- VI.1.6. Partijen die worden gebruikt voor procesvalidatie moeten doorgaans dezelfde grootte hebben als de bedoelde grootte van de commerciële partijen; het gebruik van een andere partijgrootte moet naar behoren worden gemotiveerd.

⁽¹⁾ Passende proceskennis is met name belangrijk wanneer het begrip "ontwerpruimte" wordt gebruikt, alsook voor de ontwikkeling van eventuele wiskundige modellen.

VI.1.7. De voor procesvalidatie gebruikte uitrusting, faciliteiten, nutsvoorzieningen en systemen moeten worden gekwalificeerd. Daarnaast moeten de testmethoden die voor de procesvalidatie worden gebruikt, worden gevalideerd voor het beoogde gebruik ervan.

VI.1.8. Validatiepartijen mogen alleen op de markt worden gebracht indien dit vooraf is bepaald en mits zij voldoen aan goede praktijken voor de vervaardiging (met inbegrip van de aanvaardingscriteria voor validatie of de criteria voor continue procescontrole) en aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

VI.2. Traditionele procesvalidatie

VI.2.1. Bij de zogenaamde traditionele benadering worden een aantal partijen van het afgewerkte product onder routineomstandigheden vervaardigd om de reproduceerbaarheid ervan te bevestigen.

VI.2.2. Hoewel het doorgaans aanvaardbaar wordt geacht dat minimaal drie opeenvolgende, onder routineomstandigheden vervaardigde partijen een validatie van het proces kunnen vormen, moet het aantal partijen dat voor procesvalidatie wordt gebruikt worden gerechtvaardigd op basis van een risicobeoordeling waarbij rekening wordt gehouden met de complexiteit van het proces en de variabiliteit van de resultaten van het proces, alsook met andere factoren.

Wanneer rekening wordt gehouden met de vraag of er standaardvervaardigingsmethoden worden gebruikt en of er reeds vergelijkbare producten/processen op de locatie worden vervaardigd/toegepast, kan het gebruik van een ander aantal partijen gerechtvaardigd zijn. Het is mogelijk dat in het kader van een doorlopende procescontrole een eerste validatie met drie partijen moet worden aangevuld met verdere gegevens die zijn verkregen uit daaropvolgende partijen.

VI.2.3. Er moet een procesvalidatieprotocol worden ontwikkeld waarin de kritieke procesparameters (d.w.z. procesparameters waarvan de variabiliteit van invloed is op kritieke kwaliteitskenmerken en die derhalve moeten worden gemonitord om de gewenste productkwaliteit te waarborgen), kritieke kwaliteitskenmerken (bv. fysische, chemische, biologische of microbiologische kenmerken die moeten worden gecontroleerd om de gewenste productkwaliteit te waarborgen) en de bijbehorende aanvaardingscriteria op basis van ontwikkelingsgegevens of kennis over het proces, moeten worden vastgesteld.

VI.2.4. Procesvalidatieprotocollen omvatten onder meer, maar zijn niet beperkt tot:

- a) een beknopte beschrijving van het proces en een verwijzing naar de respectieve geregistreerde gegevens van de partij;
- b) functies en verantwoordelijkheden;
- c) een samenvatting van de kritieke kwaliteitskenmerken die moeten worden onderzocht;
- d) een samenvatting van de kritieke procesparameters en de bijbehorende grenswaarden;
- e) een samenvatting van andere (niet-kritieke) kenmerken en parameters die tijdens de validatie moeten worden onderzocht of gemonitord, en de redenen waarom deze zijn opgenomen;
- f) een lijst van de uitrusting/faciliteiten die moeten worden gebruikt (met inbegrip van meet-/monitoring-/registratie-uitrusting), samen met de kalibratiestatus ervan;
- g) een lijst van analysemethoden en validatie van de methode, indien van toepassing;
- h) voorgestelde procesinterne controle(s) met aanvaardingscriteria en de reden(en) waarom elke procesinterne controle is geselecteerd;
- i) aanvullende tests die moeten worden uitgevoerd met aanvaardingscriteria;
- j) het bemonsteringsplan en de beweegredenen die eraan ten grondslag liggen;
- k) de methoden voor het registreren en het evalueren van de resultaten;
- l) het proces voor de vrijgave en certificering van partijen (indien van toepassing).

VI.3. Continue procescontrole

VI.3.1. Continue procescontrole kan worden gebruikt als een alternatief voor traditionele procesvalidatie bij producten die zijn ontwikkeld met een "kwaliteit door ontwerp"-aanpak (quality by design), waarbij tijdens de ontwikkelingsfase wetenschappelijk werd vastgesteld dat de vastgestelde controlestrategie sterke waarborgen biedt voor de productkwaliteit.

VI.3.2. De methode waarmee het proces wordt gecontroleerd, moet worden vastgesteld. Er moet worden voorzien in een wetenschappelijk onderbouwde controlestrategie voor de vereiste kenmerken voor binnenkomende materialen, kritieke kwaliteitskenmerken en kritieke procesparameters. De controlestrategie moet regelmatig worden geëvalueerd. Procesanalysetechnologie en multivariate statistische procescontroles kunnen als instrumenten worden gebruikt.

VI.3.3. Per geval moet worden vast gesteld welk aantal partijen nodig is om aan te tonen dat het proces het mogelijk maakt om consistent een product van de gewenste kwaliteit te leveren in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, waarbij rekening wordt gehouden met de specifieke kenmerken van het product en de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer worden toegepast.

VI.4. **Hybride benadering**

VI.4.1. Er kan een hybride vorm van de traditionele benadering en de continue procescontrole worden toegepast wanneer uitgebreide product- en proceskennis is verworven op basis van productie-ervaring en historische partijgegevens.

VI.4.2. Deze benadering kan ook worden toegepast voor validatiehandelingen na wijzigingen of tijdens de doorlopende procescontrole, hoewel het product aanvankelijk werd gevalideerd aan de hand van een traditionele benadering.

VI.5. **Doorlopende procescontrole tijdens de levenscyclus**

VI.5.1. Doorlopende procescontrole (ook voortgezette procescontrole genoemd) is het gedocumenteerde bewijs dat het productieproces het mogelijk maakt op consistente wijze een product van de vereiste kwaliteit te produceren in overeenstemming met voorwaarden in de vergunning voor het in de handel brengen. Doorlopende procescontrole is toepasselijk ongeacht de gebruikte benadering voor procesvalidatie (traditioneel, continu of hybride).

VI.5.2. De uitbreiding en frequentie van de doorlopende procescontrole moet periodiek worden geëvalueerd, rekening houdend met het niveau van kennis over het proces en de prestaties van het proces.

VI.5.3. Doorlopende procescontrole moet op basis van een erkend protocol of gelijkwaardige documenten worden uitgevoerd, en er moet een verslag worden opgesteld om de verkregen resultaten te documenteren. Waar passend moeten statistische instrumenten worden gebruikt om de conclusies te ondersteunen.

VI.5.4. Er moet doorlopende procescontrole worden toegepast tijdens de levenscyclus van het product om de gevalideerde status van het product te ondersteunen, rekening houdend met het resultaat van de productkwaliteitsevaluatie. Daarnaast moet worden nagedacht over stapsgewijze veranderingen in de loop der tijd, en de behoefte aan extra maatregelen, bv. intensievere bemonstering, moet worden beoordeeld.

VI.6. **Gelijktijdige validatie**

VI.6.1. In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer voor het behandelde dier de voordelen ruimschoots opwegen tegen de risico's, kan het aanvaardbaar zijn om een validatieprogramma niet af te ronden voordat de routineproductie van start gaat, en mag gelijktijdige validatie worden toegepast. De beslissing om gelijktijdige validatie toe te passen moet echter worden gemotiveerd, gedocumenteerd en goedgekeurd door bevoegde personeelsleden.

