



2025/2091

27.10.2025

**KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) 2025/2091**

**av den 17 oktober 2025**

**om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6**

**(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 av den 11 december 2018 om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG <sup>(1)</sup>, särskilt artikel 93.2, och

av följande skäl:

- (1) I enlighet med förordning (EU) 2019/6 är innehavare av ett tillverkningstillstånd (*tillverkare*) skyldiga att följa god tillverkningssed. God tillverkningssed måste följas vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel i unionen, inklusive tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för export, samt vid import av veterinärmedicinska läkemedel till unionen.
- (2) Kommissionen ska anta god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel som är tillämplig i unionen. God tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel som är tillämplig i unionen bör fortsätta att anpassas till relevanta internationella standarder.
- (3) Tillverkning av vissa typer av veterinärmedicinska läkemedel kräver särskild hänsyn. Ytterligare krav bör införas för tillverkning av sterila veterinärmedicinska läkemedel och för aseptisk tillverkning. Ett sterilitetstest av slutprodukten är begränsat när det gäller att upptäcka kontaminering. Till skillnad från detta kan uppgifter som erhålls vid processkontroller och genom övervakning av relevanta steriliseringsparametrar ge mer korrekt och relevant information som garanterar att produkten är steril. Det bör därför inte vara möjligt att enbart förlita sig på tester av slutprodukten för att påvisa sterilitet.
- (4) Ytterligare krav bör också införas för tillverkning av biologiska och immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, inklusive åtgärder för att skydda arbetstagare och miljön, samt särskilda kvalitets- och spårbarhetskrav vad gäller användning av material av biologiskt ursprung. Om det finns en kontinuerlig process som sträcker sig från erhållande eller isolering av den aktiva substansen från en biologisk källa till tillverkning av slutprodukten (t.ex. veterinärmedicinska läkemedel som består av celler, virusbaserade vacciner eller fager) bör kraven på god tillverkningssed för aktiva substanser inte gälla. I stället bör de krav som fastställs i denna förordning gälla för hela tillverkningsprocessen. Denna förordning bör dock inte gälla för tillverkning av inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband.
- (5) Tillverkning av växtbaserade veterinärmedicinska läkemedel, veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder som innehåller läkemedel, ektoparasitmedel för utvärtes bruk, vätskor, krämer och salvor, medicinska gaser och veterinärmedicinska inhalationssprayer kräver särskild hänsyn. Det är därför nödvändigt att fastställa vissa anpassningar av kraven på god tillverkningssed eller, vid behov, ytterligare krav för dessa produkter.

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

- (6) Tillverkning av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som kan registreras i enlighet med artikel 86.1 i förordning (EU) 2019/6 måste följa god tillverkningssed. Kraven i den här förordningen bör tillämpas med anpassningar till att sådana produkter saknar godkännande för försäljning. Hänvisningar till villkoren för godkännandet för försäljning bör därför, för dessa produkter, förstås som hänvisningar till villkoren för registrering.
- (7) I enlighet med förordning (EU) 2019/6 ska intyg om god tillverkningssed utfärdas när det har visats att kraven i den här förordningen är uppfyllda. För att undvika hinder för utvecklingen av nya koncept eller ny teknik bör tillverkare få använda andra metoder än dem som fastställs i den här förordningen, förutsatt att de kan visa att metoden i fråga kan uppnå samma mål och att det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt samt dess överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning säkerställs.
- (8) God tillverkningssed bör tillämpas under det veterinärmedicinska läkemedlets hela livscykel, inklusive tekniköverföring, och fram till dess att produktionen upphör.
- (9) För att tillverkaren ska kunna följa god tillverkningssed måste tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning samarbeta. Om tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning är olika juridiska personer bör de skyldigheter som tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning har gentemot varandra anges i ett tekniskt avtal mellan dem.
- (10) Tillverkare bör säkerställa att produkterna är lämpade för den avsedda användningen, uppfyller kraven i godkännandet för försäljning och inte utsätter de djur som behandlas eller användaren för risker på grund av otillräcklig kvalitet. För att kunna uppnå detta mål bör tillverkare inrätta ett omfattande farmaceutiskt kvalitetssystem.
- (11) Tillverkare bör genom produktkvalitetskontroller verifiera de befintliga processernas enhetlighet och de gällande specifikationernas lämplighet, kartlägga trender och identifiera produkt- och processförbättringar. Vid behov bör resultatet av sådana kontroller leda till att korrigerande eller förebyggande åtgärder vidtas. Regelbundna egeninspektioner bör också utföras för att verifiera att det farmaceutiska kvalitetssystemet är ändamålsenligt.
- (12) För att säkerställa veterinärmedicinska läkemedels kvalitet bör tillverkare ha tillräckligt med kompetent personal med tydliga ansvarsområden. Personalen bör få grundläggande utbildning och fortutbildning som är relevant för deras arbetsuppgifter.
- (13) För att säkerställa veterinärmedicinska läkemedels kvalitet bör tillverkarna förfoga över lokaler och utrustning som är lämpliga för tillverkning och kontroll av veterinärmedicinska läkemedel samt lokaler som är lämpliga för lagring av material och produkter. Sådana lokaler och sådan utrustning bör underhållas på korrekt sätt. Kvalificering och validering av lokaler och utrustning, inklusive mediasystem och andra system som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel, bör fastställas som ett grundläggande krav på god tillverkningssed.
- (14) För att säkerställa veterinärmedicinska läkemedels kvalitet bör tillverkarna säkerställa att lämpliga hygienstandarder ständigt upprätthålls under tillverkningsprocessen.
- (15) Ett omfattande dokumentationssystem bör inrättas som en viktig del av det farmaceutiska kvalitetssystemet. Dokumentationssystemet bör säkerställa att lämpliga anvisningar och specifikationer fastställs, inklusive relevanta kontroller och övervakningsförfaranden, i syfte att säkerställa de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet och överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning. Dokumentationssystemet bör dessutom säkerställa att all verksamhet som direkt eller indirekt kan påverka de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet vederbörligen dokumenteras och att dataintegritet upprätthålls under hela den relevanta bevarandetiden.
- (16) Tillverkarna bör genom processvalidering säkerställa att de kritiska delarna av tillverkningsprocessen kontrolleras på vederbörligt sätt och att en enhetlig produktion säkerställs i enlighet med kvalitetskraven i godkännandet för försäljning.

- (17) Krav avseende hantering av material och produkter, leverantörskvalificering, förhindrande av korskontaminering och förpackningsprocesser bör fastställas.
- (18) Kvalitetskontrollförfaranden bör införas för att säkerställa att material inte frisläpps för användning och att produkter inte frisläpps för leverans innan kvaliteten har verifierats. Kvalitetskontroll bör därför omfatta provtagning, specifikationer och testning samt organisatoriska åtgärder, dokumentering och förfaranden för frisläppning.
- (19) Korrekt provtagning är avgörande för att säkerställa veterinärmedicinska läkemedels kvalitet. Referensprover och retentionsprover bör bevaras som ett register över satsen av slutprodukten eller över satser av material som använts vid tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet och för bedömning vid eventuella kvalitetsundersökningar.
- (20) För att säkerställa veterinärmedicinska läkemedels kvalitet och överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning bör tillverkarna utföra satsfrisläppningstester och processkontroller. Ett program för fortlöpande hållbarhet bör också genomföras.
- (21) Testning i form av realtidsfrisläppning och parametrisk frisläppning bör godtas under vissa förhållanden.
- (22) Detaljer om den certifieringsprocess som utförs av den sakkunniga personen och om satsfrisläppningen bör fastställas. För veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas utanför unionen bör certifieringsprocessen betraktas som det sista steget i den tillverkningsprocess som föregår det faktiska utsläppandet på marknaden.
- (23) För att säkerställa att användningen av datoriserade system inte ökar riskerna för de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet bör vissa krav för användningen av sådana system fastställas.
- (24) För att säkerställa att verksamhet som läggs ut på entreprenad och som rör tillverkning och kontroll av veterinärmedicinska läkemedel inte ökar riskerna för produktens kvalitet bör vissa krav fastställas. När verksamhet läggs ut på entreprenad bör detta särskilt göras skriftligen med en tydlig beskrivning av varje parts ansvarsområde.
- (25) För att säkerställa att kvalitetsproblem snabbt upptäcks och åtgärdas bör tillverkare inrätta ett system för att dokumentera och undersöka misstänkta kvalitetsdefekter och kvalitetsrelaterade reklamationer. Det bör även fastställas förfaranden för att hantera indragningar.
- (26) Särskilda krav för användning av joniserande strålning vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel bör fastställas.
- (27) Även om de krav på god tillverkningssed som fastställs i denna förordning fortfarande är i linje med de tillämpliga kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG<sup>(2)</sup> bör de behöriga myndigheterna och berörda parter ges tid att bekanta sig med bestämmelserna i denna förordning. Tillämpningen av denna förordning bör därför skjutas upp.
- (28) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

<sup>(2)</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

## KAPITEL I

### ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

#### Artikel 1

#### Innehåll och tillämpningsområde

1. I denna förordning fastställs krav för god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.
2. Tillverkning av sterila veterinärmedicinska läkemedel och aseptisk tillverkning ska uppfylla de ytterligare kraven i bilaga I.
3. Tillverkning av biologiska och immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska uppfylla de ytterligare kraven i bilaga II. Denna förordning ska dock inte gälla för inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband.
4. Ytterligare krav och särskilda anpassningar till kraven i denna förordning fastställs i bilaga III för följande veterinärmedicinska läkemedel:
  - a) Växtbaserade veterinärmedicinska läkemedel.
  - b) Veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder som innehåller läkemedel.
  - c) Ektoparasitmedel för utvärtes bruk.
  - d) Vätskor, krämer och salvor.
  - e) Medicinska gaser.
  - f) Inhalationssprayer.
5. Även om uppfyllandet av kraven i denna förordning visar överensstämmelse med god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel får alternativa metoder för att uppfylla kraven i denna förordning användas om det är vederbörligen motiverat att den alternativa metoden kan uppnå samma mål och att det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt samt dess överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning säkerställs.

#### Artikel 2

#### Definitioner

I denna förordning gäller följande definitioner:

1. *farmaceutiskt kvalitetssystem*: summan av samtliga åtgärder som har genomförts som en del av tillverkningsprocessen i syfte att säkerställa att läkemedel har den kvalitet som krävs för den avsedda användningen.
2. *kvalitetsriskhantering*: systematisk process, som tillämpas både förebyggande och i efterhand, för bedömning, kontroll, kommunikation och översyn av risker för det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet under hela dess livscykel.
3. *tillverkningsanläggning*: anläggning som deltar i någon av de verksamheter för vilka det krävs ett tillverkningstillstånd i enlighet med artikel 88.1 i förordning (EU) 2019/6.

4. *sats*: fastställd mängd material eller produkt som genomgår samma process(er) så att den kan antas vara homogen. Vid kontrollen av slutprodukten omfattar en sats av ett veterinärmedicinskt läkemedel samtliga enheter av en läkemedelsform som har tillverkats från samma ursprungliga mängd material och som har genomgått en enda serie av tillverkningsprocesser eller en enda steriliseringsprocess, eller, när det gäller en kontinuerlig produktionsprocess, samtliga enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod. När det gäller kontinuerlig tillverkning motsvarar en sats en fastställd fraktion av produktionen och kännetecknas av dess avsedda homogenitet.
5. *bulkprodukt*: varje produkt som har genomgått alla bearbetningssteg fram till, men inte omfattande, den slutliga förpackningen.
6. *mellanprodukt*: delvis bearbetat material som måste genomgå ytterligare tillverkningssteg innan det blir en bulkprodukt.
7. *slutprodukt*: veterinärmedicinskt läkemedel som har genomgått alla produktionssteg, inklusive förpackning i den slutliga behållaren.
8. *förpackning*: samtliga processer, inklusive fyllning (med undantag för steril fyllning) och märkning, som en bulkprodukt måste genomgå för att bli en slutprodukt.
9. *förpackningsmaterial*: varje material som används vid förpackning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, med undantag för eventuella yttre förpackningar, som används vid transport eller frakt. Förpackningsmaterial kan avse läkemedelsbehållare eller yttre förpackning.
10. *processkontroller*: kontroller som utförs under produktionen i syfte att övervaka och vid behov justera processen för att säkerställa att produkten överensstämmer med erforderliga specifikationer. Miljöprovtagning och miljökontroll av utrustning ingår i processkontrollerna.
11. *kvalificering*: process för att visa att enheter, lokaler, utrustning, mediasystem, andra system eller material är lämpliga för den avsedda uppgiften och kan ge det förväntade resultatet.
12. *validering*: process för att visa att en metod eller process är lämplig för den avsedda användningen.
13. *referensprov*: prov från en sats av material som används vid tillverkningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel eller en slutprodukt och som lagras för att analyseras om det skulle behövas under den berörda satsens hållbarhetstid.
14. *retentionsprov*: prov från en helt förpackad enhet från en sats av slutprodukt som lagras för identifieringsändamål.
15. *reprocessing*: behandling av en hel produktsats eller en del av en produktsats som har en oacceptabel kvalitet från ett specifikt produktionssteg, vilket innebär att dess kvalitet kan fås acceptabel med en eller flera ytterligare processer.
16. *område*: utrymme; en särskild typ av rum i en byggnad som förknippas med tillverkningen av en eller flera produkter och som har ett gemensamt ventilationssystem anses vara ett enda område.
17. *rent område*: område som utformats, underhålls och kontrolleras för att förhindra kontaminering med partiklar och mikroorganismer.
18. *inneslutet område*: område som är utformat (inklusive ventilation och luftfiltrering), underhålls och kontrolleras för att förhindra kontaminering av den yttre miljön med biologiska eller andra agens.
19. *avskilt område*: område inom en tillverkningsanläggning som har separat förvaring, separat produktionsområde med eget system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering, särskild utrustning som enbart används för produktion av en typ av produkter med en särskild riskprofil och restriktioner när det gäller förflyttning av personal och utrustning.

20. *sluss*: slutet utrymme med interlocksysteem, konstruerat för att bibehålla ett reglerat lufttryck mellan angränsande rum (vanligtvis med olika standarder för luftens renhet). Syftet med slussen är att förhindra kontaminering med partiklar och mikroorganismer från ett mindre kontrollerat område. Genomräkningsenhet har samma betydelse som *sluss* men är vanligtvis mindre.
21. *stängt system*: system som utformats och används för att undvika att produkten eller materialet exponeras för miljön i rummet. Material får föras in i ett stängt system, men detta måste göras på ett sådant sätt att produkten inte exponeras för miljön i rummet (t.ex. med hjälp av sterila kopplingar eller fusionssystem). Ett stängt system kan behöva öppnas (t.ex. för att installera ett filter eller koppla något) men det återförs till stängd status igen genom sanering eller sterilisering före användning.
22. *korskontaminering*: kontaminering av ett material eller en produkt med ett annat material eller en annan produkt.
23. *isolator*: slutet utrymme som kan vara föremål för reproducerbar invändig biodekontaminering och som har en inre arbetszon som uppfyller villkoren för klass A vilket fullständigt och kontinuerligt isolerar insidan från den yttre miljön (t.ex. omgivande luft i renrum och personal). Det finns två huvudsakliga typer av isolatorer:
  - a) Stängda isolatorsystem, som förhindrar extern kontaminering av isolatorns inre genom att materialet slussas via aseptisk koppling till hjälputrustningen, i stället för med användning av öppningar till den omgivande miljön. Stängda system är förseglade under hela tillverkningen.
  - b) Öppna isolatorsystem, som är utformade för att kontinuerligt eller halvkontinuerligt föra in eller ut material under tillverkningen genom en eller flera öppningar. Öppningarna är konstruerade (t.ex. med användning av kontinuerligt övertryck) för att förhindra att externa kontaminanter kommer in i isolatorn.
24. *kampanjtillverkning*: tillverkning under en viss tidsperiod av en serie av satser av samma produkt i följd och därefter strikt efterlevnad av fastställda kontrollåtgärder innan en annan produkt tillverkas. Samma utrustning får användas för olika produkter vid kampanjtillverkning förutsatt att lämpliga kontrollåtgärder vidtas.
25. *aseptisk bearbetning/tillverkning*: bearbetning eller tillverkning under förhållanden som förhindrar kontaminering.
26. *karantän*: isolering – fysisk eller på ett annat effektivt sätt – av material, mellanprodukter, bulkprodukter eller slutprodukter i avvaktan på beslut om frisläppning eller underkännande.
27. *återräkning*: jämförelse mellan den teoretiska och faktiska mängd produkt eller material som producerats eller använts, med beaktande av normala variationer.
28. *bracketing*: metod där endast ytterpunkterna av vissa fastställda faktorer testas eller valideras. Utformningen förutsätter att valideringen av alla mellannivåer omfattas av testerna eller valideringen av ytterpunkterna.
29. *matrixing*: metod där en del av det totala antalet möjliga prover för alla kombinationer av faktorer testas vid en specifik tidpunkt och en annan del av proverna testas för alla kombinationer av faktorer vid en senare tidpunkt. Resultaten för varje del av proverna antas vara representativa för alla prover vid en viss tidpunkt.
30. *undertecknat*: signatur av den person som utfört en specifik aktivitet eller granskning. Signaturen kan bestå av initialer, en fullständig handskrift, en personlig stämpel eller en avancerad elektronisk underskrift enligt definitionen i artikel 3.11 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 910/2014 <sup>(3)</sup>.

<sup>(3)</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 910/2014 av den 23 juli 2014 om elektronisk identifiering och betrodda tjänster för elektroniska transaktioner på den inre marknaden och om upphävande av direktiv 1999/93/EG (EUT L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

### Artikel 3

#### **Rollen för innehavaren av godkännandet för försäljning vad gäller god tillverkningssed**

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att de specifikationer och anvisningar som lämnas till tillverkaren överensstämmer med villkoren för godkännandet för försäljning. Ändringar av specifikationerna eller anvisningarna som krävs för att överensstämma med en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning ska omedelbart meddelas tillverkaren.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snabbt underrätta tillverkaren om all information som är relevant för tillverkningsprocessen, samt all relevant information som kan påverka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Tillverkaren ska i sin tur förse innehavaren av godkännandet för försäljning med all information som samlats in i samband med tillverkningen och som är relevant för det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt.
3. Om innehavaren av godkännandet för försäljning är en annan enhet än tillverkaren ska innehavaren utvärdera resultaten av den produktkvalitetskontroll som avses i artikel 6 och bedöma om lämpliga åtgärder bör vidtas.
4. De skyldigheter som innehavaren av godkännandet för försäljning och tillverkaren har, inklusive gentemot varandra, ska fastställas skriftligen.

## KAPITEL II

### **FARMACEUTISKT KVALITETSSYSTEM**

### Artikel 4

#### **Inrättande av ett farmaceutiskt kvalitetssystem**

1. Tillverkare ska ha ett omfattande farmaceutiskt kvalitetssystem som är utformat för att säkerställa de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet.
2. Överensstämmelse med god tillverkningssed och villkoren för godkännandet för försäljning ska vara en väsentlig del av det farmaceutiska kvalitetssystemet.

### Artikel 5

#### **Krav på det farmaceutiska kvalitetssystemet**

1. Det farmaceutiska kvalitetssystemet ska vara utformat på grundval av följande riskhanteringsprinciper:
  - a) Utvärderingen av kvalitetsriskerna grundas på vetenskaplig kunskap och erfarenheter av processen och är i slutändan kopplad till skyddet av användarna och de behandlade djurens säkerhet.
  - b) Arbetsinsatsen, formaliteten och dokumenteringen vad gäller kvalitetsriskhanteringen står i proportion till risknivån.
2. Vissa aspekter kan vara företagsomfattande, men det farmaceutiska kvalitetssystemet ska utvecklas och inrättas på anläggningsnivå.
3. Företagets storlek och den relevanta verksamhetens komplexitet ska beaktas när ett farmaceutiskt kvalitetssystem utvecklas eller ändras. Företagsledningen har det yttersta ansvaret för att säkerställa att det farmaceutiska kvalitetssystemet är ändamålsenligt och ska i detta syfte säkerställa att lämpliga resurser tilldelas.
4. Det farmaceutiska kvalitetssystemet ska dokumenteras på vederbörligt sätt och dess ändamålsenlighet ska övervakas.