VI.6.2. Wanneer een benadering van gelijktijdige validatie wordt toegepast, moeten er voldoende gegevens voorhanden zijn om de conclusie te ondersteunen dat een bepaalde partij producten uniform is en voldoet aan de vastgestelde aanvaardingscriteria. Voordat de partij wordt gecertificeerd, moeten de resultaten en conclusies formeel worden gedocumenteerd en moeten zij beschikbaar zijn voor de gekwalificeerde persoon.

VII. VALIDATIE VAN TESTMETHODEN

- VII.1. Analysemethoden die worden gebruikt bij de vervaardiging of controle van diergeneesmiddelen (onder meer ter ondersteuning van de validatie en kwalificatie) moeten worden gevalideerd. Uit de validatie moet blijken dat de analysemethode geschikt is voor het beoogde gebruik.
- VII.2. Analyseprocedures die in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat zijn beschreven, of die aan een productspecifieke monografie zijn gekoppeld en volgens de monografie worden toegepast, worden doorgaans als gevalideerd beschouwd. In dergelijke gevallen wordt de geschiktheid van de gevalideerde test voor het beoogde gebruik gecontroleerd.
- VII.3. Wanneer een product wordt getest op micro-organismen, moet de methode worden gevalideerd om te bevestigen dat het product niet van invloed is op de terugvinding van micro-organismen.
- VII.4. Wanneer oppervlakken in cleanrooms worden getest op micro-organismen, moet de testmethode worden gevalideerd om te bevestigen dat het gebruik van ontsmettingsmiddelen niet van invloed is op de terugvinding van micro-organismen.

VIII. REINIGINGSVALIDATIE

- VIII.1. Reinigingsvalidatie is het gedocumenteerde bewijs dat een bepaalde reinigingsprocedure op reproduceerbare wijze contaminanten, residuen van eerdere producten en reinigingsmiddelen onder een vastgestelde drempelwaarde verwijdt. Reinigingsvalidatie is vereist om de doeltreffendheid van reinigingsprocedures voor alle uitrusting die in contact komt met het product te bevestigen.
- VIII.2. Er kunnen simulatie-agentia (d.w.z. materialen die sterke gelijkenissen vertonen met de specifieke kenmerken van het betrokken product) worden gebruikt op voorwaarde dat dit wetenschappelijk wordt onderbouwd.
- VIII.3. De reinigingsvalidatie voor vergelijkbare soorten uitrusting kan worden samengevoegd, mits dit naar behoren wordt onderbouwd.
- VIII.4. Hoewel een visuele controle van de reinheid deel uitmaakt van de aanvaardingscriteria voor reinigingsvalidatie, volstaat dit criterium alleen doorgaans niet. Daarnaast wordt het niet aanvaardbaar geacht over te gaan op het herhaaldelijk reinigen en opnieuw testen tot voor de residuen aanvaardbare resultaten worden verkregen.
- VIII.5. Er wordt erkend dat reinigingsvalidatie enige tijd in beslag kan nemen en dat in die gevallen na elke partij een controle ⁽²⁾ vereist is tot de validatie voltooid is. Wanneer deze benadering is toegepast moeten er voldoende gegevens van de controle beschikbaar zijn om de conclusie te ondersteunen dat de uitrusting schoon is en beschikbaar is voor verder gebruik.
- VIII.6. Bij de validatie moet rekening worden gehouden met de mate van automatisering tijdens het reinigingsproces. Wanneer een automatisch proces wordt toegepast, moet het gespecificeerde normale operationele bereik van de nutsvoorzieningen en de uitrusting worden gevalideerd.
- VIII.7. Er moet een beoordeling worden uitgevoerd om de variabele factoren te bepalen die van invloed zijn op de doeltreffendheid en de prestaties van de reinigingsprocedure (bv. operators, het detailniveau bij procedures zoals spoeltijden enz.). Indien variabele factoren in kaart zijn gebracht, worden de ongunstigste situaties als uitgangspunt gebruikt voor de reinigingsvalidatiestudies.

⁽²⁾ In deze bijlage wordt onder "reinigingscontrole" verstaan: het na elke partij/productiecampagne door middel van een chemische analyse verzamelen van bewijsmateriaal om aan te tonen dat de hoeveelheid residuen van eerdere producten of reinigingsmiddelen tot onder de wetenschappelijk vastgestelde maximumgrens is gedaald.

- VIII.8. Grenswaarden voor de overdracht van productresiduen moeten worden gebaseerd op een toxicologische beoordeling ^(*). De onderbouwing van de geselecteerde grenswaarden moet worden gedocumenteerd in een risicobeoordeling, met alle ondersteunende verwijzingen. Daarnaast moeten grenswaarden worden vastgesteld voor de verwijdering van de gebruikte reinigingsmiddelen. Bij de aanvaardingscriteria moet rekening worden gehouden met het mogelijke cumulatieve effect van meerdere artikelen van de gebruikte uitrusting. De volgende aanpassingen zijn echter mogelijk:
- a) het is bekend dat blootstelling van therapeutische macromoleculen en peptiden aan extreme pH-waarden en/of hitte kan leiden tot hun degradatie en of denaturatie, en dat zij hun farmacologische werkzaamheid kunnen verliezen. In die omstandigheden kan het dus zijn dat een toxicologische evaluatie niet toepasselijk is;
 - b) indien het niet haalbaar is op specifieke productresiduen te testen, kunnen andere representatieve parameters worden geselecteerd, bv. het totale gehalte aan organische koolstof (TOC) en het geleidingsvermogen.
- VIII.9. Het risico dat voortvloeit uit verontreiniging met micro-organismen en endotoxinen, moet in aanmerking worden genomen bij het opstellen van de reinigingsvalidatieprotocollen.
- VIII.10. De invloed van de tijd die ligt tussen de vervaardiging en de reiniging, en tussen de reiniging en het gebruik, moet in aanmerking worden genomen bij het voor het reinigingsproces vaststellen van de “vuile bewaartijd” (vanaf de afronding van de productverwerking tot de aanvang van de reiniging) en de “schone bewaartijd” (vanaf de afronding van de reiniging tot de aanvang van de volgende productiehandeling).
- VIII.11. Bij vervaardiging via een productiecampagne moet de invloed daarvan op het gemak waarmee de reiniging aan het einde van een productiecampagne kan worden uitgevoerd, in aanmerking worden genomen en moet de maximale lengte van een productiecampagne (qua tijdsduur en/of aantal partijen) als uitgangspunt dienen voor reinigingsvalidaties.
- VIII.12. Wanneer een aanpak met het ongunstigste product als model voor reinigingsvalidatie wordt gebruikt, moet een wetenschappelijke onderbouwing worden verstrekt voor de selectie van het ongunstigste product en de invloed van de nieuwe beoordeelde producten. De criteria voor het bepalen van het ongunstigste product kunnen onder meer de oplosbaarheid, de reinigbaarheid, de toxiciteit en de sterkte zijn.
- VIII.13. In reinigingsvalidatieprotocollen moeten de te bemonsteren locaties en de onderbouwing voor de selectie van die locaties worden gespecificeerd of moet daarnaar worden verwezen, en moeten de aanvaardingscriteria worden vastgesteld.
- VIII.14. De bemonstering kan, afhankelijk van de productie-uitrusting, gebeuren met behulp van wattenstaafjes, door te spoelen of met andere methoden. De bemonsteringsmaterialen en de toegepaste methode mogen niet van invloed zijn op het resultaat. Er moet worden getoond dat met de gebruikte bemonsteringsmethoden terugvinding mogelijk is voor alle bemonsterde materialen in de uitrusting die in contact komen met het product.
- VIII.15. De reinigingsprocedure moet een passend aantal keren worden uitgevoerd op basis van een risicobeoordeling en moet aan de aanvaardingscriteria voldoen om aan te tonen dat de reinigingsmethode gevalideerd is.
- VIII.16. Wanneer een reinigingsmethode niet doeltreffend is of niet geschikt is voor bepaalde uitrusting, moet speciaal bestemde uitrusting worden gebruikt of moeten andere passende maatregelen worden ingevoerd.
- VIII.17. Wanneer handmatige reiniging van de uitrusting wordt toegepast, moet de doeltreffendheid van het handmatige proces met een onderbouwde frequentie worden bevestigd.

^(*) Zie de EMA-richtsnoeren voor de vaststelling van op de gezondheid gebaseerde grenswaarden voor blootstelling die kunnen worden gebruikt voor het bepalen van risico's bij de vervaardiging van verschillende geneesmiddelen in gedeelde faciliteiten.

BIJLAGE VI

Model voor het basisdossier locatie ("site master file")

- Opmerking 1: Het basisdossier locatie heeft betrekking op de farmaceutische werkzaamheden die op een specifieke locatie worden uitgevoerd. Indien slechts een deel van een productieproces op een locatie wordt uitgevoerd, hoeft het basisdossier locatie alleen betrekking te hebben op die bewerkingen (bv. analyse, verpakking).
- Opmerking 2: Het basisdossier locatie moet voldoende informatie bevatten, maar mag, voor zover mogelijk, niet meer dan 25-30 pagina's plus aanhangsels omvatten. Het document moet leesbaar zijn wanneer het op A4-papier wordt afgedrukt.
- Opmerking 3: Het basisdossier locatie moet actueel worden gehouden en representatief zijn voor de huidige handelingen. Het basisdossier locatie moet een versienummer bevatten, de datum waarop het van kracht wordt en de datum waarop het moet worden herzien. Elk aanhangsel kan een afzonderlijke ingangsdatum hebben en onderworpen zijn aan een specifieke herzieningsdatum.

1. ALGEMENE INFORMATIE OVER DE FABRIKANT**1.1. Contactgegevens van de fabrikant**

- Naam en officieel adres van de fabrikant.
- Naam en adres van de locatie, gebouwen en productie-eenheden op de locatie.
- Contactgegevens van de fabrikant, waaronder het telefoonnummer van de contactpersoon in geval van productdefecten of terugroepingen (dit nummer moet altijd bereikbaar zijn, ook buiten kantooruren).
- Identificatienummer van de locatie, met behulp van een geolokalisatiesysteem zoals Galileo of GPS. Bovendien is OMS ⁽¹⁾ verplicht voor indieningen in de EER.

1.2. Farmaceutische vervaardigingshandelingen van de locatie waarvoor een vergunning is verleend

- Kopie van een geldige vergunning voor de vervaardiging, afgegeven door de bevoegde autoriteit, moet als aanhangsel 1 worden verstrekt. Als alternatief kan worden verwezen naar de EudraGMDP-databank (indien van toepassing). Indien de desbetreffende bevoegde autoriteit geen vergunning voor de vervaardiging heeft verleend, moet dit worden toegelicht.
- Korte beschrijving van de vervaardiging, controle, opslag, invoer, uitvoer, vervoer of andere handelingen waarvoor de bevoegde autoriteit(en), met inbegrip van buitenlandse autoriteiten, goedkeuring hebben verleend, waarbij de toegelaten farmaceutische vormen of de toegelaten handelingen worden vermeld, voor zover deze niet onder de vergunning voor de vervaardiging vallen.
- Een lijst met de soorten producten die momenteel op de locatie worden vervaardigd, moet als aanhangsel 2 worden verstrekt, indien die producten niet in aanhangsel 1 of in EudraGMDP worden vermeld.
- Lijst van GMP-inspecties van de locatie in de afgelopen vijf jaar, met vermelding van de data en de naam/het land van de bevoegde autoriteit die de inspectie heeft uitgevoerd.
- Een kopie van het huidige GMP-certificaat of, als alternatief, een verwijzing naar de EudraGMDP-databank moet als aanhangsel 3 worden verstrekt.

1.3. Alle andere vervaardigingshandelingen die op de locatie worden uitgevoerd

- Beschrijving van eventuele niet-farmaceutische werkzaamheden op de locatie.

⁽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. KWALITEITSBEHEERSYSTEEM VAN DE FABRIKANT

2.1. Het kwaliteitsbeheersysteem van de fabrikant

- Korte beschrijving van de kwaliteitsbeheersystemen die door de onderneming worden toegepast en verwijzing naar de gebruikte normen.
- Verantwoordelijkheden met betrekking tot het onderhoud van het kwaliteitssysteem, ook voor het hoger leidinggevend personeel.
- Informatie over de handelingen waarvoor de locatie is geaccrediteerd en gecertificeerd, met inbegrip van de data en inhoud van de accreditaties en de namen van de accreditatie-instanties.

2.2. Procedure voor vrijgave van afgewerkte producten

- Gedetailleerde beschrijving van de kwalificatievereisten (opleiding en werkervaring) van de bevoegde persoon (personen)/gekwalificeerde persoon (personen) die verantwoordelijk is (zijn) voor de procedures voor certificering en -vrijgave van partijen.
- Algemene beschrijving van de procedure voor certificering en -vrijgave van partijen.
- Korte beschrijving van het proces voor vrijgave van partijen, met inbegrip van de specifieke taken van de bevoegde persoon/gekwalificeerde persoon en de regelingen om de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen te waarborgen (indien van toepassing).
- De afspraken tussen de bevoegde personen/gekwalificeerde personen wanneer er meerdere bevoegde personen/gekwalificeerde personen betrokken zijn.
- Verklaring omtrent het gebruik van procesanalysetechnologie (PAT), realtime vrijgave of parametrische vrijgave in de controlestrategie.

2.3. Beheer van leveranciers en contractanten

- Een korte samenvatting van de toeleveringsketen en het externe auditprogramma.
- Korte beschrijving van het kwalificatiesysteem voor contractanten, fabrikanten van werkzame farmaceutische bestanddelen en andere leveranciers van kritische materialen.
- Maatregelen om ervoor te zorgen dat de vervaardigde producten voldoen aan de TSE-richtlijnen (overdraagbare spongiforme encefalopathieën), indien van toepassing.
- Maatregelen voor gevallen waarin namaakproducten/vervalste producten, bulkproducten (d.w.z. onverpakte tabletten), werkzame farmaceutische bestanddelen of excipiënten worden vermoed of geïdentificeerd.
- Het gebruik van externe wetenschappelijke, analytische of andere technische bijstand met betrekking tot de vervaardigings- of controlehandelingen.
- Een lijst van contractfabrikanten en -laboratoria, met adressen en relevante contactgegevens, en stroomdiagrammen van toeleveringsketens voor uitbestede vervaardigings- en kwaliteitscontrolehandelingen (bv. sterilisatie van primaire verpakkingsmaterialen voor aseptische processen, testen van grondstoffen enz.) moet als aanhangsel 4 worden verstrekt.
- Een kort overzicht van de verdeling van verantwoordelijkheden tussen de opdrachtgever en de opdrachtnemer met betrekking tot de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen (indien niet opgenomen in punt 2.2).

2.4. Kwaliteitsrisicobeheer

- Korte beschrijving van de door de fabrikant toegepaste methoden voor kwaliteitsrisicobeheer.
- Toepassingsgebied en focus van het kwaliteitsrisicobeheer, waaronder een korte beschrijving van alle handelingen die op bedrijfsniveau worden uitgevoerd en alle handelingen die lokaal worden uitgevoerd. Elke toepassing van het kwaliteitsrisicobeheersysteem om verstoringen van de levering als gevolg van productieproblemen te voorkomen, moet worden vermeld.