5. Det farmaceutiska kvalitetssystemet ska säkerställa att
- a) det finns tillräckligt med personal med nödvändiga kvalifikationer och lämplig utbildning samt en tydlig ansvarsfördelning, inklusive ledningsansvar,
  - b) lokalerna och utrustningen är lämpliga för den avsedda användningen och underhålls på korrekt sätt,
  - c) det finns ett lämpligt dokumentationssystem som säkerställer att lämpliga specifikationer fastställs för material som används vid tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet, mellanprodukten, bulkprodukten och slutprodukten, att produktions- och kvalitetskontrollförfarandena är tydligt fastställda och att lämpliga register förs,
  - d) det finns förfaranden för urval och övervakning av leverantörer,
  - e) tillverkningsprocessen ses över systematiskt för att säkerställa att den konsekvent resulterar i en produkt som håller den kvalitet som krävs i enlighet med relevanta specifikationer och villkoren för godkännandet för försäljning,
  - f) lämpliga kontroller av mellanprodukter och alla andra processkontroller och valideringar utförs,
  - g) veterinärmedicinska läkemedel inte säljs eller levereras innan en sakkunnig person har intygat att varje tillverkningssats har producerats och kontrollerats i enlighet med kraven i godkännandet för försäljning och god tillverkningsssed,
  - h) resultaten av produkt- och processövervakningen beaktas i samband med satsfrisläppning och vid undersökningen av avvikelser,
  - i) kvalitetsdefekter, avvikelser och andra problem eller ovanliga händelser som kan påverka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet upptäcks så snart som möjligt, att orsakerna undersöks och att lämpliga korrigerande och/eller förebyggande åtgärder vidtas; sådana åtgärders ändamålsenlighet ska övervakas och bedömas,
  - j) det finns förfaranden för prospektiv utvärdering av planerade förändringar och godkännandet av dem innan de genomförs, med beaktande av tillämpliga lagstadgade krav, samt för utvärderingen av genomförda förändringar (kontroll av förändringar),
  - k) processer genomförs för att säkerställa lämplig förvaltning av verksamhet som lagts ut på entreprenad,
  - l) kunskap om produkten och tillverkningen av den hanteras på vederbörligt sätt under det veterinärmedicinska läkemedlets hela livscykel, särskilt i samband med överföring av verksamhet och genomförande av förändringar i tillverkningsprocessen eller kontrollförfarandena,
  - m) det finns en process för egeninspektion och/eller kvalitetsrevision som innebär att det farmaceutiska kvalitets-systemets ändamålsenlighet regelbundet bedöms.

#### Artikel 6

##### Produktkvalitetskontroller

1. Produktkvalitetskontroller ska utföras och dokumenteras årligen för varje veterinärmedicinskt läkemedel, med beaktande av tidigare kontroller, och ska omfatta åtminstone en kontroll av
- a) material som används vid tillverkningsprocessen, särskilt material från nya källor,
  - b) spårbarhet i leveranskedjan för aktiva substanser,
  - c) kritiska processkontroller och resultat för slutprodukten,
  - d) alla satser som inte uppfyllde fastställda specifikationer och undersökningen av detta,
  - e) betydande avvikelser eller bristande överensstämmelse, undersökningen av detta, och ändamålsenligheten hos de resulterande korrigerande och förebyggande åtgärder som vidtagits,
  - f) förändringar av tillverkningsprocessen eller analysmetoderna,
  - g) ändringar av villkoren för godkännandet för försäljning som påverkar kvaliteten och som har lämnats in, beviljats eller avslagits, samt en kontroll av skyldigheter efter utsläppandet på marknaden som påverkar kvaliteten, inklusive skyldigheter som är relevanta för veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda endast för export,

- h) resultaten av hållbarhetsövervakningsprogrammet och eventuella negativa trender,
  - i) kvalitetsrelaterade retur, reklamationer och indragningar samt undersökningar som gjordes i samband med dem,
  - j) lämpligheten hos tidigare korrigerande åtgärder avseende produkter, processer eller utrustning,
  - k) kvalificeringsstatus för relevant utrustning och relevanta mediasystem, såsom system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering, vatten eller komprimerade gaser,
  - l) kontraktsmässiga arrangemang för verksamhet som läggs ut på entreprenad, för att säkerställa att de är uppdaterade.
2. Förfaranden ska fastställas för utförande och utvärdering av produktkvalitetskontroller, och deras ändamålsenlighet ska verifieras under de egeninspektioner som avses i artikel 7. Produktkvalitetskontroller får delas in i grupper efter produkttyp (t.ex. fast läkemedelsform, flytande läkemedelsform, sterila produkter), om det är vetenskapligt motiverat.
3. Resultaten av produktkvalitetskontrollen ska utvärderas och det ska bedömas huruvida korrigerande och/eller förebyggande åtgärder eller revalidering krävs. Vid behov ska möjligheter till kvalitetsförbättringar övervägas.

#### Artikel 7

### Egeninspektion

1. Egeninspektioner ska utföras för att övervaka genomförandet av förfarandena för personal, lokaler, utrustning, dokumentation, produktion, kvalitetskontroll och satsfrisläppning samt förfarandena för att hantera kvalitetsrelaterade reklamationer och indragningar i syfte att verifiera att de är lämpliga för att säkerställa att veterinärmedicinska läkemedel uppfyller de erforderliga kvalitetsstandarderna och överensstämmer med villkoren för godkännandet för försäljning och god tillverkningssed.
2. Egeninspektioner ska utföras med på förhand bestämda intervall av personer som inte deltar i den verksamhet som inspekteras.
3. Egeninspektioner ska dokumenteras. Rapporterna ska innehålla de iakttagelser som gjorts och, i tillämpliga fall, förslag till korrigerande åtgärder. De åtgärder som därefter vidtas ska också dokumenteras.

#### Artikel 8

### Ledningens översyn

Det farmaceutiska kvalitetssystemet ska regelbundet ses över, med medverkan av företagsledningen, för att identifiera möjligheter till förbättring av de veterinärmedicinska läkemedlen, tillverkningsprocessen och systemet i sig.

#### KAPITEL III

### PERSONAL

#### Artikel 9

### Allmänna personalkrav

1. Vid varje tillverkningsanläggning ska det finnas tillräckligt med personal med nödvändiga kvalifikationer och nödvändig praktisk erfarenhet vad gäller den avsedda verksamheten. De enskilda ansvarsområdena ska tydligt anges för personalen.
2. Nyckelpersonal, inklusive de sakkunniga personer som avses i artikel 97 i förordning (EU) 2019/6, produktionschefen, chefen för kvalitetskontroll och, i tillämpliga fall, chefen för kvalitetssäkring eller chefen för kvalitetsenheten, ska utses av företagsledningen. De ska ges de resurser som de behöver för att utföra sina arbetsuppgifter.

3. Nyckelpersonalens arbetsuppgifter ska tydligt anges i arbetsbeskrivningarna. Den inbördes hierarkin ska anges i en organisationsplan. Det får inte finnas några luckor eller oförklarade överlappningar. Produktionschefen ska ansvara för den verksamhet som fastställs i kapitel VI samt för personalens utbildning och för kvalificering och underhåll av den utrustning och de lokaler som används för produktion. Chefen för kvalitetskontroll ska ansvara för den kvalitetskontroll som fastställs i kapitel VII samt för personalens utbildning.

4. Produktionschefen och chefen för kvalitetskontroll ska vara oberoende av varandra. I stora organisationer kan det vara nödvändigt att delegera vissa av deras uppgifter. En sådan delegering av uppgifter ska dock inte innebära en delegering av ansvar. Beroende på företagets storlek och organisationsstruktur kan en särskild chef för kvalitetssäkring eller chef för kvalitetsenheten utses. I sådana fall får produktionschefen och chefen för kvalitetskontroll dela sina ansvarsområden med chefen för kvalitetssäkring eller chefen för kvalitetsenheten.

5. Konsulter ska ha den utbildning och erfarenhet som krävs för att kunna ge råd i det ämne för vilket de anlitas. Register ska föras över konsulternas kvalifikationer och vilka tjänster de har tillhandahållit.

#### Artikel 10

### Utbildning

1. All personal ska få grundläggande utbildning och fortutbildning som är relevant för deras arbetsuppgifter. Utbildning i det farmaceutiska kvalitetssystemet och god tillverkningssed ska ges till personal som arbetar i produktions- eller lagringsområden eller kontrolllaboratorier, och till personal vars arbete kan påverka produktens kvalitet. Personal som arbetar i områden där kontaminering är en fara, såsom rena områden eller områden där högaktiva, toxiska, infektiösa eller sensibiliserande material hanteras, ska ges särskild utbildning. Utbildning ska även omfatta de hygienföreskrifter som avses i artikel 11.

2. Utbildningens praktiska ändamålsenlighet ska bedömas regelbundet. Register ska föras över utbildningarna.

#### Artikel 11

### Hygien

1. Detaljerade hygienföreskrifter anpassade efter de olika behoven på tillverkningsanläggningen ska utfärdas. Sådana föreskrifter ska omfatta förfaranden som avser personalens hälsa, hygien och klädsel. Särskild uppmärksamhet ska ägnas hygienåtgärder som krävs vid tillverkning av sterila och biologiska preparat. Hygienförfaranden ska följas strikt av alla i produktions- och kontrollområdena.

2. Personal ska erbjudas en läkarundersökning vid rekrytering och därefter regelbundna hälsokontroller som står i proportion till de risker som uppstår till följd av den tillverkade produktens särskilda egenskaper och personalens arbetsuppgifter. Personal ska uppmuntras att informera tillverkaren om hälsotillstånd som kan vara relevanta för produkternas kvalitet.

3. I möjligaste mån får ingen person som lider av en smittsam sjukdom eller som har öppna sår på en exponerad del av kroppen delta i tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel.

4. Alla i tillverkningsområdena ska ha på sig skyddskläder som lämpar sig för det arbete som ska utföras, och ska byta dessa när så är lämpligt. Kläderna och deras kvalitet ska lämpa sig för processen och området klass. De ska användas på ett sådant sätt att operatören och produkten skyddas mot risken för kontaminering.

5. Direkt kontakt mellan operatörens händer och den exponerade produkten samt med någon del av utrustningen som kommer i kontakt med produkten ska undvikas.

6. Att konsumera eller förvara mat, dryck, produkter avsedda att tuggas eller rökas eller läkemedel för personligt bruk ska vara förbjudet i produktions- och lagringsområdena. Allt ohygieniskt beteende i tillverkningsområdet eller i något annat område där produkten kan påverkas negativt ska också vara förbjudet.

7. Besökare och utbildad personal får i allmänhet inte ges tillträde till produktions- eller kvalitetskontrollområdena. Om detta är oundvikligt ska besökare eller utbildad personal få information i förväg, särskilt om personlig hygien och ovan föreskrivna skyddskläder, och de ska stå under strikt tillsyn.

#### KAPITEL IV

### LOKALER OCH UTRUSTNING

#### Artikel 12

##### Allmänna lokalkrav

1. Lokaler som används för tillverkning eller import av veterinärmedicinska läkemedel ska lämpa sig för den avsedda verksamheten. Lokalerna ska särskilt vara utformade eller anpassade, utrustade, hanteras, rengöras och underhållas på ett sådant sätt att riskerna för kontaminering genom främmande agens, korskontaminering, misstag och annan ogynnsam inverkan på produktens kvalitet minimeras.

2. Lokalerna ska vara utformade och utrustade för att säkerställa högsta möjliga skydd mot att insekter och andra djur tar sig in. Åtgärder för att förhindra obehörigt tillträde ska vidtas.

3. Personal som inte arbetar i produktions-, lagrings- och kvalitetskontrollområdena ska inte ha rätt att passera genom dessa områden.

#### Artikel 13

##### Produktionsområden

1. Korskontaminering ska förhindras genom lämplig utformning och drift avseende lokalerna. Åtgärder för att förhindra korskontaminering ska stå i proportion till riskerna. Principer för kvalitetsriskhantering ska tillämpas för att bedöma och kontrollera riskerna.

2. Beroende på risknivån och på grundval av resultatet av en bedömning av kvalitetsriskhanteringen kan det vara nödvändigt att avsätta särskilda lokaler och utrustning för tillverknings- eller förpackningsprocesser för en viss produkt eller produktklass. Särskilda lokaler ska krävas när en risk inte kan kontrolleras tillräckligt med driftsåtgärder eller tekniska åtgärder.

3. Lokalerna ska vara planerade så att de möjliggör produktion i områden som är anslutna till varandra i en logisk ordning som motsvarar processernas ordningsföljd och den erforderliga renhetsnivån.

4. Arbetsutrymmet och utrymmet för lagring under processen ska vara lämpliga för att minimera risken för att olika produkter eller deras komponenter förväxlas, så att korskontaminering undviks, och risken för att något tillverknings- eller kontrollsteg inte utförs eller utförs inkorrekt.

5. Om de material som används vid produktionen av ett veterinärmedicinskt läkemedel, en mellanprodukt eller en bulkprodukt exponeras för miljön ska områdets inre ytor (väggar, golv och tak) vara släta, fria från sprickor och öppna fogar, inte ge ifrån sig partiklar samt vara lätta att effektivt rengöra och vid behov desinficera.

6. Rör, belysningsarmatur, ventilationspunkter och andra anordningar ska vara utformade och placerade så att man undviker fördjupningar som är svåra att rengöra. De ska de så långt det är möjligt vara åtkomliga för underhåll från utanför tillverkningsområdena.
7. Avlopp ska vara av lämplig storlek och vara försedda med vattenlås. Öppna kanaler ska undvikas så långt som möjligt, men om de är nödvändiga ska de vara grunda så att de lätt kan rengöras och desinficeras.
8. Produktionsområden ska vara effektivt ventilerade, med luftkontrollanordningar (inklusive för temperatur och vid behov luftfuktighet och filtrering) som är lämpliga för de produkter som hanteras, för de processer som utförs inom dem och för den yttre miljön.
9. Om damm bildas, exempelvis vid provtagning, vägning, uppblandning och bearbetning eller vid förpackning av torrsubstanser, ska särskilda åtgärder vidtas för att undvika korskontaminering och underlätta rengöring.

#### Artikel 14

##### Kvalitetskontrollområden

1. Kvalitetskontrollområden ska i allmänhet vara åtskilda från produktionsområdena. Laboratorier för kontroll av biologiska preparat, mikrobiologiska preparat och radioisotoper ska också vara åtskilda från varandra. Processkontroller får dock utföras inom produktionsområdet förutsatt att de inte medför någon risk för produkterna.
2. Kvalitetskontrollområden ska lämpa sig för de processer som ska utföras i dessa områden. Det ska finnas tillräckligt med utrymme för att undvika sammanblandning och korskontaminering under testning. Lämpliga lagringsutrymmen för prover och register ska finnas tillgängliga. Avskilda rum kan också behövas för att skydda känsliga instrument mot vibrationer, elektriska störningar, fuktighet eller andra förhållanden som kan ha en negativ inverkan på deras prestanda.
3. Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas i kvalitetskontrollområden där farliga ämnen hanteras, såsom biologiska prover.

#### Artikel 15

##### Lagringsområden

1. Lagringsområden ska ha tillräcklig kapacitet för ordnad lagring av de olika kategorierna av material och produkter, inklusive produkter i karantän och produkter som är frisläppta, kasserade, returnerade eller indragna.
2. Utrymmena för mottagande och avsändning ska skydda materialen och produkterna mot vädret. Mottagningsområden ska vara utformade och utrustade så att behållare med inkommande material kan rengöras före lagring.
3. Material eller produkter som utgör en särskilt risk ska lagras i säkra och skyddade områden.
4. Om karantänstatus säkerställs genom lagring i separata områden ska dessa områden vara tydligt skyltade och endast behörig personal får ha tillträde till dem. Eventuella system som ersätter fysisk karantän ska ge likvärdig säkerhet.
5. Det ska finnas separata områden för lagring av kasserade, indragna eller returnerade material eller produkter. Om provtagning utförs i lagringsområdet ska den utföras på ett sådant sätt att kontaminering eller korskontaminering undviks.

#### Artikel 16

##### Övriga områden

1. Vilorum och lunchutrymmen ska vara åtskilda från produktions-, lagrings- och kvalitetskontrollområden. Toaletter får inte vara belägna i direkt anslutning till produktions-, lagrings- eller kvalitetskontrollområden.

2. Verkstäder ska – så långt det är möjligt – vara åtskilda från produktionsområdena. När delar och verktyg förvaras i produktionsområdet ska de förvaras i rum eller skåp som är reserverade för detta ändamål.
3. Djur ska hållas i avskilda områden med egna ingångar och ventilationssystem.

#### Artikel 17

### Temperatur- och miljökontroller

1. Belysning, temperatur, luftfuktighet och ventilation ska vara lämpliga och får inte, varken direkt eller indirekt, inverka negativt på de veterinärmedicinska läkemedlen vid tillverkning och lagring eller på utrustningens korrekta funktion. Om särskilda förhållanden krävs (t.ex. vad gäller temperatur och luftfuktighet) ska dessa specificeras och övervakas.
2. Lämpliga åtgärder för att övervaka viktiga miljöparametrar ska vidtas på tillverkningsanläggningen.

#### Artikel 18

### Utrustning

1. Utrustning som används vid produktion eller kontroll ska lämpa sig för sitt avsedda syfte och får inte utgöra någon fara för produkten. De delar av produktionsutrustningen som kommer i kontakt med produkten får inte ha några oönskade reaktiva, additiva, adsorptiva eller absorberande egenskaper som kan påverka produktens kvalitet.
2. Utrustning som är kritisk för produkternas kvalitet ska omfattas av lämplig kvalificering.
3. Vågar och mätutrustning ska ha ett lämpliga intervall och lämplig precision för att säkerställa vägningarnas noggrannhet.
4. Utrustning ska hanteras och underhållas på ett sådant sätt att riskerna för misstag minimeras och så att kontaminering, korskontaminering och överhuvudtaget ogynnsamma effekter på produktens kvalitet undviks.
5. Utrustning ska kalibreras, inspekteras eller kontrolleras, beroende på vad som är lämpligt, med bestämda intervall för att säkerställa tillfredsställande prestanda. För datoriserade system ska kontrollerna omfatta en utvärdering av systemets förmåga att säkerställa dataintegritet. Lämpliga register ska föras över dessa kontroller. Ytterligare krav som är relevanta för användningen av datoriserade system fastställs i bilaga IV.
6. Utrustning ska rengöras på lämpligt sätt för att undvika risken för kontaminering av produkterna. Rengörings- eller dekontamineringsförfaranden ska fastställas skriftligen i detalj och säkerställa att rengöringsutrustningen inte blir en kontamineringskälla. Utrustning ska alltid förvaras i rent och torrt skick.
7. Utrustning ska placeras och installeras på ett sätt som minimerar riskerna för misstag eller kontaminering. Utrustning, inklusive laborieutrustning, får i allmänhet inte flyttas mellan högriskområden. Om utrustning flyttas mellan högriskområden ska lämpliga åtgärder vidtas för att undvika risken för korskontaminering. Vid behov ska den flyttade utrustningens kvalificeringsstatus också beaktas.
8. Monterade rör ska vara tydligt märkta så att innehållet och, i tillämpliga fall, flödesriktningen framgår.
9. Vatten för farmaceutiskt bruk och, när så är lämpligt, andra vattenledningar ska saneras enligt skriftliga förfaranden som i detalj anger åtgärdsgränserna för mikrobiologisk kontaminering och de åtgärder som ska vidtas.
10. Defekt utrustning ska avlägsnas från produktions- och kvalitetskontrollområdena eller, om det inte är möjligt att avlägsna den, tydligt märkas som defekt.

*Artikel 19***Kvalificering av lokaler och utrustning**

1. Lokaler och utrustning som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel, inklusive mediasystem och andra system, ska vara kvalificerade på lämpligt sätt för att säkerställa att de är adekvata för den avsedda verksamheten. Kvalificeringen ska utföras i enlighet med kraven i bilaga V.
2. Beslut om kvalificeringens räckvidd och omfattning ska fattas på grundval av en riskbedömning, som ska dokumenteras.
3. Innan en ny typ av veterinärmedicinskt läkemedel börjar tillverkas i lokaler som redan har kvalificerats ska tillverkaren bedöma om det finns behov av rekvalificering med hänsyn till den nya tillverkningsprocessens eller den nya produktens särskilda risker och egenskaper.
4. Lokaler och utrustning ska utvärderas på nytt med lämpliga intervall för att bekräfta att de fortfarande är lämpliga för den avsedda verksamheten.

## KAPITEL V

**DOKUMENTATION***Artikel 20***Dokumentationssystem**

1. Ett dokumentationssystem som lämpar sig för att uppnå målen med det farmaceutiska kvalitetssystemet ska inrättas och upprätthållas.
2. Dokumentationssystemet ska på ett heltäckande sätt innehålla anvisningar och specifikationer samt annan dokumentation som är relevant för det farmaceutiska kvalitetssystemet och ska säkerställa att register förs över all verksamhet som direkt eller indirekt kan påverka de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet.
3. Dokumentens innehåll ska vara otvetydigt och uppdaterat.
4. Dokumentation får föras i en rad olika format och kraven i detta kapitel är tillämpliga oavsett format. Om elektroniska eller fotografiska system, videosystem eller andra databehandlingssystem används ska de relevanta systemen först valideras för att säkerställa att de är lämpliga för lagring av uppgifterna under den föreskrivna lagringstiden.

*Artikel 21***Specifikationer och anvisningar**

1. Specifikationer och anvisningar ska fastställas på ett ordnat sätt och vara tydligt formulerade.
2. Specifikationerna för de material som används vid produktionen av veterinärmedicinska läkemedel och för slutprodukten samt tillverkningsanvisningarna ska kunna säkerställa efterlevnad av villkoren för godkännandet för försäljning och den erforderliga kvalitetsnivån. Särskilt följande ska dokumenteras i vederbörlig ordning:
  - a) Specifikationer för aktiva substanser och andra substanser som används vid tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet och för material till läkemedelsbehållare, inklusive följande:
    - En beskrivning av de aktiva substanser eller andra substanser som används, inklusive relevant information som krävs för att undvika risken för misstag (t.ex. användning av interna koder) och identifiering av den eller de godkända leverantörerna. I tillämpliga fall ska en hänvisning till en farmakopémonografi anges.