2.5. Productkwaliteitsevaluaties

- Korte beschrijving van de gebruikte methodologieën.

3. PERSONEEL

- Een organigram met de indeling van de regelingen op het gebied van kwaliteitsbeheer, productie en kwaliteitscontrole, met vermelding van het hoger leidinggevend personeel en de gekwalificeerde persoon of personen, moet als aanhangsel 5 worden verstrekt.
- Het aantal medewerkers dat betrokken is bij respectievelijk kwaliteitsbeheer, productie, kwaliteitscontrole en opslag.

4. BEDRIJFSRUIMTEN EN UITRUSTING

4.1. Bedrijfsruimten

- Korte beschrijving van de faciliteit, waaronder de omvang van de locatie en een lijst van gebouwen. Indien de productie voor verschillende landen in verschillende gebouwen op de locatie plaatsvindt, moeten de gebouwen worden vermeld waarbij de beoogde markten zijn aangegeven (indien deze niet onder punt 1.1 zijn aangegeven).
- Een eenvoudige plattegrond of een beschrijving van de productieruimten met vermelding van de schaal (bouwtekeningen of technische tekeningen zijn niet vereist).
- De indelingen en stroomdiagrammen van de productieruimten, met vermelding van de classificatie van de ruimte en de drukverschillen tussen aangrenzende ruimten en met aanduiding van de productiehandelingen (d.w.z. samenstellen, afvullen, opslag, verpakking enz.) in de ruimten, moeten als aanhangsel 6 worden verstrekt.
- De indelingen van magazijnen en opslagruimten, met in voorkomend geval vermelding van speciale ruimten voor de opslag en hantering van zeer giftige, gevaarlijke en sensibiliserende stoffen, moeten in aanhangsel 6 worden verstrekt.
- Korte beschrijving van specifieke opslagomstandigheden, indien van toepassing, tenzij deze reeds op de indelingen zijn aangegeven.

4.1.1. Korte beschrijving van systemen voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC):

- Beginselen voor het bepalen van de luchttoevoer, temperatuur, vochtigheid, drukverschillen en luchtverversingssnelheden, luchthercirculatiebeleid (%).

4.1.2. Korte beschrijving van de watersystemen:

- Kwaliteitsreferenties van het geproduceerde water.
- Schematische tekeningen van de systemen moeten als aanhangsel 7 worden verstrekt.

4.1.3. Korte beschrijving van andere relevante nutsvoorzieningen, zoals stoom, perslucht, stikstof enz.

4.2. Uitrusting

4.2.1. Een lijst van belangrijke laboratoriumuitrusting voor productie en controle, met vermelding van kritische onderdelen, moet als aanhangsel 8 worden verstrekt.

4.2.2. Reiniging en ontsmetting:

- korte beschrijving van de reinigings- en ontsmettingsmethoden voor productcontactoppervlakken (bv. handmatige reiniging, automatische in-situ-reiniging enz.).

4.2.3. Voor naleving van GMP kritieke computersystemen:

- beschrijving van computersystemen die kritiek zijn voor naleving van GMP (met uitzondering van uitrustingsspecifieke programmeerbare regeleenheden).

5. DOCUMENTATIE

- Korte beschrijving van het documentatiesysteem (bv. elektronisch, handmatig).
- In voorkomend geval moet een lijst worden verstrekt van de soorten documenten/registers die buiten de locatie worden bewaard of gearhiveerd (waaronder gegevens inzake geneesmiddelenbewaking, indien van toepassing), alsook de naam en het adres van de opslaglocatie en een schatting van de tijd die nodig is om documenten uit het externe archief op te halen.

6. PRODUCTIE

6.1. Soort producten ⁽²⁾:

- Soort vervaardigde producten, met inbegrip van een lijst van farmaceutische vormen.
- Gehanteerde giftige of gevaarlijke stoffen (bv. met een sterke farmacologische werkzaamheid en/of met sensibiliserende eigenschappen).
- Soort producten die in voorkomend geval in een speciaal daarvoor bestemde faciliteit of op basis van productiecampagnes worden vervaardigd.
- Gebruikte procesanalysetechnologie (PAT), indien van toepassing: algemene verklaring over de relevante technologie en bijbehorende computersystemen.

6.2. Procesvalidatie:

- Korte beschrijving van het algemene beleid voor procesvalidatie.
- Korte beschrijving van het beleid voor herverwerking of herbewerking.

6.3. Beheer en opslag van materialen

- Korte beschrijving van de regelingen voor de hantering van materialen die bij de productie worden gebruikt, met inbegrip van verpakkingsmaterialen, bulkgoederen en afgewerkte producten. Ook bemonstering, quarantaine, vrijgave en opslag moeten aan bod komen.
- Korte beschrijving van de regelingen voor de hantering van materialen die bij de vervaardiging worden gebruikt, met inbegrip van verpakkingsmaterialen, bulkproducten en eindproducten.

7. KWALITEITSCONTROLE

- Korte beschrijving van de kwaliteitscontrolehandelingen die op de locatie worden uitgevoerd op het gebied van fysische, chemische, microbiologische en biologische tests.

8. VERVOER, KLACHTEN, PRODUCTDEFECTEN EN TERUGROEPINGEN

8.1. Vervoersregelingen (het gedeelte onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant):

- Soorten (houders van een groothandelsvergunning, houders van een vergunning voor de vervaardiging enz.) en locaties (EU/EER, VS enz.) van de bedrijven waarnaar de producten vanaf de locatie worden vervoerd.
- Beschrijving van het systeem dat wordt gebruikt om te controleren of elke klant/ontvanger wettelijk gerechtigd is om de producten van de fabrikant in ontvangst te nemen.
- Korte beschrijving van het systeem om de juiste omgevingsomstandigheden tijdens het vervoer te waarborgen, bv. temperatuurmonitoring/-beheersing.
- Regelingen voor distributie van de producten en methoden om de traceerbaarheid van de producten te waarborgen.
- Maatregelen om te voorkomen dat producten van fabrikanten in de illegale distributieketen terechtkomen.

⁽²⁾ Verwijzingen naar informatie in aanhangsel 1 of 2 zijn toegestaan.

8.2. **Klachten, productdefecten en terugroepingen**

- Korte beschrijving van het systeem voor de behandeling van klachten, productdefecten en terugroepingen.

9. ZELFINSPECTIES

- Korte beschrijving van het systeem van zelfinspectie, met bijzondere aandacht voor de criteria die worden gebruikt voor de selectie van de ruimten die bij de geplande inspecties, praktische regelingen en de follow-uphandelingen aan bod moeten komen.

Aanhangsels

- Aanhangsel 1: Kopie van de geldige vergunning voor de vervaardiging.
 - Aanhangsel 2: Lijst van vervaardigde farmaceutische vormen, met vermelding van de INN-benamingen of algemene benamingen (indien beschikbaar) van de werkzame farmaceutische bestanddelen (API).
 - Aanhangsel 3: Kopie van een geldig GMP-certificaat.
 - Aanhangsel 4: Lijst van contractfabrikanten en -laboratoria, met inbegrip van adressen en contactgegevens, en stroomschema's van de toeleveringsketens voor deze uitbestede werkzaamheden.
 - Aanhangsel 5: Organisatieschema's.
 - Aanhangsel 6: De opzet van productieruimten, met inbegrip van verplaatsingen (en de richting daarvan) van materiaal en personeel en algemene stroomschema's van productieprocessen van elk producttype (farmaceutische vorm), en de opzet van magazijnen en opslagruimten.
 - Aanhangsel 7: Schematische tekeningen van watersystemen.
 - Aanhangsel 8: Lijst van belangrijke productie- en laboratoriumuitrusting.
-

BIJLAGE VII

GEBRUIK VAN IONISERENDE STRALING BIJ DE VERVAARDIGING VAN DIERGENEESMIDDELEN

I. ALGEMEEN

De in deze bijlage vastgestelde voorschriften zijn van toepassing op het gebruik van ioniserende straling bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen. De specifieke voorschriften van deze bijlage zijn uitsluitend van toepassing op het ioniserendestralingsproces; andere aspecten van het productieproces moeten, voor zover van toepassing, voldoen aan de voorschriften van deze verordening.

De vereiste stralingsdosis, met inbegrip van de relevante grenswaarden, moet in de vergunning voor het in de handel brengen worden vermeld.

II. BEDRIJFSRUIMTEN

De bedrijfsruimten moeten zodanig worden ontworpen en gebruikt dat bestraalde en niet-bestraalde recipiënten gescheiden worden gehouden om kruisverontreiniging te voorkomen. Wanneer materialen in gesloten bestralingsrecipiënten worden gehanteerd, is het wellicht niet noodzakelijk om materialen die bestemd zijn voor gebruik bij de productie van geneesmiddelen te scheiden van andere soorten materialen, mits er geen risico bestaat dat de eerstgenoemde door de laatstgenoemde worden verontreinigd. Elke mogelijkheid tot verontreiniging van de producten met radionucliden uit de bron moet worden uitgesloten.

III. UITRUSTING

III.1. Dosimeters

III.1.1. De gebruikte dosimeters moeten volgens de desbetreffende normen worden gekalibreerd. De geldigheidsduur van de kalibratie moet schriftelijk met een passende motivering worden gedocumenteerd en moet worden nageleefd.

III.1.2. Voor het vaststellen van de kalibratiecurve van de dosimeters en voor het meten van de verandering in hun absorptie na bestraling moet normaal gesproken hetzelfde instrument worden gebruikt. Indien een ander instrument wordt gebruikt, moet de absolute absorptie van elk instrument worden vastgesteld.

III.1.3. Afhankelijk van het gebruikte type dosimeter moet rekening worden gehouden met mogelijke oorzaken van onnauwkeurigheid, waaronder een verandering in het vochtgehalte, een verandering in temperatuur, de tijd die is verstreken tussen de bestraling en de meting of het dosistempo.

III.1.4. De golflengte van het instrument dat wordt gebruikt om de verandering in absorptie van dosimeters te meten en het instrument dat wordt gebruikt om de dikte ervan te meten, moeten regelmatig worden gekalibreerd met tussenpozen die worden vastgesteld op basis van de stabiliteit, het doel en het gebruik ervan.

III.2. Bestralingsapparaten

III.2.1. Kwalificatie

III.2.1.1. Aan de hand van passende documentatie moet worden aangetoond dat bestralingsapparaten bij gebruik overeenkomstig de processpecificaties consistent binnen vooraf vastgestelde grenswaarden kunnen functioneren. In deze context zijn vooraf vastgestelde grenswaarden de maximale en minimale doses die door de bestralingsrecipiënt mogen worden geabsorbeerd. Het moet uitgesloten zijn dat er tijdens de exploitatie van de bestralingsapparaten afwijkingen optreden die ertoe leiden dat de recipiënt een dosis ontvangt die buiten deze grenswaarden valt zonder dat de operator hiervan op de hoogte is.

III.2.1.2. Wanneer een wijziging van het proces of het bestralingsapparaat plaatsvindt die van invloed kan zijn op de dosisverdeling in de bestralingsrecipiënt (bv. verandering van de staven die als bestralingsbron dienen), moet opnieuw worden beoordeeld of het bestralingsapparaat nog steeds consistent binnen de vooraf vastgestelde grenswaarden functioneert. De reikwijdte van de benodigde beoordeling hangt af van de omvang van de wijziging aan het bestralingsapparaat of de lading die heeft plaatsgevonden.

III.2.2. Apparaten voor bestraling met gammastralen

III.2.2.1. Ontwerp

Het bestralingsapparaat moet zodanig worden ontworpen dat rekening wordt gehouden met het feit dat de geabsorbeerde dosis die een bepaald deel van een bestralingsrecipiënt op een specifiek punt in de bestralingsinstallatie ontvangt, kan worden beïnvloed door de volgende factoren:

- de activiteit en geometrie van de bron;
- de afstand van de bron tot de recipiënt;
- de duur van de bestraling, die wordt geregeld door de timerinstelling of de snelheid van de transportband;
- de samenstelling en dichtheid van het materiaal, waaronder andere producten, tussen de bron en het specifieke deel van de recipiënt;
- het traject van recipiënten door een apparaat voor doorlopende bestraling of het ladingspatroon in een apparaat voor de bestraling van partijen;
- het aantal blootstellingscycli.

III.2.2.2. Het in kaart brengen van de dosis

Met de resultaten van het in kaart brengen van de dosis (dose mapping) moeten de minimale en maximale geabsorbeerde doses in het product en op het oppervlak van de recipiënt worden weergegeven voor een bepaalde reeks stralingsparameters, productdichtheid en ladingspatroon.

Voor de procedure van het in kaart brengen van de dosis zijn de volgende elementen van toepassing:

- a) het bestralingsapparaat moet worden gevuld met bestralingsrecipiënten die zijn afgevuld met dummyproducten of met een representatief product met een uniforme dichtheid. Dosimeters moeten worden geplaatst in ten minste drie beladen bestralingsrecipiënten die door het bestralingsapparaat worden gevoerd, omgeven door soortgelijke recipiënten of dummyproducten. Indien het product niet uniform is verpakt, moeten er meerdere recipiënten met dosimeters worden gebruikt;
- b) de plaatsing van de dosimeters moet afhankelijk zijn van de grootte van de bestralingsrecipiënt. Voor recipiënten tot $1 \times 1 \times 0,5$ m kan bijvoorbeeld een driedimensionaal raster van 20 cm over de gehele recipiënt, met inbegrip van de buitenoppervlakken, geschikt zijn. Als de verwachte posities van de minimale en maximale dosis bekend zijn uit een eerdere karakterisering van de prestaties van het bestralingsapparaat, kunnen sommige dosimeters uit gebieden met een gemiddelde dosis worden verwijderd en worden vervangen door dosimeters in een raster van 10 cm in de gebieden met een extreme dosis;
- c) idealiter moeten referentidosimeters worden gebruikt vanwege hun grotere nauwkeurigheid. Het gebruik van routinedosimeters is toegestaan, maar het is raadzaam om daarnaast referentidosimeters aan te brengen op de plaatsen waar de minimale en maximale dosis wordt verwacht en op de plaats van de routinemonitoring, in elk van de als replica dienende bestralingsrecipiënten. De waargenomen dosiswaarden zullen een bijbehorende willekeurige onzekerheid hebben die op basis van de variaties in herhaalde metingen kan worden geschat;
- d) de met behulp van de routinedosimeter gemeten minimale waargenomen dosis die nodig is om te waarborgen dat alle bestralingsrecipiënten de minimaal vereiste dosis ontvangen, moet met inachtneming van de willekeurige variabiliteit van de toegepaste routinedosimeter worden vastgesteld;
- e) de parameters van het bestralingsapparaat moeten tijdens het in kaart brengen van de dosis constant worden gehouden, en worden gemonitord en geregistreerd. De registers moeten samen met de dosimetrische resultaten en alle andere gegenereerde gegevens worden bewaard.