- Kvalitativa och kvantitativa krav samt acceptanskriterier, vid behov.
  - Anvisningar för provtagning och testning, vid behov.
  - Lagringsvillkor och, i tillämpliga fall, särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering.
  - Längsta tillåtna lagringstid.
- b) Specifikationer för mellanprodukter och bulkprodukter, inklusive frisläppningskriterier och längsta tillåtna lagringstid, ska fastställas för kritiska steg och när dessa produkter köps eller avsänds.
- c) Specifikationer för slutprodukter, särskilt följande:
- Namn på eller identifiering av produkten och, i tillämpliga fall, referenskode.
  - En beskrivning av läkemedelsformen och förpackningen.
  - Anvisningar för provtagning och testning.
  - Kvalitativa och kvantitativa krav, med acceptansgränser.
  - Lagringsvillkor och, i tillämpliga fall, särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering.
  - Hållbarhetstid.
- d) Tillverkningsanvisningar (inklusive en beskrivning av den huvudsakliga utrustning som ska användas) och processkontroller, inklusive följande:
- Produktens namn, med produktreferenskode för specifikationen.
  - En beskrivning av läkemedelsformen, produktens styrka och satsstorlek.
  - En förteckning över alla material som ska användas och de relevanta mängderna av varje material.
  - En uppgift om väntad slutlig avkastning med godtagbara gränsvärden och, i tillämpliga fall, relevant avkastning i mellanliggande steg.
  - En uppgift om var det relevanta steget bör äga rum och vilken huvudsaklig utrustning som ska användas.
  - En uppgift om eller hänvisning till de metoder som ska användas för att förbereda den kritiska utrustningen (t.ex. rengöring, montering, kalibrering och sterilisering).
  - Detaljerade steg-för-steg-anvisningar som ska följas (t.ex. verifiering av att utrustningen och arbetsstationen är fri från tidigare produkter, kontroller av material, förbehandlingar, sekvens för tillsättning av material, kritiska processparametrar såsom tid, temperatur osv.).
  - Anvisningar för varje processkontroll, tillsammans med gränsvärden för den.
  - Vid behov krav för bulklagring av produkterna, inklusive behållare, märkning och, i tillämpliga fall, särskilda lagringsvillkor.
  - Särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas.
- e) Förpackningsanvisningar för varje veterinärmedicinskt läkemedel och förpackningsstorlek, inklusive följande:
- Produktens namn samt satsnummer för bulkprodukten och slutprodukten.
  - En beskrivning av produktens läkemedelsform och, i tillämpliga fall, styrka.
  - Förpackningsstorleken uttryckt som produktens antal, vikt eller volym i den slutliga behållaren.
  - En komplett förteckning över alla förpackningsmaterial som krävs, inklusive mängder, storlekar och typer, med koden eller referensnumret för specifikationen för varje förpackningsmaterial.

- Relevanta anvisningar med en uppgift om den utrustning som ska användas och relevanta försiktighetsåtgärder, inklusive behovet av en noggrann kontroll av området och utrustningen för att fastställa att förpackningslinjen har rensats innan arbetet påbörjas.
- Detaljerade processkontroller med anvisningar om provtagning och acceptansgränser.

3. Dokument som innehåller specifikationer och anvisningar, inklusive eventuella ändringar av dessa, ska godkännas, undertecknas och dateras av behöriga personer och det ska anges vilken dag de börjar gälla. Åtgärder ska vidtas för att säkerställa att endast den aktuella versionen av ett dokument används.

## Artikel 22

### Register

1. Lämpliga register ska föras för att göra det möjligt att spåra en sats hela historik. Minst följande ska dokumenteras:
  - a) Mottagandebevis för varje leverans av material som används vid tillverkningen av de veterinärmedicinska läkemedlen, inklusive bulkprodukter, mellanprodukter och förpackningsmaterial. Mottagandebevisen ska innehålla följande:
    - Namnet på materialet i följesedeln och behållarna samt internt namn eller intern kod, i tillämpliga fall.
    - Leverantörens och tillverkarens namn.
    - Leverantörens sats- eller referensnummer.
    - Total mängd och totalt antal behållare som mottagits.
    - Datumet för mottagandet.
    - Satsnummer som tilldelats efter mottagandet.
    - Eventuella relevanta anmärkningar.
  - b) Ett register över satsbearbetning som ska innehålla följande uppgifter:
    - Namn på produkten och satsnummer.
    - Datum och tidpunkter för påbörjande av kritiska mellanliggande steg och för avslutande av produktionen.
    - Satsnummer eller nummer för analytisk kontroll och mängder som faktiskt vägts för varje använt material.
    - Identifiering (t.ex. med initialer eller något annat lämpligt system) av den operatör som utfört varje betydande steg och, i förekommande fall, av den person som kontrollerat dessa processer.
    - Ett register över processkontroller och initialerna för den operatör som utfört dem.
    - Detaljer om de tillverkningsprocesser som utförts och identifiering av viktig utrustning som använts.
    - Mängden produkt som erhållits i relevanta tillverkningssteg.
    - Anmärkningar om eventuella problem eller ovanliga händelser som kan påverka produktens kvalitet, inklusive relevanta närmare uppgifter, med ett undertecknat tillstånd för eventuella avvikelser från tillverkningsanvisningarna.
    - Godkännande av registret över satsbearbetning av den person som ansvarar för bearbetningen.

Om en validerad process kontinuerligt övervakas och kontrolleras får satsregistret begränsas till automatiskt genererade rapporter med sammanfattningar av överensstämmelse och rapporter om undantag eller resultat som inte överensstämmer med specifikationerna.

- c) Ett register över satsförpackning som ska innehålla följande uppgifter:
- Namn på produkten och satsnummer.
  - Datum och tidpunkter för förpackningsprocessen.
  - Identifiering (t.ex. med initialer eller något annat lämpligt system) av den operatör som utfört varje betydande steg och, i förekommande fall, av den person som kontrollerat dessa processer.
  - Register över kontroller av överensstämmelsen med förpackningsanvisningarna, inklusive resultaten av processkontroller.
  - Detaljer om de förpackningsprocesser som utförts och identifiering av viktig utrustning och förpackningslinjer som använts.
  - När så är möjligt, prover från tryckt förpackningsmaterial som använts, inklusive satskoder, utgångsdatum och eventuellt ytterligare övertryck.
  - Anmärkningar om eventuella problem eller ovanliga händelser som kan påverka produktens kvalitet, inklusive närmare uppgifter, med ett undertecknat tillstånd för eventuella avvikelser från förpackningsanvisningarna.
  - Mängder och referensnummer för eller identifiering av allt tryckt förpackningsmaterial och alla bulkprodukter som släpps ut, används, destrueras eller återförs till lager samt mängder framställda produkter, för att säkerställa korrekt återräkning. Denna information får utelämnas om det finns elektroniska kontroller.
  - Godkännande av registret över satsförpackning av den person som ansvarar för förpackningsprocesserna.
2. Register ska upprättas eller kompletteras vid den tidpunkt när respektive åtgärd vidtas och på ett sådant sätt att all viktig verksamhet som rör tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel kan spåras.
3. Journaler ska föras för större eller kritisk analytisk testning, för produktionsutrustning och för områden där en produkt har bearbetats. De ska användas för att i kronologisk ordning, i tillämpliga fall, dokumentera all användning av området, utrustningen eller metoden, kalibreringar, underhåll, rengöring eller reparation, inklusive datum och identitet för de personer som utfört arbetet.
4. Relevanta register ska ligga till grund för lämplighetsbedömningen för certifiering och frisläppning av en viss sats.

#### Artikel 23

#### Övrig dokumentation

1. Metoder och förfaranden som tillämpas för att skydda produktens kvalitet ska dokumenteras på vederbörligt sätt, inklusive följande:
- a) Utbildning.
  - b) Validering av tillverkningsprocessen och relevanta analysmetoder.
  - c) Kvalificering av lokaler och utrustning (inklusive mediasystem och andra system).
  - d) Förfaranden eller anvisningar för hantering av material och produkter.
  - e) Frisläppnings- och kasseringsförfaranden för material och produkter.
  - f) Rengöringsförfaranden och validering av dessa, som ska överensstämma med kraven i bilaga V.
  - g) Förfaranden som rör kvalitetskontroll.
  - h) Underhåll och kalibrering av utrustning.

- i) Miljöprovtagning.
  - j) Undersökningar av avvikelser och bristande överensstämmelse.
  - k) Förfaranden för hantering av kvalitetsrelaterade reklamationer och indragning eller returnering av produkter.
  - l) Förfaranden för hantering av förändringar i tillverkningsprocessen (kontroll av förändringar).
  - m) Internrevisioner samt revisioner avseende leverantörer och underleverantörer.
  - n) Tekniköverföring, i tillämpliga fall.
2. Tydliga driftsrutiner för huvudsaklig tillverknings- och testutrustning.
3. En master file för anläggningen ska utarbetas för varje tillverkningsanläggning som deltar i tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel, och denna ska innehålla en övergripande beskrivning av lokalerna, av verksamheten vid tillverkningsanläggningen och av det kvalitetssystem som tillämpas. En förlaga finns i bilaga VI.

#### Artikel 24

##### Bevarandetid

1. Satsdokumentation ska bevaras i ett år efter utgångsdatumet för den sats som dokumentationen avser, eller minst fem år efter det att satsen har certifierats av den sakkunniga personen, beroende på vilket som är längre.
2. Kritisk dokumentation som stöder information i godkännandet för försäljning ska bevaras så länge som godkännandet är giltigt, inklusive relevanta rådata såsom uppgifter om validering eller hållbarhet. Det kan anses godtagbart att dra tillbaka viss dokumentation, såsom rådata som utgör grunden för valideringsrapporter eller hållbarhetsrapporter, om dessa data ersatts med en fullständig uppsättning nya data. Motiveringen till detta ska dokumenteras och ska ta hänsyn till kraven för bevarande av satsdokumentation. När det gäller processvalideringsdata ska åtföljande rådata bevaras minst lika länge som registren för alla satser vars frisläppning grundas på valideringen i fråga.
3. För andra typer av dokumentation beror bevarandetiden på den affärsverksamhet som dokumentationen stöder.

#### Artikel 25

##### Dataintegritet

1. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att säkerställa dataintegritet från den tidpunkt då data genereras och under hela den relevanta bevarandetiden, inklusive följande:
  - a) Åtgärder för att skydda data mot oavsiktlig förlust eller skada genom lämpliga metoder såsom duplicering eller säkerhetskopiering och överföring till ett annat lagringssystem.
  - b) Åtgärder för att skydda data mot manipulering eller obehörig hantering. När det gäller datoriserade system ska lämpliga kontroller införas för att begränsa åtkomsten till behöriga personer, till exempel genom användning av nycklar, passerkort, personliga koder med lösenord, biometri eller begränsad åtkomst till datorutrustning och datalagringsområden. Typen av säkerhetskontroller ska anpassas till hur kritiskt det datoriserade systemet är.
  - c) Åtgärder för att säkerställa att dokument är korrekta, fullständiga, tillgängliga och läsbara under hela bevarandetiden. Handskrivna uppgifter ska skrivas på ett tydligt, läsbart och outplånligt sätt.

Åtgärderna ska stå i proportion till risken med uppgifterna och hur kritiska de är.

2. Utfärdande, revidering, ersättande och återkallande av alla dokument ska kontrolleras genom ett register över alla revideringar (revideringshistorik).
3. Eventuella ändringar av ett dokumentets uppgifter ska vara undertecknade och daterade. Vid en ändring ska den ursprungliga informationen gå att läsa. Om det är relevant ska skälet till ändringen anges.

## KAPITEL VI

## PRODUKTION

## Artikel 26

**Allmänna produktionskrav**

1. Tillverkningsprocesser (inklusive förpackningsprocesser) och kontroller ska utföras enligt tydligt fastställda förfaranden som är utformade för att säkerställa produktens kvalitet och överensstämmelse med kraven i det relevanta tillverkningstillståndet och godkännandet för försäljning.
2. Tillverkningssteg som kan påverka produktionens kvalitet eller reproducerbarhet, inklusive betydande förändringar, ska valideras. Valideringen ska göras om regelbundet för att säkerställa att sådana tillverkningsprocesser fortfarande kan uppnå önskade resultat. Processvalidering ska uppfylla kraven i bilaga V.
3. Tillverkningsprocesser ska dokumenteras i vederbörlig ordning och ses över regelbundet, och de ska förbättras vid behov. Innan några förändringar görs i tillverkningsprocessen ska inverkan av sådana förändringar på slutprodukts kvalitet och behovet av att säkerställa en enhetlig produktion övervägas. Ändringar av de specifikationer och processer som beskrivs i den dokumentation som ligger till grund för godkännandet för försäljning får inte göras innan relevant tillstånd har erhållits från de behöriga myndigheterna, med undantag för ändringar som inte kräver någon bedömning i enlighet med artikel 61 i förordning (EU) 2019/6.
4. Lämpliga och tillräckliga resurser ska tillhandahållas för processkontroller.
5. Avvikelser från anvisningar eller förfaranden ska undvikas i den mån det är möjligt. Eventuella avvikelser ska godkännas skriftligen av en ansvarig person efter en bedömning av avvikelens inverkan på kvalitet, säkerhet och effekt, med medverkan av den sakkunniga personen när så är lämpligt. Avvikelser ska undersökas för att fastställa grundorsaken och för att vidta korrigerande och förebyggande åtgärder vid behov.
6. Tillverkaren ska underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om begränsningar i tillverkningsprocesserna som kan medföra onormala begränsningar i leveransen av det veterinärmedicinska läkemedlet.

## Artikel 27

**Hantering av material och produkter**

1. Hantering av material och produkter, inklusive aspekter som rör mottagande, karantän, provtagning, lagring, märkning och förpackning, ska ske i enlighet med skriftliga förfaranden eller anvisningar och dokumenteras på lämpligt sätt.
2. Alla inkommande material ska kontrolleras för att säkerställa att sändningen motsvarar beställningen.
3. Behållare ska rengöras vid behov. Skador på behållare och andra problem (t.ex. bevis för manipulering av förseglingar eller bevis för att förpackningen är bruten) som kan ha en negativ inverkan på materialets kvalitet ska undersökas, dokumenteras och rapporteras till den avdelning som ansvarar för kvalitetskontroll.
4. Transportförhållanden för bulkprodukter, mellanprodukter och prover ska verifieras för att säkerställa att de angivna villkoren är uppfyllda.
5. Inkommande material ska fysiskt eller administrativt placeras i karantän omedelbart efter mottagandet tills frisläppningen har godkänts av en ansvarig person, efter verifiering av överensstämmelse med de relevanta specifikationerna. Om en materialleverans består av olika satser ska varje sats hanteras separat för provtagning, testning och frisläppning.

6. Alla material ska lagras under lämpliga förhållanden för att säkerställa kvaliteten och på ett ordnat sätt för att möjliggöra separering av satserna (fysiskt eller elektroniskt) och lageromsättning.

7. Behållare ska märkas på lämpligt sätt, inklusive med

- a) produktens särskilda namn och intern kod, i tillämpliga fall,
- b) satsnummer som uppgetts vid mottagandet,
- c) innehålllets status (t.ex. i karantän, under testning, frisläppt, kasserad), när så är lämpligt,
- d) utgångsdatum efter vilket omanalys är nödvändig, när så är lämpligt.

Om helt datoriserade lagringssystem används är det inte nödvändigt att ange all den information som avses i leden a–d i läsbar form på etiketten.

8. Under tillverkningsprocessen ska alla material, alla bulkbehållare, all viktig utrustning och, när så är lämpligt, alla rum som används alltid vara märkta eller på annat sätt försedda med information om den produkt eller det material som bearbetas, dess styrka (i tillämpliga fall) och satsnummer. I tillämpliga fall ska denna information också innehålla en uppgift om produktionssteget.

9. Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas vid hantering av torra material eller produkter för att förhindra att damm bildas och sprids, särskilt för högaktiva eller sensibiliserande material.

#### Artikel 28

#### Kvalificering av leverantörer och överensstämmelse med specifikationer

1. Leverantörer av material som används vid tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet ska godkännas efter verifiering av lämpligheten. När det gäller kritiska material ska kvalificering av leverantörer vara ett krav. Nivån av tillsyn över leverantörerna ska stå i proportion till riskerna med de enskilda materialen för produktens kvalitet.

2. Kvalitetskraven (specifikationerna) för de material som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska avtalas med leverantören och dokumenteras.

3. Överensstämmelse med kraven i godkännandet för försäljning ska verifieras genom lämplig testning. Nivån av tillsyn och ytterligare testning som krävs ska stå i proportion till riskerna. Teststrategin ska motiveras och åtminstone en identitetskontroll per sats ska utföras genom tester på prover som tagits från samtliga behållare. Provtagning från en andel av behållarna ska endast godtas om det finns validerade förfaranden som grundas på principer för kvalitetsriskhantering för att säkerställa korrekt märkning av behållare, och om potentiella kvalitetsrisker hanteras, till exempel genom kvalificering av leverantören.

Med lämpliga intervall och med beaktande av riskerna ska en fullständig analys av de aktiva substanserna och andra kritiska material göras och resultaten ska jämföras med tillverkarens eller leverantörens analysintyg för att kontrollera dess tillförlitlighet. Testningen får läggas ut på entreprenad. Om avvikelser upptäcks under denna testning ska en undersökning utföras och lämpliga åtgärder vidtas. Analysintygen från materialtillverkaren eller materialleverantören ska upphöra att vara giltiga tills dessa åtgärder har vidtagits.

4. Tillräcklig erfarenhet av den berörda leverantören eller tillverkaren av aktiva substanser, inklusive bedömning av tidigare mottagna satser samt tidigare efterlevnad, ska krävas innan den interna testningen minskas. Varje betydande förändring i tillverknings- eller testprocesserna för de aktiva substanserna ska också betraktas som en relevant faktor.

5. Revisioner vid anläggningar för tillverkare och distributörer av aktiva substanser ska utföras med lämpliga intervall enligt en riskbaserad metod för att bekräfta att de följer god tillverknings- och god distributions- samt de specifikationer som lämnats. Särskild hänsyn ska tas till potentiell korskontaminering med andra material på plats. Brister ska tydligt identifieras och korrigerande och förebyggande åtgärder ska vidtas vid behov.

## Artikel 29

**Förhindrande av korskontaminering**

1. Produktion av andra produkter än läkemedel ska i allmänhet undvikas i områden och med utrustning som är avsedd(a) för produktion av veterinärmedicinska läkemedel, såvida inte åtgärder för att förhindra korskontaminering vidtas på ett ändamålsenligt sätt. Särskilt produktion eller lagring av kemiska ämnen som används i biocider och växtskyddsmedel ska undvikas i områden som används för tillverkning eller lagring av veterinärmedicinska läkemedel, utom om samma ämne och klass också används för tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel.
2. Om veterinärmedicinska läkemedel produceras inom ett område som också används för andra produkter än läkemedel ska god tillverkningssed för läkemedel tillämpas inom området.
3. Processer för olika produkter får inte utföras samtidigt eller i följd i samma rum såvida inte risk för sammanblandning eller korskontaminering undviks.
4. Innan någon tillverkningsprocess inleds ska åtgärder vidtas för att säkerställa att arbetsområdet och utrustningen är rena och fria från material, produkter, produktrester eller dokument som inte krävs för den aktuella processen. Sammanblandning av material ska förhindras.
5. I varje produktionssteg ska produkter och material skyddas mot mikrobiell och annan kontaminering. Risken för korskontaminering ska bedömas med beaktande av egenskaperna hos produkten och tillverkningsprocessen. Risken för oavsiktlig korskontaminering från okontrollerad spridning av damm, gaser, ångor, aerosoler, genetiskt material eller organismer från aktiva substanser eller andra material som används i produktionen, från rester på utrustning och från operatörers kläder ska bedömas.
6. Åtgärder som syftar till att förhindra korskontaminering och som fastställts på grundval av principer för kvalitetsriskhantering ska införas. Följande åtgärder kan övervägas för att förhindra korskontaminering:
  - a) Användning av en hel tillverkningsanläggning eller ett fristående produktionsområde endast för särskilda kampanjer (tidsmässig åtskillnad) följt av en rengöringsprocess med validerad effektivitet.
  - b) Användning av avskilda områden.
  - c) Användning av stängda system för tillverkning och för slussning av material eller produkter.
  - d) Användning av slussar och tryckkaskad för att hålla potentiella luftburna kontaminanter inom ett visst område.
  - e) Användning av system med fysiska barriärer, inklusive isolatorer, som inneslutningsåtgärder.
  - f) Användning av särskild utrustning eller vissa delar därav (t.ex. filter) endast för en viss produkttyp med en särskild riskprofil.
  - g) Användning av teknik för engångsbruk.
  - h) Tillämpning av validerade rengörings- eller dekontamineringsförfaranden som är anpassade till de särskilda egenskaperna hos produkten eller tillverkningsprocessen. Vilka rengörings- eller dekontamineringsförfaranden som måste utföras och hur ofta ska fastställas på grundval av en riskbedömning.
  - i) Andra lämpliga organisatoriska åtgärder, såsom att förvara särskilda skyddskläder i områden där produkter med hög risk för kontaminering bearbetas, att vidta lämpliga åtgärder för hantering av avfall, kontaminerat sköljvatten och smutsiga renrumskläder eller att införa restriktioner när det gäller förflyttning av personal.
7. Kontrollstrategin ska hantera alla potentiella risker, inklusive genom åtgärder för lokaler, utrustning och personal, kontroller av material som används vid tillverkningen, tillämpning av effektiva steriliserings- och saneringsförfaranden och lämpliga provtagningssystem. Tillsammans ska de tillämpade åtgärderna säkerställa att de produkter som tillverkas på tillverkningsanläggningen inte kontamineras. Man får inte enbart förlita sig på en slutprocess eller en kontroll av slutprodukten.