III.2.3. Apparaten voor bestraling met elektronen

III.2.3.1. Ontwerp

Het bestralingsapparaat moet zodanig worden ontworpen dat rekening wordt gehouden met het feit dat de geabsorbeerde dosis die een bepaald deel van een bestraald product op een specifiek punt in het bestralingsapparaat ontvangt, kan worden beïnvloed door de volgende factoren:

- de kenmerken van de bestralingsbundel, namelijk: energie van de elektronen, gemiddelde bundelstroomsterkte, scanbreedte en scanuniformiteit;
- de snelheid van de transportband;

- de samenstelling en dichtheid van het product;
- de samenstelling, dichtheid en dikte van het materiaal tussen het uitvoervenster en het specifieke deel van het product;
- de afstand tussen het uitvoervenster en de recipiënt.

III.2.3.2. Het in kaart brengen van de dosis

Met de resultaten van het in kaart brengen van de dosis moeten de minimale en maximale geabsorbeerde doses in het product en op het oppervlak van de recipiënt worden weergegeven voor een bepaalde reeks stralingsparameters, productdichtheid en ladingspatronen.

Bij de procedure van het in kaart brengen van de dosis moeten de dosimeters tussen lagen homogene absorberende platen worden geplaatst die een dummyproduct vormen, of tussen lagen representatieve producten met een uniforme dichtheid, zodat ten minste tien metingen kunnen worden verricht binnen het maximale bereik van de elektronen. Daarnaast zijn de vereisten van afdeling III.2.2.2, punten b) tot en met d) van toepassing.

IV. DOCUMENTATIE

- IV.1. Het aantal ontvangen, bestraalde en verzonden recipiënten moet met elkaar en met de bijbehorende documentatie in overeenstemming worden gebracht. Eventuele discrepanties moeten worden gemeld en opgelost.
- IV.2. De operator van het bestralingsapparaat moet schriftelijk verklaren welke doses elke bestraalde recipiënt binnen een partij of levering heeft ontvangen.
- IV.3. De proces- en controleregisters voor elke bestralingspartij moeten worden gecontroleerd en ondertekend door een aangewezen verantwoordelijke persoon en moeten worden bewaard.
- IV.4. De documentatie met betrekking tot de validatie/kwalificatie van het bestralingsapparaat moet gedurende één jaar na de vervaldatum of ten minste vijf jaar na de vrijgave van het laatste door het bestralingsapparaat behandelde product worden bewaard, indien dit langer is.

V. VERWERKING

V.1. Algemeen

- V.1.1. Bestralingsrecipiënten moeten overeenkomstig de tijdens de validatie vastgestelde ladingspatronen worden geladen.
- V.1.2. Tijdens het proces moet de stralingsdosis voor de bestralingsrecipiënten worden gemonitord met behulp van gevalideerde dosimetrieprocedures. De relatie tussen die dosis en de dosis die door het product in de recipiënt wordt geabsorbeerd, moet tijdens de procesvalidatie en als onderdeel van de kwalificatie van het bestralingsapparaat zijn vastgesteld.
- V.1.3. Stralingsindicatoren moeten worden gebruikt als hulpmiddel om bestraalde van niet-bestraalde recipiënten te onderscheiden. Zij mogen echter niet als het enige middel worden gebruikt om recipiënten van elkaar te onderscheiden, noch als indicatie dat de verwerking naar behoren is uitgevoerd.
- V.1.4. De verwerking van gemengde ladingen recipiënten in de bestralingscel mag alleen plaatsvinden wanneer er bewijs is dat de door de afzonderlijke recipiënten ontvangen stralingsdosis binnen de gespecificeerde grenswaarden blijft.

V.1.5. Wanneer de vereiste stralingsdosis, op grond van het ontwerp, tijdens meer dan één blootstelling of passage wordt bereikt, moet dit in het contract worden vermeld, met inbegrip van relevante bijzonderheden over de vooraf bepaalde tijdsperiode. Ongeplande onderbrekingen tijdens de bestraling, waardoor het bestralingsproces langer duurt dan in de specificaties van het contract is vastgelegd, moeten aan de opdrachtgever worden gemeld, die deze informatie ter kennis brengt van de gekwalificeerde persoon.

V.1.6. Niet-bestraalde producten moeten steeds gescheiden worden gehouden van bestraalde producten. Methoden om dit doel te bereiken zijn onder meer het gebruik van stralingsindicatoren en een passende opzet van de bedrijfsruimten.

V.2. **Apparaten voor bestraling met gammastralen**

V.2.1. Voor continue verwerkingswijzen ⁽¹⁾ geldt het volgende:

- a) dosimeters moeten zodanig worden geplaatst dat er op elk moment ten minste twee aan de straling worden blootgesteld;
- b) er moet een positieve indicatie zijn van de juiste positie van de bron en er moet een vergrendeling zijn tussen de positie van de bron en de beweging van de transportband. De snelheid van de transportband moet voortdurend worden gemonitord en geregistreerd.

V.2.2. Voor partijwijzen ⁽²⁾ geldt het volgende:

- a) ten minste twee dosimeters moeten worden blootgesteld op posities die verband houden met de minimale dosispositie;
- b) verplaatsingen van de bron en blootstellingstijden voor elke partij moeten worden gemonitord en geregistreerd.

V.2.3. Voor een bepaalde gewenste dosis moet de timerinstelling of de transportsnelheid worden aangepast aan het radioactieve verval van de bron en toevoegingen aan de bron. De geldigheidsduur van de validatie van de instelling of snelheid moet worden geregistreerd en nageleefd.

V.3. **Apparaten voor bestraling met elektronenbundels**

V.3.1. Op elke recipiënt moet een dosimeter worden geplaatst.

V.3.2. De gemiddelde bundelstroomsterkte, energie van elektronen, scanbreedte en transportsnelheid moeten continu worden geregistreerd. Deze variabelen, met uitzondering van de transportsnelheid, moeten binnen de vooraf bepaalde grenswaarden die overeenkomstig afdeling III.2.1 zijn vastgesteld, worden gehouden.

VI. PROCESVALIDATIE

VI.1. Door middel van procesvalidatie moet worden aangetoond dat de levering van de beoogde geabsorbeerde dosis aan het product de verwachte resultaten oplevert.

VI.2. De validatie moet het in kaart brengen van de dosis omvatten om de verdeling van de geabsorbeerde dosis in de bestralingsrecipiënt vast te stellen wanneer deze met het product in een vastgestelde configuratie is gevuld.

VI.3. De specificatie van het bestralingsproces moet ten minste bestaan uit:

- a) bijzonderheden over de verpakking van het product;
- b) het ladingspatroon (de ladingspatronen) van het product in de bestralingsrecipiënt. Wanneer wordt toegestaan dat verschillende producten in de bestralingsrecipiënt worden geplaatst, moet er met name op worden gelet dat er bij producten met een grote dichtheid geen onderdosering plaatsvindt en dat andere producten niet door producten met een grote dichtheid worden afgeschermd. Elke combinatie van gemengde producten moet worden gespecificeerd en gevalideerd;

⁽¹⁾ In deze bijlage wordt onder “continue verwerkingswijze” verstaan: een soort bestralingsproces waarbij een automatisch systeem de producten langs de blootgestelde stralingsbron over een vastgelegd traject en met een passende snelheid in de bestralingscel brengt en weer uit de cel haalt.

⁽²⁾ In deze bijlage wordt onder “partijwijze” verstaan een soort bestralingsproces waarbij het product op vaste locaties rond de stralingsbron wordt geplaatst en niet kan worden in- of uitgeladen terwijl de stralingsbron is blootgesteld.

- c) het ladingspatroon van bestralingsrecipiënten rond de bron (partijmodus) of het traject door de cel (continue modus);
 - d) de maximale en minimale grenswaarden van de door het product geabsorbeerde dosis, alsmede de bijbehorende routinedosimetrie;
 - e) de maximale en minimale grenswaarden van de door de bestralingsrecipiënt geabsorbeerde dosis en de bijbehorende routinedosimetrie om deze geabsorbeerde dosis te monitoren;
 - f) andere procesparameters, waaronder dosistempo, maximale blootstellingstijd, aantal blootstellingen enz.
- Wanneer de bestraling aan een derde wordt uitbesteed, moeten de punten d) en e) deel uitmaken van het contract.

VII. MONITORING OP MICRO-ORGANISMEN

De fabrikant van het diergeneesmiddel is verantwoordelijk voor de monitoring op micro-organismen. Monitoring van de omgeving en monitoring van bioburden voorafgaand aan bestraling kunnen vereist zijn, zoals bepaald in de vergunning voor het in de handel brengen.

VIII. UITBESTEDING

VIII.1. Wanneer de behandeling door bestraling wordt uitbesteed, moet de onderaannemer over een passende vergunning voor de vervaardiging beschikken.

VIII.2. De fabrikant van het diergeneesmiddel is verantwoordelijk voor de kwaliteit van het product, met inbegrip van het bereiken van het doel van de bestraling. De onderaannemer voor het bestralingsproces moet ervoor zorgen dat de door de fabrikant vereiste stralingsdosis wordt geleverd aan de bestralingsrecipiënt (d.w.z. de buitenste recipiënt waarin de producten worden bestraald).

BIJLAGE VIII

I. Model voor de bevestiging van gedeeltelijke vervaardiging

[BRIEFHOOFD VAN DE FABRIKANT DIE DE VERVAARDIGINGSHANDELING HEEFT UITGEVOERD]

1. Benaming van het product en beschrijving van de vervaardigingsfase (bv. tabletten paracetamol, primaire verpakking in blisterverpakkingen).
2. Partijnummer.
3. Benaming en adres van de locatie waar de gedeeltelijke vervaardiging wordt uitgevoerd.
4. Verwijzing naar de schriftelijke overeenkomst waarin de verantwoordelijkheden tussen beide partijen nauwkeurig worden beschreven (overeenkomstig artikel 43).
5. Bevestigingsverklaring:

Hierbij bevestig ik dat de vervaardigingsfasen als bedoeld in de schriftelijke overeenkomst waarnaar in deel 4 wordt verwezen, zijn uitgevoerd in volledige overeenstemming met de vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging die van toepassing zijn in de EU en de voorwaarden die zijn beschreven in de overeenkomst zoals verstrekt door [opdrachtgever/fabrikant die de partij certificeert en vrijgeeft].
6. Naam van de gekwalificeerde persoon die de gedeeltelijke vervaardiging bevestigt.
7. Handtekening van de gekwalificeerde persoon die de gedeeltelijke vervaardiging bevestigt.
8. Datum van ondertekening.

II. Model voor het certificaat van vrijgave van de partij

[BRIEFHOOFD VAN DE FABRIKANT DIE DE PARTIJ CERTIFICEERT EN VRIJGEEFT]

1. Benaming, sterkte/kracht, doseervorm en verpakkingsgrootte (identiek aan de tekst op de verpakking van het afgewerkte product).
2. Partijnummer van het afgewerkte product.
3. Naam van het land/de landen van bestemming van de partij, ten minste wanneer dit/deze binnen de EU ligt/liggen.
4. Certificeringsverklaring:

Hierbij verklaar ik dat alle vervaardigingsfasen van deze partij van het afgewerkte product zijn uitgevoerd in volledige overeenstemming met de vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging die van toepassing zijn in de EU en de vereisten van de vergunning voor het in de handel brengen *[alleen toe te voegen indien de partij wordt uitgevoerd: naam van het land/de landen van bestemming]*.
5. Naam van de gekwalificeerde persoon die de partij certificeert.
6. Handtekening van de gekwalificeerde persoon die de partij certificeert.
7. Datum van ondertekening.

BIJLAGE IX

REALTIME-VRIJGAVETESTS EN PARAMETRISCHE VRIJGAVE

I. REALTIME-VRIJGAVETESTS

- I.1. Bij een benadering met realtime-vrijgavetests kan een combinatie van procesinterne monitoring en controles het testen van het eindproduct in het kader van de vrijgave van partijen vervangen. Deze aanpak mag alleen worden toegepast indien dit is toegestaan in de vergunning voor het in de handel brengen.
- I.2. Bij het opstellen van de strategie voor realtime-vrijgavetests moet rekening worden gehouden met de volgende minimumcriteria:
- de voorgestelde realtime-meting en -controle van de relevante procesinterne materiaaleigenschappen en procesparameters moeten de overeenkomstige eigenschappen van het afgewerkte product nauwkeurig kunnen voorspellen;
 - de geschiktheid van de combinatie van de relevante beoordeelde materiaaleigenschappen en procescontroles ter vervanging van het testen van het eindproduct moet wetenschappelijk worden aangetoond;
 - de gecombineerde procesmetingen (procesparameters en materiaaleigenschappen) en alle andere testgegevens die tijdens het productieproces worden gegenereerd, moeten een degelijke basis voor de beslissing over de vrijgave van partijen vormen.
- I.3. Een strategie voor realtime-vrijgavetests moet worden geïntegreerd in en worden gecontroleerd als onderdeel van het farmaceutische kwaliteitssysteem, met name met betrekking tot:
- a) personeel: de invoering van realtime-vrijgavetests vereist input van een multifunctioneel/multidisciplinair team met relevante ervaring op het gebied van onder meer techniek, analyse, chemometrische modellering of statistiek;
 - b) controlestrategie: bij het invoeren van realtime-vrijgavetests is het van cruciaal belang om ervoor te zorgen dat de tijdens het productieproces toegepaste controles degelijk zijn en dat zij geschikt zijn om de kwaliteit van het product en een consistente productie te waarborgen. De controlestrategie moet gedurende de levenscyclus aan de hand van de opgedane kennis en overeenkomstig de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer worden aangepast;
 - c) wijzigingsbeheer: de in artikel 26, lid 3, vastgestelde vereisten zijn met name van belang bij de invoering van realtime-vrijgavetests;
 - d) validatie- en kwalificatiebeleid: de kwalificatie en validatie van analysemethoden in de proceslijn ⁽¹⁾ en bij de proceslijn ⁽²⁾ is met name van belang wanneer realtime-vrijgavetests worden ingevoerd, vooral wanneer geavanceerde analysemethoden worden gebruikt. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan de locatie waar de bemonsteringssonde in de productie-uitrusting wordt geplaatst;
 - e) elke afwijking of procesfout moet grondig worden onderzocht en elke ongunstige trend die wijst op een verandering in de controle van het proces, de uitrusting of de faciliteiten moet op passende wijze worden opgevolgd;
 - f) het is van belang om voortdurend bij te leren door middel van gegevensverzameling en -analyse gedurende de gehele levenscyclus van een product. Fabrikanten moeten gegevens (waaronder gegevens over trends) wetenschappelijk evalueren om mogelijkheden tot verbetering van de kwaliteit en/of consistentie te beoordelen. Voor de doorvoering van wijzigingen is artikel 26, lid 3, van toepassing.

⁽¹⁾ De testuitrusting is geïntegreerd in de productielijn waar de analyse onder procesomstandigheden wordt uitgevoerd. Na de meting beweegt het monster vloeiend mee in de proceslijn. Dit was de oorspronkelijke methode voor realtime-analyse.

⁽²⁾ Het monster wordt op een statistisch representatieve manier uit de proceslijn genomen en in de meetzone gebracht. De meetomstandigheden zijn vergelijkbaar met die van de proceslijn. Na de meting kan het monster als afval worden afgevoerd of opnieuw in de proceslijn worden aangebracht.