8. De vidtagna åtgärdernas ändamålsenlighet ska ses över regelbundet i enlighet med fastställda förfaranden. Denna bedömning ska leda till att korrigering och förebyggande åtgärder vidtas vid behov.

#### Artikel 30

##### Förpackningsprocesser

1. Namnet och satsnumret på den produkt som hanteras ska visas vid varje förpackningsstation eller förpackningslinje.
  2. Behållare som ska fyllas ska rengöras innan de fylls. När de har fyllts och förslutits ska de märkas så snart som möjligt. Om detta inte är möjligt ska lämpliga förfaranden tillämpas för att undvika sammanblandning eller felaktig märkning.
  3. Det ska kontrolleras och dokumenteras att allt har tryckts korrekt (till exempel kodnummer och utgångsdatum). Tryckt och präglad information på förpackningsmaterial ska vara tydlig och inte lätt kunna blekna eller suddas ut.
  4. Kontroller ska utföras för att säkerställa att alla elektroniska kodläsare, etiketträknare eller liknande anordningar fungerar korrekt.
  5. För att undvika sammanblandning ska lämpliga åtgärder vidtas, såsom lagring och transport av skurna etiketter och annat löst tryckt material i separata förslutna behållare. Särskild försiktighet ska iaktas vid användning av skurna etiketter och när övertryckning görs *off-line*. För att undvika sammanblandning är märkning med etiketter på rulle i allmänhet att föredra framför skurna etiketter.
  6. Följande kontroller ska utföras på produkten under förpackningsprocesserna:
    - a) Förpackningarnas allmänna utseende.
    - b) Att förpackningarna är kompletta.
    - c) Att rätt produkter och förpackningsmaterial används.
    - d) Att eventuell övertryckning är korrekt.
    - e) Att kontrollutrustning på förpackningslinjen fungerar som den ska.
- Prover som förts bort från förpackningslinjen får inte återföras dit.
7. Alla betydande eller ovanliga avvikelser som konstateras vid återräkning av mängden bulkprodukter och förpackningsmaterial och antalet enheter som produceras ska undersökas och lösas innan produkten frisläpps.
  8. Inaktuell eller föråldrat material till läkemedelsbehållare eller tryckt förpackningsmaterial ska destrueras och bortskaffandet dokumenteras. Ett dokumenterat förfarande ska följas om okodat tryckt material återförs till lagret.

#### Artikel 31

##### Kasserade, återvunna eller returnerade material

1. Kasserade material ska vara tydligt märkta som sådana och lagras separat i områden med begränsat tillträde. De ska antingen skickas tillbaka till leverantörerna eller, vid behov, reprocessas eller destrueras. Oavsett vilken åtgärd som vidtas ska den godkännas och dokumenteras av behörig personal.
2. Reprocessing av kasserade material får endast godtas i undantagsfall och under förutsättning att slutproduktens kvalitet inte påverkas och att specifikationerna i godkännandet för försäljning uppfylls. Återvinning av material som överensstämmer med de föreskrivna specifikationerna från en viss sats är endast möjlig efter en utvärdering av riskerna, inklusive eventuella effekter på hållbarhetstiden. Register ska föras över detta.
3. Behovet av ytterligare testning av slutprodukter som har reprocessats eller som innehåller reprocessat material ska utvärderas av kvalitetskontrollavdelningen.

4. Returnerade produkter, som har lämnat tillverkarens kontroll, ska destrueras, såvida inte deras kvalitet bekräftas av kvalitetskontrollavdelningen. Den bedömningen ska ta hänsyn till produktens art, skick och historia, eventuella särskilda lagringsvillkor och den tid som har förflutit sedan den frisläpptes. Om det uppstår tvivel om produktens kvalitet ska den inte anses lämplig för förnyat frisläppande eller återanvändning. Alla vidtagna åtgärder ska dokumenteras.

#### Artikel 32

### Användning av joniserande strålning

Användning av joniserande strålning vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel ska uppfylla de ytterligare kraven i bilaga VII.

#### KAPITEL VII

### KVALITETSKONTROLL

#### Artikel 33

### Allmänna kvalitetskontrollkrav

1. En kvalitetskontrollavdelning som är oberoende av övriga avdelningar ska inrättas och upprätthållas.
2. Kvalitetskontrollavdelningen ska ha tillräckliga resurser, inklusive personal, lokaler och utrustning, för att säkerställa att kvalitetskontroll kan utföras på ett ändamålsenligt sätt med hänsyn till tillverkningsprocessernas art och storlek.
3. Kvalitetskontrollavdelningen ska säkerställa att relevanta tester utförs samt att material inte frisläpps för användning och produkter inte frisläpps för försäljning eller leverans innan kvaliteten har verifierats. Kvalitetskontrollavdelningen ska ansvara för åtminstone följande:
  - a) Fastställande, validering och genomförande av kvalitetskontrollförfaranden.
  - b) Tillsyn över kontrollen av referens- och retentionsproven från material och produkter, i tillämpliga fall.
  - c) Säkerställande av korrekt märkning av behållare med material och produkter.
  - d) Säkerställande av övervakningen av produkternas hållbarhet.
  - e) Deltagande i undersökningar av reklamationer som rör produktens kvalitet.

All den verksamhet som avses i första stycket a–e ska utföras i enlighet med skriftliga förfaranden och vid behov dokumenteras.

4. Chefen för kvalitetskontroll utövar tillsyn över alla kvalitetskontrollförfaranden. Denne ska särskilt ansvara för följande uppgifter:
  - a) Godkännande av specifikationer, provtagningsanvisningar, testmetoder och andra kvalitetskontrollförfaranden.
  - b) Säkerställande av att nödvändig testning utförs och att tillhörande register utvärderas.
  - c) Säkerställande av att lämpliga valideringar görs.
  - d) Godkännande eller kassering av material som används i produktion, mellanprodukter, bulkprodukter och slutprodukter.
  - e) Säkerställande av kvalificering och underhåll av lokaler och utrustning som används för kvalitetskontroll.
  - f) Godkännande och övervakning av kontrakterade analytiker.

5. Personal som deltar i kvalitetskontroll ska ha tillträde till produktionsområden och tillgång till alla dokument som krävs för bedömningen av kvalitetskontrollen, inklusive

- a) specifikationer,
- b) förfaranden för provtagning och testning,
- c) testrapporter och analysintyg,
- d) förfaranden för kalibrering och kvalificering av instrument och underhåll av utrustning samt relevanta register,
- e) valideringsregister över testmetoder, i tillämpliga fall,
- f) miljöprovtningsdata för luft, vatten och andra medier, vid behov,
- g) förfaranden för undersökning av resultat som inte överensstämmer med specifikationerna eller som på andra sätt avviker från trender.

6. Relevanta kvalitetskontrolldata, såsom testresultat, avkastning och miljödata, ska bedömas på ett sätt som möjliggör en trendutvärdering. När det gäller resultat som inte överensstämmer med specifikationerna eller betydande atypiska trender ska deras eventuella inverkan på satser som finns på marknaden bedömas. Om det till följd av den bedömningen konstateras att det saluförda veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet kan påverkas eller att försörjningsbrister kan väntas ska de behöriga myndigheterna underrättas.

7. En kvalitetskontroll ska utföras innan ett färdigt veterinärmedicinskt läkemedel frisläpps för försäljning eller distribution. Denna kontroll ska omfatta alla relevanta faktorer, inklusive produktionsförhållanden, resultat av testning under processen, granskning av dokumentation om tillverkning (inklusive förpackning), slutprodukts överensstämmelse med specifikationerna och undersökning av den slutliga förpackningen.

8. Kvalitetskontrollen får läggas ut på entreprenad förutsatt att kraven i artikel 43 uppfylls. Om tester av material som används vid tillverkningen av de veterinärmedicinska läkemedlen läggs ut på entreprenad ska granskningar utföras av tillverkaren eller via en tredje part för att säkerställa efterlevnad av relevanta krav på god tillverknings- och föreskrivna specifikationer eller metoder.

#### Artikel 34

#### Provtagning

1. Det ska upprättas en provtagningsplan som ska ta hänsyn till riskerna för det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet och omfatta de olika material som används i tillverkningsprocessen samt de olika produktionsstegen.

2. Prover ska vara representativa för den sats av material eller produkter som de tas från. Provtagningen ska ske i enlighet med skriftliga förfaranden som beskriver åtminstone följande:

- a) Provmängd som ska tas.
- b) Utrustning och behållare som ska användas.
- c) Försiktighetsåtgärder som ska iaktas för att förhindra kontaminering.
- d) Andra försiktighetsåtgärder som ska iaktas, särskilt för sterila eller skadliga material.
- e) Lagringsvillkor för de prover som tas.
- f) Rengöringsanvisningar för den utrustning som används.

3. Personal som ansvarar för provtagning ska få utbildning i följande:

- a) Metoder och utrustning för provtagning.
- b) Riskerna för korskontaminering.
- c) Försiktighetsåtgärder som ska iaktas för instabila eller sterila substanser.
- d) Behovet av att dokumentera oförutsedda eller ovanliga omständigheter.
- e) Andra aspekter som är relevanta för provtagningen.

4. Provbehållare ska vara försedda med en etikett som anger innehåll, satsnummer, provtagningsdatum och vilka behållare proverna har tagits från. När behållarna är för små kan streckkoder eller andra medel som möjliggör tillgång till den informationen övervägas.

Provbehållare ska hanteras och lagras på ett sätt som minimerar risken för sammanblandning eller att deras innehåll försämras. Lagringsvillkoren i godkännandet för försäljning ska tillämpas.

5. Prover ska hållas tillgängliga för de behöriga myndigheterna under följande perioder:

a) Referensprover och/eller retentionsprover från varje sats av en slutprodukt ska bevaras i minst ett år efter utgångsdatumet. Referensprovet ska förvaras i den slutliga läkemedelsbehållaren.

För behållare för stora volymer, där det inte är rimligt att bevara prover från varje sats i den slutliga förpackningen, ska tillverkaren dock säkerställa att tillräckliga representativa prover av varje sats bevaras och att den behållare som används för lagring består av samma material som den läkemedelsbehållare i vilken produkten saluförs.

b) Referensprover från andra material som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel än lösningsmedel, gaser eller vatten ska behållas i minst två år efter det att produkten har frisläppts. Denna period får förkortas om hållbarhetstiden för materialet, enligt gällande specifikation, är kortare.

c) Prover från förpackningsmaterial ska behållas tills den berörda slutprodukts hållbarhetstid har löpt ut. För detta ändamål får även tryckt material bevaras som en del av referens- och/eller retentionsproverna.

För slutprodukter får referens- och retentionsprover betraktas som utbytbara.

6. Referensprover ska vara tillräckligt stora för att man vid minst två tillfällen ska kunna utföra fullständiga analytiska kontroller av satsen i enlighet med godkännandet för försäljning.

7. Om innehavaren av godkännandet för försäljning inte är den enhet som ansvarar för satsfrisläppningen eller när flera anläggningar ansvarar för tillverkningen eller satsfrisläppningen, ska ansvaret för provtagningen och lagringen av referens- och retentionsprover fastställas skriftligen.

8. Det ska säkerställas att relevanta tester kan utföras under det veterinärmedicinska läkemedlets hela hållbarhetstid.

## Artikel 35

### Testning

1. Tester ska utföras för att säkerställa att varje sats av slutprodukter uppfyller de relevanta specifikationerna och överensstämmer med villkoren för godkännandet för försäljning. Tester ska utföras i lämpliga produktionssteg för att kontrollera de förhållanden som är viktiga för produktens kvalitet. Testmetoder ska vara validerade.

2. Följande ska dokumenteras avseende de tester som utförs:

a) Materialets eller produktens namn och, i tillämpliga fall, läkemedelsform.

b) Satsnummer och, i förekommande fall, tillverkaren eller leverantören.

c) Hänvisningar till relevanta specifikationer och testförfaranden.

d) Testresultat, inklusive iakttagelser och beräkningar, samt hänvisningar till eventuella analysintyg.

e) Testdatum.

f) Identifiering av de personer som har utfört testerna.

g) Identifiering av de personer som har verifierat testerna och beräkningarna, i förekommande fall.

- h) En tydlig förklaring om godkännande eller kassering (eller annat beslut om status) samt den ansvariga personens daterade underskrift.
- i) Uppgift om vilken utrustning som använts.

3. Referensstandarder ska lämpa sig för den avsedda användningen. Deras kvalifierings- eller certifieringsstatus ska dokumenteras. Om det finns referensstandarder från en officiellt erkänd farmakopé ska dessa företrädesvis användas som primära referensstandarder, om inte annat är vederbörligen motiverat. Användningen av sekundära standarder ska dokumenteras och deras koppling till primära standarder ska påvisas. Farmakopémateriäl ska användas för det ändamål som anges i den relevanta monografin om inte annat har godkänts av den relevanta behöriga myndigheten.

4. Materiäl som används för kvalitetskontrolltester, såsom reagens, odlingsmedier, glasvaror och referensstandarder, ska vara av lämplig kvalitet och användas enligt tillverkarens anvisningar, om inte annat är vetenskapligt motiverat. Utgångsdatum för reagens och odlingsmedier ska anges på etiketten tillsammans med särskilda lagringsvillkor. Vid behov ska verifiering av identitet eller testning övervägas vid mottagandet eller före användningen.

5. När så är lämpligt ska djur som används för att testa komponenter, materiäl eller produkter placeras i karantän före användningen. De ska hanteras och kontrolleras på ett sätt som garanterar att de lämpar sig för den avsedda användningen. De ska även identifieras och lämpliga register ska föras över tidigare användning av dem.

6. Använda mikrobiologiska odlingsmedier och stammar ska dekontamineras i enlighet med en standardrutin och bortskaffas på ett sätt som förhindrar korskontaminering.

#### Artikel 36

#### Program för fortlöpande hållbarhet

1. Efter det att godkännandet för försäljning har beviljats ska ett program genomföras för att verifiera att det veterinärmedicinska läkemedlet, enligt de relevanta lagringsvillkor som anges i godkännandet för försäljning och i den förpackning i vilken det är avsett att saluföras, överensstämmer med specifikationerna under dess hållbarhetstid (*program för fortlöpande hållbarhet*).

2. Programmet för fortlöpande hållbarhet ska beskrivas i ett skriftligt protokoll där det bland annat ska redogöras för antalet satser, vilka testmetoder som ska användas, acceptanskriterier och testintervaller. Metodiken i programmet för fortlöpande hållbarhet får skilja sig från den metod som använts för att erhålla de hållbarhetsuppgifter som lämnats i ansökan om godkännande för försäljning (t.ex. en annan testfrekvens), förutsatt att det är motiverat.

3. Studierna om fortlöpande hållbarhet ska i allmänhet utföras på slutprodukten så som den frisläppts av tillverkaren, om inte ett annat tillvägagångssätt är vederbörligen motiverat. När mellanprodukter eller bulkprodukter lagras under längre perioder ska man överväga att i programmet för fortlöpande hållbarhet inkludera de satser som har tillverkats av materiäl som lagrats under längre perioder. Hållbarhetsstudier av den färdigställda produkten behöver inte utföras som en del av programmet för fortlöpande hållbarhet.

4. Antalet satser och testfrekvensen ska vara tillräckliga för att möjliggöra en trendanalys och ska ta hänsyn till riskerna, såsom betydande förändringar i produktionen, betydande avvikelser, omarbetning eller reprocessing. Minst en produktsats per styrka och förpackningstyp ska ingå per år i programmet för fortlöpande hållbarhet, utom när ingen sats produceras under ett visst år eller när en annan frekvens är motiverad av någon annan anledning. En annan testfrekvens kan särskilt behöva användas om övervakningen av fortlöpande hållbarhet kräver djurförsök och inga lämpliga alternativa metoder är tillgängliga. Metoder med bracketing och matrixing får tillämpas om det är vetenskapligt motiverat i protokollet.

5. Resultat av studier om fortlöpande hållbarhet ska ses över regelbundet och göras tillgängliga för nyckelpersonal och särskilt för den sakkunniga personen. En sammanfattning av alla data som genererats ska sparas.

*Artikel 37***Teknisk överföring av testmetoder**

1. Innan en testmetod överförs ska den överförande anläggningen verifiera att testmetoden uppfyller villkoren för godkännandet för försäljning och relevanta lagstadgade krav.
2. Överföringen av testmetoder från ett laboratorium (det överförande laboratoriet) till ett annat laboratorium (det mottagande laboratoriet) ska beskrivas i ett detaljerat protokoll.
3. Protokollet ska bland annat innehålla följande:
  - a) Uppgifter om de tester som ska utföras och den relevanta testmetod som ska överföras.
  - b) Uppgifter om eventuella särskilda utbildningskrav.
  - c) Uppgifter om standarder och prover som ska testas.
  - d) Uppgifter om eventuella särskilda transport- och lagringsvillkor för testobjekt.
  - e) Acceptanskriterier.
4. Avvikelser från protokollet ska undersökas innan den tekniska överföringen avslutas. Rapporten om den tekniska överföringen ska innehålla det jämförande resultatet av processen och i tillämpliga fall uppgifter om områden som kräver ytterligare revalidering av testmetoden.

## KAPITEL VIII

**CERTIFIERING OCH SATSFRISLÄPPNING***Artikel 38***Sakkunnig person**

1. Varje tillverkningsanläggning för veterinärmedicinska läkemedel i unionen ska ha minst en sakkunnig person.
2. För att fullgöra den skyldighet som fastställs i artikel 97.6 i förordning (EU) 2019/6 ska den sakkunniga personen verifiera åtminstone följande:
  - a) Källan till och specifikationerna för de material som använts vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel och förpackningsmaterialen uppfyller villkoren för godkännandet för försäljning.
  - b) De aktiva substanserna har tillverkats i enlighet med god tillverkningssed och distribuerats i enlighet med god distributionssed.
  - c) Virussäkerheten och den mikrobiella säkerheten samt statusen vad gäller TSE (transmissibel spongiform encefalopati), i tillämpliga fall, för alla material som använts vid tillverkningen uppfyller villkoren för godkännandet för försäljning.
  - d) Alla tillverkningssteg, inklusive kontroller och tester, har utförts i enlighet med godkännandet för försäljning och vid en tillverkningsanläggning som är godkänd däri samt i enlighet med god tillverkningssed.
  - e) Alla erforderliga processkontroller och andra kontroller, inklusive miljöprovtagning, har utförts och korrekta register finns.
  - f) Uppgifter från kvalitetskontroller av slutprodukten visar överensstämmelse med de relevanta specifikationerna eller, i tillämpliga fall, testprogrammet för realtidsfrisläppning.
  - g) Uppgifter om fortlöpande hållbarhet fortsätter att stödja certifieringen.
  - h) Konsekvenserna av eventuella avvikelser i tillverkningsprocessen eller testningen har utvärderats och alla ytterligare kontroller och tester har gjorts.
  - i) Konsekvenserna av eventuella förändringar i tillverkningsprocessen eller testningen har utvärderats och alla ytterligare kontroller och tester har gjorts.

- j) Revisioner av tillverkningsanläggningar och anläggningar som deltar i tillverkningen eller testningen av de aktiva substanserna stöder certifieringen av satsen.
- k) Åtgärder som rör genomförandet av på entreprenad utlagd tillverkning eller testning och som fastställs i underentreprenadsavtalet har införts.
- l) Alla undersökningar som rör frågor som kan påverka kvaliteten på den sats som certifieras ska ha slutförts i tillräcklig utsträckning för att stödja certifieringen av satsen.
- m) Programmet för egeninspektion pågår.

Den sakkunniga personen ansvarar för att säkerställa att de verifieringar som fastställs i första stycket utförs men får delegera dessa uppgifter till personal eller tredje parter med lämplig utbildning.

3. Den sakkunniga personen ska ha tillgång till all dokumentation som är relevant för de steg som denne ansvarar för, inklusive detaljer om godkännandet för försäljning som är nödvändiga för att bedöma om de relevanta kraven har uppfyllts och relevanta uppgifter om hela tillverkningsprocessen för det veterinärmedicinska läkemedlet, inklusive eventuell import.

4. Om flera sakkunniga personer deltar i bedömningen av en sats av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska ansvarsfördelningen, inklusive detaljer om ansvaret för att bedöma eventuella avvikelser, tydligt fastställas skriftligen.

5. Den sakkunniga personen får förlita sig på revisioner som utförts av tredje parter och som styrker överensstämmelse med god tillverknings sed vid specifika tillverkningsanläggningar. I sådana fall ska kraven i artikel 43 tillämpas. Den sakkunniga personen ska ha tillgång till all dokumentation som är relevant för granskningen av revisionsresultatet.

För godkännandet av revisionsberättelsen ska den sakkunniga personen beakta följande:

- a) Huruvida revisionsberättelsen tar upp allmänna krav för god tillverknings sed, såsom kvalitetsstyrningssystemet och produktions- och kvalitetskontrollförfarandena för den levererade produkten, i tillräcklig detalj för att man ska kunna dra slutsatsen att den relevanta granskade verksamheten överensstämmer med godkännandet för försäljning och god tillverknings sed.
- b) Huruvida det har verifierats att verksamhet som lagts ut på entreprenad överensstämmer med godkännandet för försäljning och god tillverknings sed.