- I.4. Wanneer realtime-vrijgavetests zijn goedgekeurd in de vergunning voor het in de handel brengen, moet deze aanpak routinematig worden toegepast voor de vrijgave van partijen en mag deze niet worden vervangen door testen van het eindproduct (tenzij de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen worden gewijzigd). Indien de resultaten van realtime-vrijgavetests niet voldoen of een trend vertonen die erop duidt dat zij niet gaan voldoen, moet een grondig onderzoek worden uitgevoerd. Bij het besluit over de vrijgave van partijen (vrijgave mag alleen plaatsvinden als is vastgesteld dat het product voldoet aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen en aan de goede praktijken voor de vervaardiging) moet terdege rekening worden gehouden met de resultaten van dat onderzoek. Trends moeten op passende wijze worden opgevolgd.
- I.5. Kenmerken (bv. uniformiteit van de inhoud) die indirect worden gecontroleerd door middel van goedgekeurde realtime-vrijgavetests, moeten in het analysecertificaat voor partijen worden vermeld. De goedgekeurde methode voor het testen van het eindproduct moet worden vermeld en de resultaten moeten worden weergegeven als “voldoet indien getest” met een voetnoot: “Gecontroleerd door middel van goedgekeurde realtime-vrijgavetests”.
- II. PARAMETRISCHE VRIJGAVE
- II.1. Parametrische vrijgave voor in de verpakking gesteriliseerde producten houdt in dat een partij wordt vrijgegeven op basis van een beoordeling van kritieke procescontroleparameters in plaats van op basis van testen van het eindproduct op steriliteit. De in bijlage 1 vastgestelde vereisten inzake eindsterilisatie zijn van toepassing.
- II.2. De mogelijkheden om met een steriliteitstest van het eindproduct verontreinigingen op te sporen, zijn beperkt, aangezien er bij een dergelijke test slechts een klein aantal monsters wordt gebruikt in verhouding tot de totale partijgrootte en omdat kweekmedia mogelijk alleen de groei van sommige, maar niet alle micro-organismen stimuleren. Daarom biedt een steriliteitstest van het eindproduct alleen de mogelijkheid om ernstige tekortkomingen in het systeem voor steriliteitsgarantie op te sporen (d.w.z. een tekortkoming die leidt tot verontreiniging van een groot aantal producteenheden of tot verontreiniging door de specifieke micro-organismen waarvan de groei door de voorgeschreven media wordt ondersteund). Daarentegen kunnen gegevens die uit procesinterne controles (bv. bioburden van het product vóór sterilisatie of monitoring van de omgeving) en door monitoring van relevante sterilisatieparameters zijn verkregen, nauwkeurigere en relevantere informatie opleveren ter ondersteuning van de steriliteitsgarantie van het product.
- II.3. Parametrische vrijgave mag alleen worden toegepast op producten die in hun definitieve recipiënt zijn gesteriliseerd met behulp van stoom, droge hitte of ioniserende straling (dosimetrische vrijgave), overeenkomstig de vereisten van de Europese Farmacopee. Daarnaast moet de fabrikant een goede staat van dienst hebben op het gebied van naleving van de goede praktijken voor de vervaardiging en moet hij of zij beschikken over een degelijk steriliteitsgarantieprogramma om aan te tonen dat hij of zij het proces consistent controleert en begrijpt.
- II.4. Het programma voor steriliteitsgarantie moet worden gedocumenteerd en moet ten minste het volgende omvatten: bepaling en monitoring van de kritieke procesparameters, ontwikkeling van de sterilisatiecyclus en de validatie ervan, validatie van de integriteit van de recipiënten/verpakkingen, beheersing van de bioburden, het programma voor monitoring van de omgeving en relevante aspecten met betrekking tot personeel, gebouwen, uitrusting en nutsvoorzieningen.
- II.5. Risicobeheer is een essentieel aspect van parametrische vrijgave en moet gericht zijn op het beperken van de factoren die het risico vergroten dat het niet lukt om voor elke eenheid van elke partij steriliteit te bereiken of te handhaven. Als een nieuw product of proces in aanmerking komt voor parametrische vrijgave, moet tijdens de procesontwikkeling een risicobeoordeling worden uitgevoerd, met inbegrip van een evaluatie van de productiegegevens van bestaande producten, indien van toepassing. Indien een bestaand product of proces in overweging wordt genomen, moet de risicobeoordeling een evaluatie van historische gegevens omvatten.
- II.6. Personeel dat bij het proces voor parametrische vrijgave is betrokken, moet ervaring hebben op de volgende gebieden: microbiologie, steriliteitsgarantie, techniek, productie en sterilisatie. De kwalificaties, ervaring en opleiding van het personeel dat betrokken is bij parametrische vrijgave, moeten worden gedocumenteerd.
- II.7. Elke voorgestelde wijziging die van invloed kan zijn op de steriliteitsgarantie, moet overeenkomstig artikel 26, lid 3, worden uitgevoerd door gekwalificeerd en ervaren personeel dat deskundig is op het gebied van steriliteitsgarantie.

- II.8. Een programma voor het monitoren van de bioburden voorafgaand aan sterilisatie van het product en het primaire verpakkingsmateriaal moet worden ontwikkeld ter ondersteuning van parametrische vrijgave. De monitoring moet voor elke partij worden uitgevoerd en de bemonsteringspunten van afgevulde eenheden voorafgaand aan sterilisatie moeten gebaseerd zijn op het ongunstigste scenario en moeten representatief zijn voor de partij. Alle aangetroffen organismen moeten worden geïdentificeerd om te bevestigen dat zij geen sporenvormende organismen zijn die beter bestand kunnen zijn tegen het sterilisatieproces.
 - II.9. Het correct meten van de kritieke procesparameters tijdens sterilisatie is een essentiële vereiste in een programma voor parametrische vrijgave. De normen die voor procesmeetuitrusting worden gebruikt, moeten worden gespecificeerd en de kalibratie moet herleidbaar zijn tot nationale of internationale normen.
 - II.10. Kritieke procesparameters moeten worden vastgesteld, gedefinieerd en periodiek opnieuw worden geëvalueerd. Het operationele bereik moet worden ontwikkeld op basis van het sterilisatieproces, de procescapaciteit, de kalibratietoelantiegrenzen en het kritieke karakter van de parameters.
 - II.11. Uit routinematige monitoring van de sterilisator moet blijken dat de gevalideerde omstandigheden die nodig zijn om het gespecificeerde proces tot stand te brengen, bij elke cyclus worden bereikt. Kritieke processen moeten tijdens de sterilisatiefase specifiek worden gemonitord.
 - II.12. Er moet een sterilisatieregister worden bijgehouden waarin alle kritieke procesparameters worden vermeld. Sterilisatieregisters moeten door ten minste twee onafhankelijke systemen op naleving van de specificaties worden gecontroleerd. Deze systemen kunnen bestaan uit twee personen of een gevalideerd computersysteem in combinatie met een persoon.
 - II.13. Zodra parametrische vrijgave is goedgekeurd als onderdeel van de vergunning voor het in de handel brengen, moeten beslissingen over de vrijgave of afkeuring van een partij worden gebaseerd op de goedgekeurde specificaties en de beoordeling van kritieke procescontrolegegevens. Routinecontroles van de sterilisator, wijzigingen, afwijkingen, ongeplande en geplande onderhoudswerkzaamheden moeten worden geregistreerd, beoordeeld en goedgekeurd, voordat de producten op de markt worden gebracht. Niet-naleving van de specificaties voor parametrische vrijgave mag niet terzijde worden geschoven door een sterilitetest.
-