#### Artikel 39

### Certifiering och satsfrisläppning

1. Satser av veterinärmedicinska läkemedel får frisläppas för försäljning eller leverans på marknaden först efter det att en sakkunnig person har intygat – genom en kontrollrapport – att varje sats av det veterinärmedicinska läkemedlet har tillverkats och testats i enlighet med kraven i godkännandet för försäljning och god tillverknings sed. Certifiering får endast utföras av den sakkunniga personen hos en tillverkare som anges i godkännandet för försäljning. En förlaga till satsfrisläppningsintyget finns i bilaga VIII.

2. Den sakkunniga personen får endast förlita sig på testning i form av realtidsfrisläppning eller parametrisk frisläppning om villkoren och kraven i bilaga IX är uppfyllda.

3. Underlaget för den certifiering som avses i punkt 1 ska dokumenteras av den sakkunniga personen i ett register eller motsvarande dokument som upprättats för detta ändamål. Det registret eller motsvarande dokumentet ska hållas aktuellt och ska vara tillgängligt för den behöriga myndigheten i ett år efter utgångsdatum för den sats som det avser, eller minst fem år efter det att satsen har certifierats av den sakkunniga personen, beroende på vilket som är längre.

4. Den sakkunniga person som utför certifieringen av satsen av ett veterinärmedicinskt läkemedel får antingen ta fullt ansvar för alla steg i tillverkningen av satsen eller får dela detta ansvar med andra sakkunniga personer som har bekräftat att särskilda steg i tillverkningen och kontrollen av en sats har följts.

Om endast partiella tillverkningsprocesser utförs vid en tillverkningsanläggning ska den sakkunniga personen vid den anläggningen åtminstone bekräfta att de processer som utförts vid den tillverkningsanläggningen har utförts i enlighet med god tillverkningssed och villkoren i det skriftliga avtalet om de processer för vilka tillverkningsanläggningen ansvarar. Partiell tillverkning får endast utföras vid en tillverkningsanläggning som har godkänts i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning. En förlaga till bekräftelse av partiell tillverkning finns i bilaga VIII.

5. Om olika slutproduktsatser kommer från samma bulkproduktsats får certifieringen av de olika slutproduktsatserna grundas på kvalitetskontrollen av en tidigare certifierad sats, förutsatt att detta är motiverat på grundval av principerna för kvalitetsriskhantering. Åtminstone följande ska verifieras av den sakkunniga personen:

- a) De relevanta kraven för lagring av bulkprodukten före förpackning har uppfyllts.
- b) Satsen av slutprodukten har lagrats och, i tillämpliga fall, transporterats enligt gällande villkor.
- c) Sändningen har skyddats och det finns inte några tecken på manipulering under lagring eller transport.
- d) Produkten har identifierats.
- e) Proverna är representativa för alla slutproduktsatser som kommer från bulkproduktsatsen.

6. Om den sakkunniga personen certifierar en sats av ett veterinärmedicinskt läkemedel i enlighet med punkt 1 ska denne tilldela satsen frisläppningsstatus genom en formell och otvetydig anmälan till den tillverkningsanläggning som frisläpper produkten.

7. I avvaktan på den frisläppningsstatus som avses i punkt 6 ska satsen hållas kvar vid tillverkningsanläggningen eller fraktas i karantän till en annan tillverkningsanläggning som är godkänd för detta ändamål. Skyddsåtgärder för att säkerställa att ocertifierade satser inte frisläpps ska införas. Dessa skyddsåtgärder får vara fysiska (genom separering och märkning) eller elektroniska (genom validerade datoriserade system). När ocertifierade satser flyttas från en godkänd tillverkningsanläggning till en annan ska skyddsåtgärderna för att förhindra för tidig frisläppning kvarstå.

#### Artikel 40

#### Ytterligare överväganden vid import av veterinärmedicinska läkemedel

1. För att fullgöra den skyldighet som fastställs i artikel 97.7 i förordning (EU) 2019/6 får den sakkunniga personens certifiering ske först efter fysisk import. Anläggningen för fysisk import och anläggningen för den sakkunniga person som ansvarar för certifiering/bekräftelsen ska godkännas i enlighet med artikel 88.1 i förordning (EU) 2019/6.

2. Provtagningen av den importerade produkten ska vara helt representativ för satsen. Prover som krävs för testning av den importerade satsen samt referens- och/eller retentionsprover får tas antingen efter ankomsten till unionen eller vid tillverkningsanläggningen i tredjelandet i enlighet med ett dokumenterat förfarande. Ansvar för provtagningen ska fastställas i ett skriftligt avtal mellan tillverkningsanläggningarna. Alla prover som tas utanför unionen ska fraktas under likvärdiga transportförhållanden som den sats som proverna kommer från.

3. Om provtagningen görs vid en tillverkningsanläggning i ett tredjeland ska det dokumenterade förfarande som avses i punkt 2 motiveras i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering och omfatta åtminstone följande:

- a) Revisioner av tillverkningsverksamheten, inklusive provtagning, vid tillverkningsanläggningen i tredjelandet och utvärdering av efterföljande transportsteg för både satsen och proverna för att säkerställa att proverna är representativa för den importerade satsen.

- b) En omfattande analys som styrker slutsatsen att prover som tagits i tredjelandet är representativa for satsen efter import, inklusive åtminstone följande:
- En beskrivning av provtagningsprocessen.
  - En beskrivning av transportförhållandena för provet och den importerade satsen. Eventuella avvikelser ska motiveras.
  - Jämförande analys av prover som tagits i tredjelandet och prover som tagits efter import. Eventuella avvikelser eller resultat som ligger utanför trender ska dokumenteras och undersökas.
  - Hänsyn till tidsintervallet mellan provtagning och import av satsen och generering av uppgifter till stöd för lämpliga fastställda gränsvärden.
- c) En slumpmässig regelbunden analys av prover som tagits efter import ska utföras för att motivera fortsatt användning av prover som tagits i ett tredjeland.
- d) Lagrings- och transportförhållandena för slutprodukten och proverna ska kontrolleras innan en sats certifieras.
- e) Satsdokumentation som lämnas in av tillverkningsanläggningen i tredjelandet ska vara i ett format och på ett språk som importören kan läsa.
- f) Relevant order- och leveransdokumentation ska hållas tillgängliga för inspektion vid den tillverkningsanläggning som ansvarar för certifieringen.
- g) Om satser delas upp och delmängder importeras separat ska återräkningen av mängderna verifieras och dokumenteras. Eventuella avvikelser ska undersökas under ansvar av den sakkunniga person som ansvarar för certifieringen av satsen.
- h) Den tillverkningsanläggning som ansvarar för certifieringen ska säkerställa att det finns ett fortlöpande hållbarhetsprogram och att referens- och retentionsprover har tagits. Det fortlöpande hållbarhetsprogrammet får genomföras vid tillverkningsanläggningen i tredjelandet.
4. Den tillverkningsanläggning som ansvarar för certifieringen ska kvalificera tillverkaren i tredjelandet och utföra regelbunden övervakning, inklusive genom revisioner på plats, för att säkerställa att god tillverkningsd och villkoren för godkännandet för försäljning följs.

#### Artikel 41

### Ompackningsprocesser

Den sakkunniga personen vid en tillverkningsanläggning som endast deltar i ompackningsprocesser ska intyga att ompackningen har utförts i enlighet med relevanta krav på god tillverkningsd.

#### Artikel 42

### Hantering av oplanerade avvikelser

Om en oplanerad avvikelse i samband med tillverkningsprocessen eller de analytiska kontrollmetoderna har inträffat får en sakkunnig person bekräfta överensstämmelse eller certifiera satsen endast om följande villkor är uppfyllda:

- a) Specifikationerna för aktiva substanser, hjälpämnen, förpackningsmaterial och slutprodukten är uppfyllda.
- b) Det har gjorts en ingående bedömning av konsekvenserna av avvikelsen som visar att avvikelsen inte har någon negativ inverkan på produktens kvalitet, säkerhet eller effekt.
- c) I tillämpliga fall har behovet av att inkludera den eller de berörda satserna i programmet för fortlöpande hållbarhet utvärderats.

## KAPITEL IX

## VERKSAMHET SOM LAGTS UT PÅ ENTREPRENAD

## Artikel 43

## Krav för verksamhet som lagts ut på entreprenad

1. När processer som rör tillverkning eller kontroll av veterinärmedicinska läkemedel läggs ut på entreprenad ska detta göras genom ett skriftligt avtal med en tydlig beskrivning av varje parts ansvarsområde.
2. Tillverkaren (*kontraktsgivaren*) ska bedöma uppdragstagarens (*kontraktstagaren*) lämplighet att utföra den verksamhet som läggs ut på entreprenad.
3. Kontraktsgivaren ska säkerställa att kontraktstagaren får den information som krävs för att utföra den verksamhet som lagts ut på entreprenad och att kontraktstagaren är medveten om eventuella problem med produkten eller arbetet som kan utgöra en fara för lokalerna, utrustningen, personalen, andra material eller andra produkter.
4. Följande ska ingå i kontraktet:
  - a) Kontraktstagaren ska följa god tillverkningssed.
  - b) Kontraktstagaren ska låta kontraktsgivaren och de behöriga myndigheterna utföra revisioner och inspektioner avseende den verksamhet som lagts ut på entreprenad.
  - c) Alla register som rör den verksamhet som lagts ut på entreprenad samt referensproverna ska antingen överföras eller på annat sätt göras tillgängliga för kontraktsgivaren.
  - d) Kontraktstagaren får inte lägga ut någon del av det arbete som ska utföras enligt kontraktet på andra underleverantörer utan skriftligt medgivande från kontraktsgivaren.
5. Kontraktsgivaren ska granska och bedöma de register och resultat som rör den verksamhet som lagts ut på entreprenad och vid behov vidta relevanta åtgärder.

## KAPITEL X

## KVALITETSDEFEKTER OCH INDRAGNINGAR AV PRODUKTER

## Artikel 44

## Kvalitetsdefekter

1. Ett system ska inrättas för att säkerställa att alla kvalitetsrelaterade reklamationer, oavsett om de mottas muntligen eller skriftligen, dokumenteras och undersöks grundligt och att lämpliga åtgärder vidtas, inklusive indragning av veterinärmedicinska läkemedel vid behov.
2. Personal som ansvarar för att hantera kvalitetsrelaterade reklamationer och undersökningar av kvalitetsdefekter ska vara oberoende av marknadsförings- och försäljningsavdelningarna om inte annat motiveras. Om den sakkunniga person som deltar i certifieringen av de berörda satserna inte deltar i undersökningen ska denne informeras i god tid.
3. Det ska fastställas förfaranden för vilka åtgärder som ska vidtas vid mottagande av en kvalitetsrelaterad reklamation. Dessa förfaranden ska inbegripa åtminstone följande:
  - a) Fastställande av kvalitetsdefektens omfattning.
  - b) En bedömning av riskerna med kvalitetsdefekten.
  - c) Identifiering av möjliga grundorsaker till kvalitetsdefekten eller, om någon sådan grundorsak inte kan fastställas, den mest sannolika orsaken.
  - d) Behovet av lämpliga åtgärder för riskminimering.

- e) Behovet av korrigerande eller förebyggande åtgärder.
  - f) En bedömning av de effekter som en eventuell indragning kan ha på det veterinärmedicinska läkemedlets tillgänglighet.
  - g) Intern och extern kommunikation som krävs.
4. Om hanteringen av kvalitetsrelaterade reklamationer och misstänkta kvalitetsdefekter hanteras centralt inom en organisation ska de berörda parternas relativa roller och ansvarsområden dokumenteras.
5. Om det veterinärmedicinska läkemedlet tillverkas av en enhet som inte är innehavaren av godkännandet för försäljning ska rollen och ansvarsområdena för tillverkaren, innehavaren av godkännandet för försäljning och alla andra relevanta tredje parter fastställas skriftligen.
6. Om en kvalitetsdefekt upptäcks eller misstänks i en sats ska det övervägas om det är nödvändigt att kontrollera andra satser eller i tillämpliga fall andra produkter för att avgöra om de också påverkas. Satser som kan innehålla delar av defekta satser eller komponenter ska undersökas.
7. Undersökningar av kvalitetsdefekter ska omfatta en granskning av tidigare rapporter om kvalitetsdefekter eller annan relevant information som tyder på specifika eller återkommande problem.
8. Prioriteten under en undersökning ska vara att säkerställa att lämpliga åtgärder för riskminimering vidtas. Alla beslut och åtgärder som antas ska återspegla risknivån och ska dokumenteras. Ändamålsenligheten hos vidtagna korrigerande och förebyggande åtgärder ska övervakas.
9. Kvalitetsdefekter ska skyndsamt rapporteras till innehavaren av godkännandet för försäljning. Behöriga myndigheter ska också informeras vid en bekräftad kvalitetsdefekt som kan medföra indragning av produkten eller en onormal leveransbegränsning. Oplanerade avvikelser som beskrivs i artikel 42 behöver inte anmälas.
10. Åtgärder för att hantera kvalitetsdefekter ska stå i proportion till riskerna, och skydd av behandlade djur och användarnas säkerhet ska prioriteras. När så är möjligt ska de åtgärder som ska vidtas diskuteras med de berörda behöriga myndigheterna i förväg.

#### Artikel 45

#### **Indragningar av produkter**

1. Det ska fastställas förfaranden för indragning av produkter som ska omfatta hur en indragning ska inledas, vem som ska informeras i händelse av en indragning (inklusive relevanta myndigheter) och hur det indragna materialet ska behandlas. Rollen och uppgifterna för tillverkaren respektive innehavaren av godkännandet för försäljning vad gäller inledande och hantering av indragningar ska tydligt fastställas.
2. Det ska säkerställas att indragningar omgående kan inledas när som helst. I vissa fall, för att skydda konsumenters eller djurs hälsa, kan det vara nödvändigt att dra in produkter innan man har fastställt grundorsaken till kvalitetsdefekten eller den fulla omfattningen av den.
3. Det ska regelbundet utvärderas hur ändamålsenligt förfarandet för indragningar är, både under och utanför kontorstid. Möjligheten att utföra simulerade indragningar ska övervägas och resultatet av denna utvärdering ska dokumenteras.
4. Indragna produkter ska identifieras och lagras separat i ett skyddat område i väntan på ett beslut om vad som ska ske med dem. Indragningsprocessen ska dokumenteras fram till dess att indragningen har avslutats och en slutrapport har utfärdats, inklusive återräkning av de levererade och återvunna mängderna av de berörda produkterna eller satserna.
5. Alla berörda behöriga myndigheter ska underrättas innan en indragning inleds såvida inte brådskande åtgärder krävs för att skydda konsumenters eller djurs hälsa. De behöriga myndigheterna ska också underrättas i situationer där ingen indragning föreslås för en defekt sats på grund av att satsen har gått ut.
6. Utöver indragningar finns det andra riskreducerande åtgärder som kan övervägas för att hantera riskerna med kvalitetsdefekter, såsom överföring av lämplig information till hälso- och sjukvårdspersonal. Sådana åtgärder ska diskuteras med och godkännas av de behöriga myndigheterna.

## KAPITEL XI

**SLUTBESTÄMMELSER***Artikel 46***Ikraftträdande och tillämpning**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 16 juli 2026.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 17 oktober 2025.

*På kommissionens vägnar*  
Ursula VON DER LEYEN  
*Ordförande*

---

## BILAGA I

## STERILA PRODUKTER OCH ASEPTISK TILLVERKNING

## AVSNITT I

## TILLÄMPNINGSSOMRÅDE

De ytterligare krav som fastställs i denna bilaga ska gälla för tillverkning av sterila produkter och produkter för vilka aseptisk tillverkning krävs.

## AVSNITT II

## ALLMÄNNA PRINCIPER

- II.1 Tillverkningen av sterila produkter omfattas av särskilda krav för att minimera riskerna för mikrobiell, partikulär och endotoxin/pyrogen kontaminering. Följande aspekter ska särskilt beaktas:
- a) Lokaler, utrustning och processer ska vara lämpligt utformade, kvalificerade och/eller validerade samt, i tillämpliga fall, genomgå fortlöpande verifiering. Användning av lämplig teknik (t.ex. RABS (*Restricted Access Barrier Systems*), isolatorer, robotsystem, snabba/alternativa metoder och system för kontinuerlig övervakning) ska övervägas för att öka skyddet av produkten mot potentiella främmande källor till endotoxin/pyrogen, partikulär och mikrobiell kontaminering och för att bidra till en snabb detektering av en potentiell kontaminering av omgivningen och produkten.
  - b) Personalen ska ha lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet och utbildning med särskild inriktning på principerna för skydd av sterila produkter.
  - c) Processer och övervakningssystem för tillverkning av sterila produkter ska utformas, tas i drift, kvalificeras, övervakas och regelbundet kontrolleras av personal med lämplig kunskap (inbegripet om aspekter som rör processen och relevant teknisk och mikrobiologisk kunskap).
  - d) Råmaterial och förpackningsmaterial ska kontrolleras och testas på lämpligt sätt för att säkerställa att mängden mikroorganismer (*bioburden*) och endotoxiner/pyrogener är lämplig för användning.
  - e) Processer i samband med sluttillverkning och lagring av sterila produkter får inte äventyra produktens sterilitet. De aspekter som ska beaktas i detta avseende är behållarnas integritet och bibehållande av lämpliga lagringsförhållanden.
  - f) Alla avvikelser, t.ex. misslyckat sterilitetstest, avvikelser vid miljöprovtagning eller avvikelser från fastställda förfaranden, ska undersökas på lämpligt sätt före satsens certifiering/frisläppning. Undersökningen ska fastställa den potentiella inverkan på processen och produktkvaliteten och om andra processer eller satser kan ha påverkats. Skälen för att inkludera eller utesluta en produkt eller en sats från undersökningen ska tydligt motiveras och dokumenteras.
- II.2 Processer, utrustning, lokaler och tillverkningsverksamhet ska hanteras i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering för att proaktivt identifiera, utvärdera och kontrollera potentiella kvalitetsrisker. Enbart övervakning eller testning anses inte vara tillräckligt för att säkerställa sterilitet.
- II.3 Tillverkaren ska utarbeta kontaminationskontrollstrategi som ska genomföras på anläggningen. Kontaminationskontrollstrategin ska syfta till att undvika kontaminering genom att identifiera alla kritiska kontrollpunkter och bedöma ändamålsenlighet hos alla kontroller (utformning, förfaranden, teknik och organisation) och övervakningsåtgärder som genomförs för att hantera riskerna. Kontaminationskontrollstrategins ändamålsenlighet ska regelbundet ses över och vid behov uppdateras, och strategin ska också främja en kontinuerlig förbättring av tillverknings- och kontrollmetoderna.

- II.4 Kontaminationskontrollstrategin omfattar en rad åtgärder som är förbundna med varandra och som vanligtvis bedöms, kontrolleras och övervakas individuellt, men de genomförda åtgärdernas ändamålsenlighet ska bedömas tillsammans.
- II.5 Utvecklingen av kontaminationskontrollstrategin kräver detaljerad teknisk kunskap och processkunskap. Potentiella kontamineringskällor kan tillskrivas mikrobiella rester och cellrester (t.ex. pyrogener, endotoxiner) och partiklar (t.ex. glas, andra synliga partiklar och partiklar som bara kan ses med särskild utrustning). Faktorer som ska beaktas vid en kontaminationskontrollstrategi omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Utformning av anläggningar och processer, inklusive tillhörande dokumentation.
  - Lokaler och utrustning.
  - Personal.
  - Mediasystem.
  - Kontroll av råmaterial, inklusive processkontroller.
  - Produktbehållare och förslutningar.
  - Godkännande av leverantörer av viktiga komponenter och leverantörer av kritiska tjänster.
  - Förvaltning av verksamhet som lagts ut på entreprenad och tillgång till/överföring av kritisk information mellan parter.
  - Processvalidering, inklusive validering av steriliseringsprocesser.
  - Förebyggande underhåll: underhåll av utrustning, mediasystem och lokaler (planerat och oplanerat underhåll) för att minimera risken för kontaminering.
  - Rengöring och desinficering.
  - Övervakningssystem, inklusive en bedömning av om det är möjligt att införa vetenskapligt välgrundade alternativa metoder som optimerar detektionen av kontaminering från omgivningen.
  - Förebyggande mekanismer: trendanalys, detaljerad undersökning, fastställande av grundorsaker, korrigering och förebyggande åtgärder samt behovet av omfattande undersökningsverktyg.
  - Kontinuerlig förbättring på grundval av information från ovanstående led.
- II.6 Förändringar vad gäller befintliga system ska bedömas med avseende på eventuella effekter på kontaminationskontrollstrategin före och efter genomförandet.
- II.7 Tillverkaren ska vidta alla nödvändiga åtgärder, inklusive försiktighetsåtgärder, för att säkerställa att de produkter som tillverkas i dess utrymmen är sterila. Man får inte enbart förlita sig på en slutprocess eller en kontroll av slutprodukten.

### AVSNITT III

#### LOKALER

##### III.1 Allmänna krav

- III.1.1 Tillverkningen av sterila produkter ska utföras i lämpliga renrum, till vilka tillträde ska ske genom omklädningsrum som fungerar som slussar för personal och slussar för utrustning och material.
- III.1.2 Renrum och omklädningsrum ska hålla en lämplig standard avseende renhet och förses med luft som har passerat genom filter med lämplig effektivitet. Kontroller och övervakning ska vara vetenskapligt motiverade och effektivt utvärdera omgivningsförhållandena i renrum, slussar och genomräkningsenheter.

- III.1.3 De olika förfarandena vid beredning av komponenter, beredning av produkt och fyllning ska separeras genom lämpliga tekniska och operativa åtgärder i renrummet eller i lokalerna för att förhindra sammanblandning och kontaminering.
- III.1.4 RABS (*Restricted Access Barrier Systems*) <sup>(1)</sup> eller isolatorer kan minimera mikrobiell kontaminering i samband med direkta ingrepp av människor i den kritiska zonen <sup>(2)</sup>. Användningen av dem ska därför betraktas som en del av kontaminationskontrollstrategin. Användningen av alternativa metoder ska motiveras.
- III.1.5 Följande klassificering av renrum/zon ska användas:
- a) Klass A: För högriskförfaranden, såsom aseptiska tillverkningslinjer, fyllningszoner, proppskålar och öppna läkemedelsbehållare eller för att utföra aseptiska kopplingar under *first air* <sup>(3)</sup>-skydd.  
Förhållanden enligt klass A erhålls vanligtvis genom ett lokalt skyddande luftflöde, såsom arbetsstationer med enkelriktat luftflöde <sup>(4)</sup> i RABS eller isolatorer. Att det enkelriktade luftflödet bibehålls ska vara bevisat och kvalificerat i hela klass A-området. Direkta ingrepp av operatörer (t.ex. utan skydd av barriärteknik och ingreppshandskar) i klass A-området ska minimeras.
  - b) Klass B: Detta är det renrum som är bakgrund till klass A och används för aseptisk beredning och fyllning (med undantag för isolatorer). Lufttrycksdifferenser ska övervakas kontinuerligt. Renrum av lägre klass än klass B kan övervägas om isolatorteknik används (se avsnitt III.3.3 i denna bilaga).
  - c) Klass C och D: För mindre kritiska steg i tillverkningen av aseptiskt fyllda sterila produkter eller som bakgrund för isolatorer. De får också användas för beredning/fyllning av slutsteriliserade produkter.
- III.1.6 I renrum och kritiska zoner ska alla exponerade ytor vara släta, ogenomträngliga och hela för att minimera spridning eller ansamling av partiklar eller mikroorganismer.
- III.1.7 För att minska ackumuleringen av damm och underlätta rengöring får det inte finnas några fördjupningar som är svåra att rengöra effektivt. Därför ska utskjutande lister, hyllor, skåp och utrustning begränsas till ett minimum. Dörrar ska vara utformade så att man undviker fördjupningar som inte kan rengöras. Av denna anledning är skjutdörrar i allmänhet inte önskvärda.
- III.1.8 Material som används i renrum, både vid konstruktionen av rummet och vad gäller artiklar som används i rummet, ska väljas så att uppkomsten av partiklar minimeras och så att det är möjligt att upprepade gånger använda rengöringsmedel, desinfektionsmedel och spordödande medel, beroende på vad som är lämpligt.
- III.1.9 Innertak ska vara utformade och förseglade för att förhindra kontaminering från utrymmet ovanför dem.
- III.1.10 Handfat och avlopp är inte tillåtna i klass A- och klass B-områden. I de andra klasserna ska det finnas luftgap mellan maskinen eller handfatet och avloppet. Golvavlopp i renrum av lägre klass ska vara försedda med vattenlås som är utformade så att återflöde förhindras och de ska regelbundet rengöras, desinficeras och underhållas.

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med RABS (*Restricted Access Barrier System*) ett barriärsystem som tillhandahåller en sluten, men inte helt förseglad, miljö som uppfyller fastställda villkor avseende luftkvalitet och som består av ett slutet utrymme med fasta väggar och integrerade ingreppshandskar för att avskilja dess insida från den omgivande miljön, renrummet. De inre ytorna i RABS desinficeras och dekontamineras med ett spordödande medel. Operatörer använder handskar, halvdräkter, system/portar för snabb överföring (*rapid transfer*) och andra integrerade portar för slussning för att utföra arbetsuppgifter eller förflytta material till insidan av RABS. Beroende på utformningen öppnas dörrarna sällan och endast under strikt fördefinierade förhållanden.

<sup>(2)</sup> I denna bilaga avses med *kritisk zon* ett utrymme inom det aseptiska tillverkningsområdet där produktens yta och kritiska ytor exponeras för omgivningen.

<sup>(3)</sup> I denna bilaga avses med *first air* filtrerad luft vars flöde inte har störts innan den kommer i kontakt med den exponerade produkten och produktberörande ytor.

<sup>(4)</sup> I denna bilaga avses med *enkelriktat luftflöde* ett luftflöde som rör sig i en enda riktning, på ett robust och enhetligt sätt, och med tillräcklig hastighet för att på ett reproducerbart sätt föra bort partiklar från det kritiska tillverknings- eller testområdet.

- III.1.11 Renrum ska förses med filtrerad tilluft som under alla driftsförhållanden bibehåller ett övertryck och/eller ett luftflöde i förhållande till bakgrundsmiljön av lägre klass och som effektivt ska spola området. Angränsande rum av olika klass ska ha en lufttrycksdifferens på minst 10 pascal (riktvärde). Särskild uppmärksamhet ska ägnas skyddet av den kritiska zonen.
- III.1.12 De ovannämnda kraven avseende tilluft och lufttryck får vid behov ändras för att innesluta vissa material (t.ex. patogena, högtoxiska eller radioaktiva produkter eller levande virala eller bakteriella material). Ändringen får omfatta slussar med över- eller undertryck som förhindrar att det farliga materialet kontaminerar de omgivande områdena. Om det av inneslutningsskäl är nödvändigt att ha ett luftflöde in i en kritisk zon, ska luftkällan komma från ett område av samma eller högre klass.
- III.1.13 Dekontaminering av utrymmen (t.ex. renrum och system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering) och behandling av luft som lämnar ett rent område kan vara nödvändigt för vissa verksamheter på grundval av en riskbedömning (t.ex. i samband med produktion som inbegriper patogena, högtoxiska eller radioaktiva material eller levande virala eller bakteriella material, när det finns risk för spridning till omgivningen eller när kontaminering har upptäckts).
- III.1.14 Luftflödesmönstren i renrum och zoner ska vara visualiserade och det ska visas att det inte förekommer någon inträngning från områden av lägre klass till områden av högre klass och att luften inte rör sig från mindre rena områden (t.ex. golvet), operatörer eller utrustning, vilket kan innebära kontaminering av områden av högre klass. I synnerhet gäller följande:
- a) När det krävs enkelriktat luftflöde ska visualiseringsstudier utföras för att visa på efterlevnad.
  - b) Om fyllda, förslutna produkter slussas till ett angränsande renrum av lägre klass via ett litet utgångshål ska visualiseringsstudier av luftflödet visa att luften inte tränger in från renrum av lägre klass till klass B-området.
  - c) Om det visar sig att luftflöden utgör en kontamineringsrisk för det rena området eller den kritiska zonen ska korregerande åtgärder, såsom konstruktionsförbättring, vidtas.
  - d) Studier av luftflödesmönster ska utföras både i vila och i aktivitet (t.ex. simulering av operatörens ingrepp). Videoinspelningar av luftflödesmönstren ska sparas. Resultatet av visualiseringsstudierna av luftflödet ska dokumenteras och beaktas vid fastställandet av utrymmets miljöprovtagningsprogram.
- III.1.15 Signalsystem för lufttrycksdifferenser ska installeras mellan renrum och/eller mellan isolatorer och deras bakgrund. Börvärden och kritikaliteten för lufttrycksdifferenser ska hanteras som en del av kontaminationskontrollstrategin. Lufttrycksdifferenser som identifierats som kritiska ska kontinuerligt övervakas och dokumenteras. Det ska finnas ett varningssystem som omedelbart signalerar och varnar operatörerna om eventuella fel i tilluften eller om lufttrycksdifferenser minskar (under de börvärden som identifierats som kritiska). Varningssignalen får inte åsidosättas utan en bedömning och det ska finnas ett förfarande som anger de åtgärder som ska vidtas när en varningssignal ges. Om larm har en förinställd fördröjning ska denna bedömas och motiveras. Andra lufttrycksdifferenser ska övervakas och dokumenteras med jämna mellanrum.
- III.1.16 Utrymmena ska vara utformade så att det är möjligt att från utsidan observera produktionsverksamhet i klass A- och klass B-områden (t.ex. genom ett fönster eller fjärrkameror med full överblick över området och processerna så att det går att observera och övervaka från utsidan). Detta krav ska genomföras vid utformning av nya utrymmen eller vid renovering av befintliga utrymmen.

### III.2 Slussning av utrustning och material samt förflyttning av personal

- III.2.1 Slussning av utrustning och material till och från renrum och kritiska zoner är en av de största potentiella kontamineringskällorna och därför ska lämpliga kontroller genomföras. I synnerhet ska slussning av material, utrustning och komponenter till klass A- eller B-områden ske via en enkelriktad process. Om möjligt ska artiklar steriliseras och föras in i dessa områden genom steriliseringsutrustning av genomgångstyp (t.ex. genom en autoklav med dubbla dörrar eller en tunnelugn för depyrogenering) som är tätad mot vägg. Om det inte är möjligt att sterilisera artiklar vid slussning ska ett validerat förfarande som uppnår samma mål, dvs. att undvika kontaminering, användas (t.ex. genom en effektiv desinfektionsprocess vid slussning, ett system för snabb överföring (*rapid transfer*) för isolatorer eller ett bakterieretentivt filter för gasformiga eller flytande material). Avlägsnande av artiklar från klass A- och B-områden (t.ex. material, avfall, miljöprover) ska ske via en separat enkelriktad process. Om detta inte är möjligt ska en tidsbaserad separering av förflyttning (inkommande/utgående material) övervägas och lämpliga kontroller ska användas för att undvika potentiell kontaminering.
- III.2.2 Endast material och utrustning som finns på en godkänd förteckning, som tagits fram på grundval av en bedömning under valideringen av slussningsprocessen, ska slussas till klass A- eller B-områden via en sluss eller en genomräkningsenhet. Alla artiklar som inte godkänts men som måste slussas ska godkännas i förväg och vara ett undantag.
- III.2.3 Material eller utrustning som förflyttas från ett område av lägre klass eller från ett oklassificerat område till ett rent område av högre klass ska genomgå rengöring och desinficering i proportion till riskerna. Utrustning och material (avsedda för användning i ett klass A-område) ska skyddas när de förflyttas genom ett klass B-område. Lämpliga riskbedömningsåtgärder och riskreducerande åtgärder ska tillämpas och dokumenteras, inklusive ett särskilt desinfektions- och övervakningsprogram som godkänts av den avdelning som ansvarar för kvalitetssäkring.
- III.2.4 Slussar ska utformas och användas för fysisk separation och för att minimera mikrobiell och partikulär kontaminering i de olika områdena och ska användas vid förflyttning av material och personal mellan olika klasser. När så är möjligt ska slussar som används för förflyttning av personal vara åtskilda från dem som används för förflyttning av material. Om detta inte är möjligt ska tidsbaserad separation av förflyttning (personal/material) övervägas. Slussar ska på ett effektivt sätt spolas med filterad luft för att säkerställa att renrummets renhetsklass bibehålls. Slussens sista del ska i vila ha samma renhetsgrad (levande partiklar och totalnivå partiklar) som det renrum som det leder till. Helst ska det finnas separata omklädningsrum för att komma in i och lämna klass B-området. Om detta inte är möjligt ska tidsbaserad separation av aktiviteter (införsel/utförsel) övervägas. Om risken för kontaminering är hög ska det finnas separata omklädningsrum för att komma in i och lämna produktionsområdet.
- III.2.5 Följande aspekter ska beaktas vid utformningen av slussar:
- Slussar för personal<sup>(3)</sup>: I allmänhet ska det finnas handfat endast i den första delen av omklädningsrummet och sådana får inte finnas i omklädningsrum i direkt anslutning till ett klass B-område.
  - Slussar för material<sup>(4)</sup>: Slussar och genomräkningsenheter ska vara utformade för att skydda en miljö med högre renhetsgrad, till exempel genom effektiv spolning med tilluft som genomgått aktiv filtrering.
- När det gäller genomräkningsenheter och slussar (för material och personal) får in- och utgångarna inte öppnas samtidigt. För slussar som leder till klass A- och klass B-områden ska ett interlocksystem användas. För slussar som leder till klass C- och klass D-områden ska det finnas åtminstone ett visuellt och/eller akustiskt varningssystem. Om det krävs för att hålla området avskilt ska det finnas en tidsfördröjning mellan det att dörrar med interlocksystem stängs och öppnas.

<sup>(3)</sup> I denna bilaga avses med *sluss för personal* ett område med ökande renhetsgrad som används för personalens tillträde (t.ex. från ett klass D-område till ett klass C-område eller från ett klass C-område till ett klass B-område).

<sup>(4)</sup> I denna bilaga avses med *sluss för material* ett område som används för slussning av material och utrustning.

### III.3 Barriärteknik

III.3.1 Isolatorer och RABS och tillhörande processer ska vara utformade så att de skyddar genom att klass A-miljön separeras från miljön i det omgivande rummet. De faror som uppstår vid införsel eller avlägsnande av artiklar under tillverkningsprocessen ska minimeras genom tillämpning av lämplig teknik eller validerade system.

III.3.2 Utformningen av den teknik och de processer som används ska säkerställa att lämpliga förhållanden upprätthålls i den kritiska zonen för att skydda den exponerade produkten under förfarandena.

a) Krav för isolatorer:

- Utformningen av öppna isolatorer ska säkerställa förhållanden av klass A med *first air*-skydd i den kritiska zonen och enkelriktat luftflöde som strömmar över och bort från de exponerade produkterna under tillverkningsprocessen.
- Utformningen av stängda isolatorer ska säkerställa förhållanden av klass A med lämpligt skydd för de exponerade produkterna under tillverkningsprocessen. Luftflödet behöver inte vara helt enkelriktat i stängda isolatorer där enkla förfaranden utförs. Ett turbulent luftflöde (?) får dock inte öka risken för kontaminering av den exponerade produkten. När tillverkningslinjer finns i stängda isolatorer ska förhållanden av klass A säkerställas med *first air*-skydd i den kritiska zonen och med enkelriktat luftflöde som strömmar över och bort från de exponerade produkterna under tillverkningsprocessen.
- Isolatorer med undertryck ska endast användas när det anses vara nödvändigt att innesluta produkten (t.ex. radiofarmaka) och specialiserade riskkontrollåtgärder ska vidtas för att säkerställa att den kritiska zonen inte äventyras.

b) Krav för RABS: Utformningen av RABS ska säkerställa förhållanden av klass A med enkelriktat luftflöde och *first air*-skydd i den kritiska zonen. Det ska upprätthållas ett luftflöde med övertryck från den kritiska zonen till bakgrundsmiljön.

III.3.3 Bakgrundsmiljön för isolatorer eller RABS ska säkerställa att risken för överföring av kontaminanter minimeras.

a) Krav för isolatorer:

- Den klassificering av bakgrunden som tillämpas ska grundas på en riskbedömning och motiveras som en del av kontaminationskontrollstrategin. Bakgrundsmiljön för öppna isolatorer ska i allmänhet motsvara minst klass C, medan bakgrunden för stängda isolatorer ska motsvara minst klass D.
- Viktiga överväganden vid riskbedömningen för kontaminationskontrollstrategin av en isolator omfattar programmet för biodekontaminering, omfattningen av automatisering, effekterna av ingrepp som eventuellt kan äventyra *first air*-skyddet av kritiska processpunkter, effekterna av en eventuell förlust av barriärens/handskens integritet, använda metoder för slussning och aktiviteter såsom uppmontering eller underhåll som kan kräva att dörrarna öppnas före den slutliga biodekontamineringen av isolatorn. Om ytterligare processrisker identifieras ska en högre klass på bakgrunden tillämpas, såvida det inte på lämpligt sätt motiveras i kontaminationskontrollstrategin.
- Studier av luftflödesmönster ska utföras vid interfacen (öppningar eller gränssytor) för öppna isolatorer för att påvisa frånvaron av luftinträngning.

(?) I denna bilaga avses med *turbulent luftflöde* ett luftflöde som inte är enkelriktat. Turbulenta luftflöden i renrum ska spola renrummet via ett blandat flöde och säkerställa att en godtagbar luftkvalitet upprätthålls.

- b) Krav för RABS: Bakgrundsmiljön för RABS som används för aseptisk bearbetning ska motsvara minst klass B och studier av luftflödesmönster ska utföras för att påvisa frånvaron av luftinträngning under ingrepp, inklusive dörroppningar i tillämpliga fall.

III.3.4 De material som används för handsksystem (för både isolatorer och RABS) ska ha lämplig mekanisk och kemisk motståndskraft. Frekvensen för handskutbyte ska fastställas som en del av kontaminationskontrollstrategin.

- a) Krav för isolatorer:

- Läckagetest av handsksystemet ska utföras med hjälp av en lämplig metod med beaktande av den avsedda användningen och de risker som är förknippade med detta. Testningen ska utföras med bestämda intervall. I allmänhet ska integritetstest av handsken utföras åtminstone i början och slutet av varje sats eller kampanj. Ytterligare integritetstester av handsken kan vara nödvändiga beroende på kampanjens längd.

Övervakning av handskens integritet ska omfatta en visuell kontroll vid varje användning och efter varje arbetsuppgift som kan påverka systemets integritet.

För manuell aseptisk bearbetning (dvs. operatören blandar, fyller, placerar och/eller försluter en öppen behållare med steril produkt manuellt) när en enda enhet eller en liten sats tillverkas, kan frekvensen för integritetsverifiering grundas på andra kriterier, såsom början och slutet av varje tillverkningsstillfälle.

- Läckagetest/Integritetstest av isolatorsystemet ska utföras med bestämda intervall.

- b) Krav för RABS: De handskar som används i klass A-områden ska steriliseras före installation och steriliseras eller effektivt biodekontamineras med en validerad metod före varje tillverkningskampanj. Om det under drift sker en exponering för bakgrundsmiljön ska desinficering utföras med en godkänd metod efter varje exponering. Handskar ska undersökas visuellt vid varje användning, och integritetstest ska utföras med jämna intervall.

III.3.5 Metoder för dekontaminering (rengöring och biodekontaminering och i tillämpliga fall inaktivering med avseende på biologiska material) ska dokumenteras på vederbörligt sätt. Det är nödvändigt med rengöring före biodekontamineringssteget eftersom eventuella kvarvarande rester kan hämma dekontamineringsprocessens effektivitet. Det ska visas att de medel för rengöring och biodekontaminering som används inte inverkar negativt på den produkt som tillverkas i RABS eller isolatorn.

- a) Krav för isolatorer: Processen för biodekontaminering av insidan ska vara automatiserad, validerad och kontrollerad inom fastställda cykelparametrar och ska omfatta ett spordödande medel i lämplig form (t.ex. gasformigt eller förångat). Handskar ska vara utslätade på lämpligt sätt med åtskilda fingrar för att säkerställa kontakt med medlet. De metoder som används (rengöring och spordödande dekontaminering) ska göra isolatorns inre ytor och kritiska zon fria från levande mikroorganismer.
- b) Krav för RABS: Spordödande desinficering ska omfatta rutinmässig applicering av ett spordödande medel med en metod som har validerats och som har visats täcka alla de inre ytorna, och säkerställa en lämplig miljö för aseptisk bearbetning.

### III.4 Kvalificering av renrum och renluftsutrustning

III.4.1 Renrum och renluftsutrustning, såsom enheter med enkelriktat luftflöde<sup>(8)</sup> (UDAF-enheter), RABS och isolatorer, som används vid tillverkning av sterila produkter/aseptisk tillverkning, ska vara kvalificerade i enlighet med de nödvändiga kraven för omgivningen. Varje tillverkningsprocess kräver en lämplig renhetsnivå på omgivningen vid aktivitet för att minimera risken för kontaminering av den produkt eller de material som hanteras. Lämpliga renhetsnivåer ska även upprätthållas i vila och i aktivitet.

III.4.2 Renrum och renluftsutrustning ska kvalificeras i enlighet med bilaga V. Vid kvalificering av renrum och renluftsutrustning bedöms i vilken grad ett klassificerat renrum eller en klassificerad renluftsutrustning efterlever de relevanta kraven, med beaktande av den avsedda användningen<sup>(9)</sup>. Följande ingår i kvalificeringskraven (när det är relevant för installationens utformning/drift):

- Läckagetest och integritetstest av det installerade filtersystemet.
- Kontroll av luftflöde – volym och hastighet.
- Kontroll av lufttrycksdifferens.
- Kontroll och visualisering av luftflödets riktning.
- Mikrobiell kontaminering av luft och ytor.
- Kontroll av temperaturmätning.
- Kontroll av relativ luftfuktighet.
- Kontroll av utbytet.
- Läckagetest av inneslutningen.

III.4.3 Klassificering av renrum ingår i kvalificeringen av renrum. Vid klassificeringen av renrum bedöms luftens renhetsnivå genom att totalkoncentrationen partiklar mäts. Klassificeringen ska planeras och utföras så att processen eller produktkvaliteten inte påverkas. Till exempel ska en initial klassificering utföras under simulerad aktivitet och en reklassificering under simulerade aktivitet eller under aseptisk processimulering.

III.4.4 För klassificering av renrum ska den totala mängden partiklar som är minst 0,5 och minst 5 µm mätas. Denna mätning ska utföras både i vila och i simulerad aktivitet i enlighet med de gränsvärden som anges i tabell 1.

- *I vila* innebär att alla mediasystem är installerade, inklusive eventuella fungerande system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering, och den huvudsakliga tillverkningsutrustningen är installerad enligt specifikation men är inte i drift och ingen personal är närvarande i rummet.
- Gränsvärdena för totalnivå partiklar i vila enligt tabell 1 ska uppnås efter en uppreningstid, efter avslutad aktivitet, linjerensning och rengöringsaktiviteter. Uppreningstiden (riktvärde under 20 minuter) ska fastställas vid kvalificeringen av rummen, dokumenteras och följas vid förfaranden för att återställa kvalificerad renhet om denna störs under drift.

<sup>(8)</sup> I denna bilaga avses med *enhet med enkelriktat luftflöde* (UDAF-enhet) en enhet som har ett filtrerat enkelriktat luftflöde. Begreppet är utbytbart med *enhet med laminärt luftflöde*.

<sup>(9)</sup> Det noteras att kvalificeringen av renrum är en annan process än miljöprovtagning.

- I aktivitet innebär att renrummet är installerat, systemet för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering är fullt funktionsdugligt, utrustningen är installerad och fungerar enligt tillverkarens fastställda driftsätt samt att det högsta antalet personer är närvarande och utför eller simulerar rutinarbete.

Tabell 1

**Högsta tillåtna totalkoncentration partiklar för klassificering**

| Klass | Gränsvärde för totalnivå partiklar $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                 | Gränsvärde för totalnivå partiklar $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                 |
|-------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|       | i vila                                                               | i aktivitet                     | i vila                                                             | i aktivitet                     |
| A     | 3 520                                                                | 3 520                           | Ej specificerat <sup>(1)</sup>                                     | Ej specificerat <sup>(1)</sup>  |
| B     | 3 520                                                                | 352 000                         | Ej specificerat <sup>(1)</sup>                                     | 2 930                           |
| C     | 352 000                                                              | 3 520 000                       | 2 930                                                              | 29 300                          |
| D     | 3 520 000                                                            | Ej fördefinierat <sup>(2)</sup> | 29 300                                                             | Ej fördefinierat <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> Klassificering som omfattar  $5 \mu\text{m}$ -partiklar kan i tillämpliga fall övervägas i enlighet med kontaminationskontrollstrategin eller historiska trender.

<sup>(2)</sup> För klass D är gränsvärden i aktivitet inte fördefinierade. Tillverkaren ska i tillämpliga fall fastställa relevanta gränsvärden i aktivitet på grundval av en riskbedömning och rutindata.

III.4.5 För klassificering av renrum ska del 1 i ISO 14 644 följas vad gäller minsta antalet provtagningsplatser och deras placering. När det gäller området för aseptisk bearbetning och bakgrundsmiljön (klass A- respektive klass B-områden) ska ytterligare provtagningsplatser övervägas när så är lämpligt med beaktande av riskerna, och alla kritiska tillverkningsområden, såsom fyllningszon och matarskålar för förslutningsmaterial, ska utvärderas. Platser för kritisk tillverkning ska fastställas på grundval av en dokumenterad riskbedömning och kunskap om den process och de förfaranden som ska utföras i området.

III.4.6 Hastigheten på tilluften i ett system med enkelriktat luftflöde ska tydligt motiveras i kvalificeringsprotokollet, inklusive platsen för mätning av lufthastighet. Lufthastigheten ska utformas, mätas och bibehållas för att säkerställa att ett lämpligt enkelriktat luftflöde skyddar produkten och öppna komponenter i arbetspositionen (t.ex. vid högriskförfaranden där produkten och/eller komponenterna är exponerade). System med enkelriktat luftflöde ska ha en homogen lufthastighet på 0,36–0,54 m/s (riktvärde) i arbetspositionen, om inte annat är vetenskapligt motiverat i kontaminationskontrollstrategin. Visualiseringsstudier av luftflödet ska korrelera med mätningen av lufthastigheten.

III.4.7 Renrummets mikrobiella kontamineringsnivå ska fastställas som en del av kvalificeringen av renrummet. Antalet provtagningsplatser ska grundas på en dokumenterad riskbedömning och resultaten från rumsklassificeringen, visualiseringsstudierna av luft samt kunskapen om den process och de förfaranden som ska utföras i området. Gränsvärdena för mikrobiell kontaminering under kvalificering anges för varje klass i tabell 2. Kvalificeringen ska omfatta både i vila och i aktivitet.

Tabell 2

**Högsta tillåtna mikrobiella kontamineringsnivå under kvalificering**

| Klass | Luftprov CFU <sup>(1)</sup> /m <sup>3</sup> | Sedimentationsplattor (diameter 90 mm) CFU/4 timmar <sup>(2)</sup> | Kontaktplattor (diameter 55 mm) CFU/platta |
|-------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| A     | Ingen tillväxt                              |                                                                    |                                            |
| B     | 10                                          | 5                                                                  | 5                                          |
| C     | 100                                         | 50                                                                 | 25                                         |
| D     | 200                                         | 100                                                                | 50                                         |

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med *kolonibildande enhet* eller CFU en enda påvisbar koloni som härrör från en eller flera mikroorganismer. Kolonibildande enheter uttrycks vanligtvis som CFU/ml för flytande prover, CFU/m<sup>3</sup> för luftprover och CFU/prov för prover som samlas på fast medium, såsom sedimentations- eller kontaktplattor.

<sup>(2)</sup> Sedimentationsplattor ska exponeras under hela förfarandet och vid behov bytas ut efter högst 4 timmar. Exponeringstiden ska grundas på utbytesstudier och de odlingsmedier som används får inte torka ut.

Anmärkning 1: Alla metoder som anges i tabellen för en viss klass ska användas vid kvalificeringen av ett område av den specifika klassen. Om en av metoderna i tabellen inte används eller om alternativa metoder används, ska detta motiveras på lämpligt sätt.

Anmärkning 2: Gränsvärden anges som CFU i hela dokumentet. Om en annan eller ny teknik används som inte anger resultat som CFU ska tillverkaren vetenskapligt motivera de använda gränsvärdena och om möjligt korrelera dem till CFU.

Anmärkning 3: För kvalificering av personalens påklädning av renrumskläder (klädkvalificering) ska de gränsvärden som anges för kontaktplattor och handskavtryck i tabell 6 gälla.

Anmärkning 4: Provtagningsmetoderna får inte utgöra någon risk för kontaminering av tillverkningsprocesserna.

III.4.8 Rekvalificeringen av renrum och renluftsutrustning ska utföras regelbundet enligt fastställda förfaranden. Rekvalificeringen ska omfatta minst följande:

- Klassificering av renrum (totalkoncentration partiklar).
- Integritetstest av slutfilter.
- Mätning av luftflödesvolym.
- Verifiering av lufttrycksdifferens mellan rummen.
- Kontroll av lufthastighet: denna kontroll krävs för fyllningszoner med enkelriktat luftflöde (t.ex. fyllning av slutsteriliserade produkter eller bakgrund för klass A och RABS). När det gäller klass B-, klass C- och klass D-områden ska kontrollen av lufthastighet grundas på en riskbedömning som ska dokumenteras som en del av kontaminationskontrollstrategin. För klasser som inte har ett enkelriktat luftflöde ska kontrollen av lufthastighet ersättas av en mätning av utbyteskontrollen.

III.4.9 Det längsta intervallet för rekvalificering av klass A- och klass B-områden är sex månader, medan det längsta intervallet för rekvalificering av klass C- och klass D-områden är tolv månader.

Dessutom ska lämplig rekvalificering som omfattar åtminstone ovannämnda kontroller också utföras efter det att en korrigerande åtgärd har vidtagits för att åtgärda bristande efterlevnad vad gäller utrustning eller lokaler eller, i tillämpliga fall, efter förändringar vad gäller utrustning, lokaler eller processer. Exempel på förändringar som kräver rekvalificering är en störning av luftflödet som påverkar installationens funktion, en ändring av renrummets utformning eller av driftinställningarna för systemet för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering, eller underhåll som påverkar installationens funktion (t.ex. byte av slutfilter).

### III.5 Desinficering

III.5.1 Särskild uppmärksamhet ska ägnas desinficeringen av renrum. Renrum ska rengöras och desinficeras noggrant i enlighet med ett skriftligt program. Mer än en typ av desinfektionsmedel ska användas för att säkerställa att när de har olika verkningsätt så är deras kombinerade användning effektiv mot bakterier och svampar. Desinficering ska omfatta regelbunden användning av spordödande medel. Det ska regelbundet genomföras övervakning för att bedöma desinfektionsprogrammets effektivitet och för att upptäcka förändringar vad gäller typer av mikroflora (t.ex. organismer som är resistent mot det desinfektionssystem som för närvarande används).

För att desinficeringen ska vara effektiv är det nödvändigt med en tidigare rengöring för att åtgärda ytkontaminering. I vissa fall ska dessutom en rengöringsprocess genomföras för att effektivt avlägsna rester av desinfektionsmedel.

III.5.2 Desinfektionsprocessen ska vara validerad. Valideringsstudier ska visa att desinfektionsmedlen är lämpliga och effektiva när det gäller det specifika sätt på vilket de används och typen av ytmaterial, eller representativt material om det är motiverat, och ska bekräfta beredda lösningars hållbarhetstid.

III.5.3 Desinfektionsmedel och rengöringsmedel som används i klass A- och klass B-områden ska vara sterila innan de används. Desinfektionsmedel som används i klass C och klass D kan också behöva vara sterila om detta är lämpligt enligt kontaminationskontrollstrategin. Om desinfektionsmedel och rengöringsmedel späds ut/bereds av en tillverkare av sterila produkter ska detta göras på ett sätt som förhindrar kontaminering och eventuell mikrobiell kontaminering ska övervakas. Utspädningar ska förvaras i tidigare rengjorda (och i tillämpliga fall steriliserade) behållare och ska endast lagras under den relevanta fastställda perioden. Om desinfektionsmedel och rengöringsmedel levereras färdigberedda får resultat från analysintyg eller överensstämmelseintyg godtas under förutsättning att leverantören har kvalificerats på lämpligt sätt.

III.5.4 Om gasning eller desinficering med ånga (t.ex. förångad väteperoxid) används i renrum och för tillhörande ytor ska gasningsmedlets och det använda dispersionssystemets effektivitet förstås och vara validerat.

## AVSNITT IV

### UTRUSTNING

IV.1 Det ska finnas en skriftlig, detaljerad beskrivning av utrustningen (inklusive diagram över processer och instrument, beroende på vad som är lämpligt). Detta ska utgöra en del av det initiala kvalificeringspaketet och ska hållas uppdaterat.

IV.2 Krav avseende övervakning av utrustning ska fastställas som en del av kvalificeringen. Larmhändelser för processer och utrustning ska uppmärksammas och utvärderas med avseende på trender. Hur ofta larm bedöms ska grundas på hur kritiska de är (kritiska larm ska omedelbart kontrolleras).

IV.3 Utrustning, tillbehör och anordningar ska i möjligaste mån utformas och installeras så att drift, underhåll och reparationer kan utföras utanför renrummet. Om underhåll måste utföras i renrummet och de erforderade standarderna avseende renhet och/eller aseptik inte kan upprätthållas, ska försiktighetsåtgärder övervägas, t.ex. att begränsa tillträdet till arbetsområdet till specifik personal eller att ta fram klart definierade arbetsprotokoll och underhållsförfaranden. Ytterligare rengöring, desinficering och miljöprovtagning ska också övervägas. Om det krävs sterilisering av utrustning ska den om möjligt utföras efter fullständig återmontering.

IV.4 Rengöringsprocessen ska vara validerad och kunna avlägsna restprodukter och andra rester som kan påverka det använda desinfektionsmedlets effektivitet negativt och kunna minimera den kemiska, mikrobiella och partikulära kontamineringen av produkten under processen och före desinficeringen.

- IV.5 För aseptisk bearbetning ska de direkt och indirekt produktberörande delarna steriliseras. Vid uppfyllandet av detta krav avses med *direkt produktberörande delar* de delar av utrustningen som produkten passerar genom, t.ex. nålar eller pump för fyllning, medan *indirekt produktberörande delar* avser de delar av utrustningen som inte kommer i kontakt med produkten men som kan komma i kontakt med andra steriliserade ytor som är kritiska för produktens totala sterilitet (t.ex. steriliserade artiklar som proppskålar, andra formatdelar och steriliserade komponenter).
- IV.6 All utrustning såsom steriliseringsutrustning, ventilationssystem (inklusive luftfiltrering) och vattensystem ska vara föremål för kvalificering, övervakning och planerat underhåll. Efter underhåll ska utrustningen godkännas för användning.
- IV.7 Om det utförs oplanerat underhåll av utrustning som är kritisk för produktens sterilitet, ska det göras en bedömning av den potentiella effekten på produktens sterilitet och bedömningen ska dokumenteras.
- IV.8 Ett transportband får inte passera genom en skiljevägg mellan ett klass A- eller klass B-område och ett tillverkningsområde med lägre luftrenhet, såvida inte själva bandet steriliseras kontinuerligt (t.ex. i en steriliseringstunnel).
- IV.9 Partikelräknare, inklusive provtagningsrör, ska vara kvalificerade. Tillverkarens rekommenderade specifikationer ska beaktas när det gäller rörets diameter och böjningsradier. Rörets längd får normalt inte vara längre än 1 m, om det inte är motiverat, och antalet böjar ska minimeras. Bärbara partikelräknare med ett kort provtagningsrör ska användas vid klassificering. Isokinetiska provtagningssonder<sup>(10)</sup> ska användas i system med enkelriktat luftflöde. De ska vara lämpligt riktade och placerade så nära den kritiska platsen som möjligt för att säkerställa att proverna är representativa.

## AVSNITT V

### MEDIASYSTEM

- V.1 **Allmänna krav**
- V.1.1 Typen och omfattningen av de kontroller som tillämpas på mediasystem ska stå i proportion till den risk för produktens kvalitet som är förknippad med mediasystemet. Mediasystemens inverkan på produktens kvalitet ska fastställas genom en riskbedömning och dokumenteras som en del av kontaminationskontrollstrategin.
- Följande mediasystem kan i allmänhet anses vara förknippade med en högre risk:
- System för media som är i direkt kontakt med produkten, t.ex. vatten för tvätt och sköljning, gaser och ånga för sterilisering.
  - Kontaktmaterial som i slutändan kommer att bli en del av produkten.
  - Ytor som kommer i kontakt med produkten.
  - Mediasystem som på annat sätt direkt påverkar produkten.
- V.1.2 Mediasystem ska utformas, installeras, kvalificeras, drivas, underhållas och övervakas på ett sätt som säkerställer att mediasystemet fungerar som förväntat.
- V.1.3 Resultaten vad gäller kritiska parametrar och kritiska kvalitetsegenskaper för mediasystem med hög risk ska regelbundet analyseras med avseende på trender för att säkerställa att systemets kapacitet förblir lämplig.

<sup>(10)</sup> I denna bilaga avses med *isokinetisk provtagningssond* en provtagningssond som utformats för att störa luften så lite som möjligt så att munstycket fångar upp samma partiklar som annars skulle ha passerat området om munstycket inte hade varit där (dvs. provtagningsförhållanden där medelhastigheten hos den luft som kommer in i provtagningssondens munstycke är nästan densamma ( $\pm 20\%$ ) som medelhastigheten hos luftflödet på den platsen).

- V.1.4 Dokumentation om mediasystemets installation ska bevaras under hela dess livscykel, inklusive ritningar och schematiska diagram, konstruktionsmaterial och systemspecifikationer. Viktig information som ska bevaras är bland annat
- flödesriktning i rörledningar, lutningar, diameter och längd,
  - uppgifter om tankar och kärl,
  - ventiler, filter, avlopp samt platser för provtagning och användning.
- V.1.5 Rör, kanaler och andra mediasystem får inte finnas i renrum. Om de är oundvikliga ska de installeras så att de inte skapar fördjupningar, ej förslutna öppningar eller ytor som är svåra att rengöra. Dessutom ska installationen göra det möjligt att rengöra och desinficera rörens utsida.
- V.2 **Vattensystem** <sup>(1)</sup>
- V.2.1 Vattenreningsverk och distributionssystem ska utformas, konstrueras, installeras, tas i drift, kvalificeras, övervakas och underhållas för att förhindra mikrobiologisk kontaminering och säkerställa en tillförlitlig vattenkälla av lämplig kvalitet. Åtgärder ska särskilt vidtas för att minimera risken för förekomst av partiklar, mikrobiell kontaminering/tillväxt och av endotoxiner/pyrogener (t.ex. rörledningars lutning för att åstadkomma fullständig dränering och undvika blindgångar <sup>(2)</sup>). Om filter ingår i systemet ska särskild uppmärksamhet ägnas åt övervakningen och underhållet av dem.
- V.2.2 Vattensystem ska vara kvalificerade och validerade så att lämpliga nivåer av fysisk, kemisk och mikrobiell kontroll upprätthålls, med beaktande av effekterna av säsongsvariationer.
- V.2.3 I vattendistributionssystem ska vattenflödet genom rören vara turbulent för att minimera risken för mikrobiell vidhäftning och efterföljande biofilmbildning. Flödeshastigheten ska fastställas under kvalificeringen och övervakas rutinmässigt.
- V.2.4 Vatten för injektion ska framställas av vatten som uppfyller de specifikationer som fastställts under kvalificeringsprocessen och det ska lagras och distribueras på ett sätt som minimerar risken för mikrobiell tillväxt (t.ex. genom konstant cirkulation vid en temperatur över 70 °C). Dessutom ska vatten för injektion framställas genom destillation eller genom en reningsprocess som motsvarar destillation, t.ex. omvänd osmos tillsammans med annan lämplig teknik såsom elektrodejonisering (EDI), ultrafiltrering eller nanofiltrering.
- V.2.5 Om behållare för vatten för injektion är utrustade med hydrofoba bakterieretentiva andningsfilter får filtren inte vara en föroreningskälla och filtrets integritet ska kontrolleras före installationen och efter användning. Det ska finnas kontroller för att förhindra kondensationsbildning på filtret (t.ex. genom uppvärmning).
- V.2.6 För att minimera risken för biofilmbildning ska vattensystem genomgå sterilisering, desinficering eller regenerering enligt en på förhand fastställd tidsplan och även som en korrigerande åtgärd till följd av resultat som inte överensstämmer med gränsvärden eller specifikationer. När kemikalier används för att desinficera ett vattensystem ska det följas av ett validerat sköljnings-/spolningsförfarande. Dessutom ska vatten analyseras efter desinficering/regenerering. Kemiska analysresultat ska kontrolleras innan vattensystemet åter tas i bruk och det ska verifieras att mikrobiologiska resultat/endotoxinresultat överensstämmer med specifikationen innan satser som tillverkas med vatten från systemet övervägs för certifiering/frisläppning.

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med *vattensystem* ett system för produktion, lagring och distribution av vatten, som vanligtvis uppfyller en viss farmakopékvalitet (t.ex. renat vatten och vatten för injektion).

<sup>(2)</sup> I denna bilaga avses med *blindgång* (*dead leg*) en del av ett rör utan cirkulation (där vätska kan bli stående) som är längre än tre gånger den inre rördiametern.

- V.2.7 Regelbunden och fortlöpande kemisk och mikrobiell övervakning av vattensystem ska utföras för att säkerställa att vattnet fortsätter att uppfylla kraven enligt den relevanta farmakopén. Beredskapsnivåer ska fastställas på grundval av uppgifter från den initiala kvalificeringen och därefter regelbundet omprövas på grundval av uppgifter som erhållits under efterföljande rekvalificeringar, rutinövervakning och undersökningar. Löpande övervakningsdata ska granskas för att identifiera eventuella negativa trender i systemets prestanda. Provtagningsprogram ska grundas på uppgifter från kvalificeringen och ska beakta de potentiellt värsta tänkbara provtagningsplatserna för att säkerställa att minst ett representativt prov av det vatten som används för tillverkningsprocesser tas varje dag, och alla andra ytterligare krav som kan vara nödvändiga i enlighet med kontaminationskontrollstrategin. För att säkerställa att representativa vattenprover regelbundet erhålls för analys ska provtagningsprogram med ett visst intervall omfatta alla utlopp och platser för användning.
- V.2.8 Avvikelser med avseende på beredskapsnivån ska dokumenteras och kontrolleras och inbegripa en undersökning för att fastställa om avvikelserna är en enskild (isolerad) händelse eller om resultaten tyder på en negativ trend eller en försämring av systemet. Varje avvikelse från åtgärdsgränsen ska undersökas för att fastställa trolig grundorsak och eventuell inverkan på produktkvaliteten och tillverkningsprocesserna.
- V.2.9 System för vatten för injektion ska omfatta system för kontinuerlig övervakning såsom totalt organiskt kol (TOC) och konduktivitet, eftersom dessa kan ge en bättre indikation på systemets övergripande prestanda än stickprov. Sensorns placering ska grundas på risk.
- V.2.10 Vatten som används i produktionen ska överensstämma med den relevanta monografin i den relevanta farmakopén.
- V.3 **Ånga för användning som direkt steriliseringsmedel**
- V.3.1 Matarvatten till en ren ånggenerator (ren ånga) ska renas på lämpligt sätt. Rena ånggeneratorer ska vara utformade och kvalificerade samt användas på ett sätt som säkerställer att kvaliteten på den ånga som produceras överensstämmer med de fastställda kemiska nivåerna och endotoxinnivåerna.
- V.3.2 Ånga som används som direkt steriliseringsmedel ska vara av lämplig kvalitet och får inte innehålla tillsatser i en halt som kan kontaminera produkten eller utrustningen. När det gäller generatorer som tillhandahåller ren ånga för direkt sterilisering av material eller ytor som kommer i kontakt med produkter (t.ex. porösa, hårda varor som autoklaveras) ska ångkondensatet uppfylla kraven i den relevanta monografin för vatten för injektion i den relevanta farmakopén (mikrobiell testning är inte obligatorisk för ångkondensat). Det ska också finnas en lämplig provtagningsplan för att säkerställa att representativ ren ånga regelbundet erhålls för analys. Andra aspekter av kvaliteten på den rena ånga som används för sterilisering ska regelbundet bedömas mot validerade parametrar, inklusive – om inte annat motiveras – icke-kondenserbara gaser, torrhetsvärde (torrhetsfraktion) och överhettningens värme.
- V.4 **Gaser och vakuumsystem**
- V.4.1 Gaser som kommer i direkt kontakt med produkten eller läkemedelsbehållarens ytor ska vara av lämplig kemisk, partikulär och mikrobiell kvalitet. Alla relevanta parametrar, inklusive olje- och vattenhalt, ska specificeras med beaktande av gasens användning och typ, gasproduktionssystemets utformning och, i tillämpliga fall, överensstämma med den aktuella monografin i den relevanta farmakopén eller kravet på produktkvalitet.

- V.4.2 Gaser som används i aseptisk bearbetning ska filtreras genom ett sterilfilter<sup>(13)</sup> (med en nominell porstorlek på högst 0,22 µm) vid platsen för användning. Om filtret används på satsbasis (t.ex. för filtrering av gas som används som skyddsgas över aseptiskt fyllda produkter) eller som andningsfilter för produktkärl ska resultaten av integritetstestet granskas som en del av förfarandet för certifiering/frisläppning av satsen. Alla överföringsrör eller slangar som finns efter det slutliga sterilfiltret ska vara steriliserade. När gaser används i processen ska mikrobiell övervakning av gasen regelbundet utföras vid platsen för användning.
- V.4.3 Om återflöde från vakuum- eller trycksystem utgör en potentiell risk för produkten ska åtgärder vidtas för att förhindra återflöde när vakuum- eller trycksystemet stängs av.
- V.5 **Värme- och kylsystem och hydrauliska system**
- V.5.1 Viktig utrustning som är kopplad till hydrauliska system och värme- och kylsystem ska om möjligt placeras utanför fyllningsrummet. Lämpliga kontroller ska genomföras för att förhindra spill eller korskontaminering med vätskor från systemen.
- V.5.2 Det ska finnas lämpliga system för att säkerställa att varje läckage från systemen som kan utgöra en risk för produkten upptäcks (t.ex. ett system för att indikera läckage).

## AVSNITT VI

### PERSONAL

- VI.1 Tillverkaren ska se till att det finns tillräckligt med personal med lämpliga kvalifikationer, utbildning och erfarenhet av tillverkning och testning av sterila produkter och alla specifika tillverkningstekniker som används vid anläggningens tillverkningsprocesser.
- VI.2 Endast det minsta antal anställda som krävs ska befinna sig i renrum. Det högsta antalet operatörer som får befinna sig i renrum ska fastställas och dokumenteras. Under verksamhet som initial kvalificering och aseptisk processimulering ska det högsta antalet operatörer som får befinna sig i renrummet vederbörligen beaktas så att sterilitetsgarantin inte äventyras.
- VI.3 All personal, inklusive personal som utför rengöring, underhåll och övervakning och personal som har tillträde till renrum, ska få regelbunden utbildning om aspekter som är relevanta för tillverkningen av sterila produkter/aseptisk tillverkning, inklusive om påklädning av renrumskläder, grundläggande utbildning om mikrobiologi och hygien, med särskilt fokus på renrum, kontaminationskontroll, aseptiska metoder och skydd av sterila produkter (för de operatörer som har tillträde till renrum av klass B och/eller utför ingrepp i klass A) samt de potentiella konsekvenserna för behandlade djur om produkten inte är steril/inte uppfyller de erforderliga kvalitetsspecifikationerna. Utbildningsnivån ska grundas på hur kritisk funktionen är och på det område där personalen arbetar.
- VI.4 Personal som har tillträde till klass A- och klass B-områden ska få utbildning om aseptisk påklädning och aseptiskt beteende. Innan personalen börjar jobba ska deras efterlevnad avseende förfaranden för aseptisk påklädning bekräftas genom en bedömning och efterlevnaden ska regelbundet omprövas (minst en gång per år). Bedömningen ska omfatta både visuell och mikrobiell bedömning genom att olika ställen kontrolleras, såsom behandskade fingrar, underarmar, bröstet och huva (munskydd/panna).

<sup>(13)</sup> I denna bilaga avses med *sterilfilter* ett filter som, när det har validerats på lämpligt sätt, kan avlägsna en definierad mikrobiell belastning från en vätska eller gas och producera ett sterilt utflöde. Sådana filter har vanligtvis en porstorlek på högst 0,22 µm.

- VI.5 Oövervakat tillträde till klass A- och klass B-områden där aseptisk verksamhet utförs eller kommer att utföras ska begränsas till personal med lämpliga kvalifikationer som har klarat bedömningen vad gäller påklädning av renrumskläder och som har deltagit i en lyckad aseptisk processimulering.

Okvalificerad personal får inte gå in i renrum av klass B eller klass A i aktivitet. Om det i undantagsfall är nödvändigt ska tillverkare fastställa skriftliga förfaranden som beskriver den process genom vilken okvalificerad personal får ges tillträde till klass B- och klass A-områden. En behörig person från tillverkaren ska ha tillsyn över den okvalificerade personalen under verksamheten och bedöma hur denna verksamhet påverkar områdets renhet. Dessa personers tillträde ska bedömas och dokumenteras.

- VI.6 Det ska finnas ett förfarande för att diskvalificera personal på grundval av en pågående bedömning och/eller en negativ trend som identifierats i kontrollprogrammet för personal och/eller efter deltagandet i en misslyckad aseptisk processimulering. När en operatör har diskvalificerats ska fortbildning och rekvalificering slutföras innan operatören återigen får delta i aseptiska förfaranden. För operatörer som har tillträde till renrum av klass B eller utför ingrepp i klass A rekommenderas att rekvalificeringen omfattar deltagande i en lyckad aseptisk processimulering.

- VI.7 Det är nödvändigt med höga standarder avseende personlig hygien och renhet. När ett hälsotillstånd som kan medföra en onödig mikrobiell fara anmäls av berörd personal eller på annat sätt blir uppenbart, ska tillträde till renrummet vara förbjudet. Hälsotillstånd och de åtgärder som ska vidtas med avseende på personal som kan medföra en onödig mikrobiell fara ska dokumenteras i relevanta förfaranden.

- VI.8 Personal som arbetar med hantering/bearbetning av humanbiologiskt material, material av animaliskt ursprung eller mikroorganismkulturer, utom sådana som används i den befintliga tillverkningsprocessen, eller med annan verksamhet som kan ha en negativ inverkan på kvaliteten (t.ex. mikrobiell kontaminering), får inte ha tillträde till rena områden om inte tydligt fastställda och effektiva förfaranden för dekontaminering och tillträde har följts och dokumenterats.

- VI.9 Armbandsur, kosmetika, smycken och andra personliga föremål såsom mobiltelefoner samt andra ej nödvändiga föremål ska inte tillåtas i rena områden. Elektroniska apparater som används i renrum, t.ex. mobiltelefoner och surfplattor, och som tillhandahålls av tillverkaren enbart för att användas i renrum, kan godtas om de är lämpligt utformade så att de kan rengöras och desinficeras i proportion till den klass där de används. Användning och desinficering av sådan utrustning ska ingå i kontaminationskontrollstrategin.

- VI.10 Påklädning av renrumskläder och handtvätt ska utföras i enlighet med skriftliga förfaranden som är utformade för att minimera kontaminering av renrumskläder och/eller överföring av kontaminanter till de rena områdena.

- VI.11 Kläderna och deras kvalitet ska lämpa sig för förfarandet och klassen på arbetsområdet. De ska användas på ett sådant sätt att produkten skyddas mot kontaminering. När den nödvändiga typen av kläder behöver skydda operatören mot produkten ska det också säkerställas att produktens skydd mot kontaminering inte äventyras.

Klädesplagg ska kontrolleras visuellt vad gäller renhet och integritet omedelbart före och efter påklädning av renrumskläder. Renrumsklädernas integritet ska också kontrolleras vid utträde. Innan steriliserade klädesplagg och ögonskydd används ska det kontrolleras att de har genomgått steriliseringsprocessen, att de är inom angiven ståtid och att förpackningens integritet inte har påverkats. Återanvändbara klädesplagg (inklusive ögonskydd) ska bytas ut om skador upptäcks, eller bytas ut med en fastställd frekvens som bestäms under kvalificeringsstudierna. Vid kvalificeringen av klädesplagg ska hänsyn tas till alla nödvändiga krav på tester av klädesplagg, inklusive skador på plagg som inte upptäcks enbart genom en visuell kontroll.

VI.12 Följande är en beskrivning av de kläder som normalt krävs för varje renhetsgrad:

a) Klass B (inklusive tillträde/ingrepp i klass A):

- Lämpliga klädesplagg som är avsedda att användas under en steriliserad dräkt ska redan bäras före påklädningen av renrumskläder.
- På lämpligt sätt steriliserade, puderfria gummi- eller plasthandskar ska användas när de steriliserade klädesplaggen tas på.
- Sterila huvudbonader ska innesluta allt hår (inklusive ansiktshår) och om en huvudbonad är åtskild från resten av renrumskläderna ska den stoppas in i halslinningen på den sterila dräkten.
- Sterila munskydd och sterila ögonskydd (t.ex. skyddsglasögon) ska användas för att täcka och innesluta all ansiktshud och förhindra att droppar och partiklar sprids.
- Lämpliga steriliserade skodon (t.ex. överdragsstövlar) ska användas.
- Byxben ska stoppas in i skodonen och armar ska stoppas in i ett andra par sterila handskar som bärs över de handskar som användes vid påklädningen av renrumskläder.
- Skyddskläderna ska minimera spridningen av fibrer eller partiklar och hålla kvar partiklar från kroppen. Vid kvalificeringen av klädesplagg ska det bedömas hur effektivt plagget är när det gäller att förhindra att partiklar sprids och att hålla kvar partiklar.
- Klädesplagg ska förpackas och vikas på ett sådant sätt att operatörer kan ta på sig renrumskläderna utan att komma i kontakt med plaggets utsida och utan att plagget vidrör golvet.

b) Klass C:

- Hår, skägg och mustascher ska vara täckta.
- En overall bestående av en eller två delar som är ihopdragen vid handlederna och har en hög hals samt på lämpligt sätt desinficerade skor eller överdragsskor ska användas. De ska minimera spridningen av fibrer och partiklar.
- Ytterligare renrumskläder, inklusive handskar och munskydd, kan krävas i klass C-områden vid utförande av verksamhet som innebär en risk för kontaminering.

c) Klass D:

- Hår, skägg och mustascher ska vara täckta.
- En allmän skyddsdräkt och på lämpligt sätt desinficerade skor eller överdragsskor ska användas.
- Det ska vidtas lämpliga åtgärder för att undvika att kontaminanter tränger in i det rena området från utsidan.
- Ytterligare renrumskläder, inklusive handskar och munskydd, kan krävas i klass D-områden vid utförande av verksamhet som innebär en risk för kontaminering.

VI.13 Påklädning av renrumskläder ska äga rum i omklädningsrum av lämplig renhetsgrad för att säkerställa att renrumsklädernas renhet bibehålls. Utomhuskläder inklusive strumpor (andra än personliga underkläder) får inte tas med in i omklädningsrum som leder direkt till klass B- och klass C-områden. Innan man går in i omklädningsrum för klass B och klass C ska man ta på sig en renrumsoverall bestående av en eller två delar, som helt täcker armarna och benen, och renrumsstrumpor som täcker fötterna. Renrumsoveraller och renrumsstrumpor får inte utgöra någon risk för kontaminering av omklädningsrummet eller processerna.

- VI.14 Alla operatörer som går in i klass B- eller klass A-områden ska varje gång de går in ta på sig rena, steriliserade skyddskläder (inklusive ögonskydd och munskydd) av lämplig storlek. Den längsta period under vilken de steriliserade skyddskläderna får användas innan de byts ut under ett skift ska fastställas som en del av kvalificeringen av klädesplagget.
- VI.15 Handskar ska desinficeras regelbundet under användningen. Klädesplagg och handskar ska omedelbart bytas om de skadas och utgör en risk för kontaminering av produkten.
- VI.16 Återanvändbara renrumskläder ska rengöras i tvättinrättningar som är adekvat åtskilt från produktionsverksamheten och som använder en kvalificerad process som säkerställer att kläderna inte skadas eller kontamineras av fibrer eller partiklar under upprepade tvättprocesser. De tvättinrättningar som används får inte medföra någon risk för kontaminering eller korskontaminering. Efter tvättning och före förpackning ska klädesplaggen kontrolleras visuellt för skador och synlig renhet. Processerna för hantering av klädesplagg ska fastställas som en del av programmet för kvalificering av klädesplagg och ska inbegripa ett maximalt antal tvätt- och steriliseringscykler.
- VI.17 Verksamhet i rena områden som inte är kritisk för produktionsprocesserna ska begränsas till ett minimum, särskilt när aseptisk verksamhet pågår. För att undvika alltför stor spridning av partiklar och organismer ska personalens förflyttning vara långsam, kontrollerad och metodisk. Operatörer som utför aseptisk verksamhet ska alltid följa aseptiska metoder för att förhindra förändringar i luftströmmar som kan föra in luft av lägre kvalitet till den kritiska zonen. Dessutom ska förflyttningar intill den kritiska zonen begränsas och man ska undvika blockering av det enkelriktade luftflödet (*first air*).

## AVSNITT VII

## PRODUKTION OCH SPECIFIK TEKNIK

VII.1 **Slutsteriliserade produkter** <sup>(14)</sup>

- VII.1.1 Beredning av komponenter och material ska utföras i ett renrum av minst klass D för att begränsa risken för mikrobiell, endotoxin/pyrogen och partikulär kontaminering, så att produkten är lämplig för sterilisering. Om det finns en hög eller ovanlig risk för mikrobiell kontaminering (t.ex. om produkten aktivt främjar mikrobiell tillväxt, produkten måste förvaras under långa perioder före fyllning eller produkten inte främst bearbetas i förslutna kärl) ska beredningen utföras i en omgivning av minst klass C. Beredning av salvor, krämer, suspensioner och emulsioner ska också utföras i en omgivning av minst klass C före slutsterilisering.

Genom undantag från den omgivning av klass C som anges ovan får i undantagsfall beredningen av produkter som ska genomgå slutsterilisering utföras i en omgivning av klass D, t.ex. om tillverkningsprocessen innebär att pulver/damm bildas och detta inte kan förhindras på ett rimligt sätt. När det gäller användningen av klass D i undantagsfall ska tillverkaren vara skyldig att göra en riskbedömning och vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att produktens kvalitet inte påverkas negativt. Detta ska dokumenteras som en del av kontaminationskontrollstrategin.

- VII.1.2 Läkemedelsbehållare och komponenter ska rengöras med validerade processer för att säkerställa en lämplig kontroll av kontamineringen med partiklar, endotoxiner/pyrogener och mikroorganismer (*bioburden*).

<sup>(14)</sup> I denna bilaga avses med *slutsterilisering* applicering av ett dödligt steriliseringsmedel eller dödliga steriliseringsförhållanden på en produkt i dess slutliga behållare för att uppnå en på förhand fastställd garanterad sterilitetsnivå på  $\leq 10^{-6}$  (dvs. att den teoretiska sannolikheten för att det finns en enda levande mikroorganism på eller i en steriliserad enhet är lika med eller mindre än  $1 \times 10^{-6}$ ).

- VII.1.3 Fyllning av produkter för slutsterilisering ska utföras i en omgivning av minst klass C. Om produkten löper en ovanlig risk för kontaminering från omgivningen (t.ex. fyllningen är långsam, behållarna har vid hals eller måste exponeras i mer än några sekunder innan de försluts) ska produkten fyllas i klass A med en bakgrund av minst klass C, såvida inte ytterligare åtgärder vidtas för att säkerställa att produktens kvalitet inte påverkas negativt, i vilket fall fyllningen ska utföras i en omgivning av minst klass D.
- VII.1.4 För att minska mängden mikroorganismer (*bioburden*) och partiklar före fyllning i den slutliga behållaren ska tillverkningen av bulklösningen om möjligt omfatta ett filtreringssteg med ett filter som fångar upp mikroorganismer och det ska fastställas en längsta tid mellan beredning och fyllning.
- VII.1.5 I tabell 3 ges exempel på förfaranden som ska utföras i de olika klasserna.

Tabell 3

**Exempel på förfaranden och klasser för slutsteriliserad beredning och tillverkning**

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klass A | Fyllning av produkter vid ovanlig/hög risk för mikrobiell kontaminering, såvida inte en lägre klass kan motiveras i enlighet med avsnitt VII.1.3.                                                                                                                                  |
| Klass C | Beredning av lösningar vid ovanlig/hög risk för mikrobiell kontaminering, såvida inte klass D kan motiveras i enlighet med avsnitt VII.1.1 andra stycket.<br><br>Fyllning av produkter (utom när klass A krävs), såvida inte klass D kan motiveras i enlighet med avsnitt VII.1.3. |
| Klass D | Beredning av lösningar och komponenter för efterföljande fyllning.                                                                                                                                                                                                                 |

**VII.2 Aseptisk beredning och bearbetning**

- VII.2.1 Aseptisk bearbetning ska dokumenteras som en del av kontaminationskontrollstrategin. I synnerhet ska de risker som är förknippade med den aseptiska bearbetningen och eventuella tillhörande krav identifieras och bedömas, och lämpliga kontroller ska identifieras, inbegripet acceptanskriterier för dessa kontroller, övervakningskrav och översynen av deras effektivitet. Metoder och förfaranden för att kontrollera dessa risker ska tydligt beskrivas och genomföras. Kvarstående risker som godtas ska dokumenteras formellt.
- VII.2.2 Försiktighetsåtgärder för att minimera mikrobiell, endotoxin/pyrogen och partikulär kontaminering på anläggningen ska beskrivas i kontaminationskontrollstrategin och tillämpas under förberedandet av den aseptiska miljön, under alla tillverkningssteg (inklusive stegen före och efter sterilisering av bulkprodukten) och tills produkten har förslutits i sin slutliga behållare. I renrum ska förekomsten av material som kan generera partiklar och fibrer minimeras.
- VII.2.3 När så är möjligt ska utrustning som RABS, isolatorer eller andra system användas för att minska behovet av kritiska ingrepp <sup>(15)</sup> i klass A och för att minimera risken för kontaminering. Robotteknik och processautomatisering kan också övervägas för att eliminera direkta kritiska ingrepp av människor (t.ex. torrsteriliseringstunnel, automatiserad laddning av frystork, sterilisering på plats [SIP]).
- VII.2.4 I tabell 4 ges exempel på förfaranden som ska utföras i omgivningar av olika klass.

<sup>(15)</sup> I denna bilaga avses med *kritiskt ingrepp* ett ingrepp i den kritiska zonen.

Tabell 4

**Exempel på förfaranden och klasser för aseptisk beredning och bearbetning**

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klass A | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Aseptisk uppmontering av fyllningsutrustning.</li> <li>— Kopplingar som görs under aseptiska förhållanden (där steriliserade produktberörande ytor exponeras) efter det slutliga sterilfiltret. Dessa kopplingar ska steriliseras med ånga på plats (SIP) när så är möjligt.</li> <li>— Aseptisk blandning.</li> <li>— Påfyllning av sterila bulkprodukter, behållare och förslutningar.</li> <li>— Avlägsnande och kylning av oskyddade (t.ex. utan förpackning) artiklar från steriliseringsutrustning.</li> <li>— Arrangering och överföring av sterila och oförpackade komponenter i läkemedelsbehållare i den aseptiska fyllningslinjen.</li> <li>— Aseptisk fyllning, förslutning av behållare såsom ampuller, förslutning av injektionsflaskor, slussning av öppna eller delvis förslutna injektionsflaskor.</li> <li>— Laddning av en frystork.</li> </ul> |
| Klass B | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Bakgrund för klass A (när inte en isolator används).</li> <li>— Överföring eller arrangering av utrustning, komponenter och tillbehör som ska föras in i klass A, samtidigt som de skyddas från den omgivande miljön.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Klass C | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Beredning av lösningar som ska filtreras, inklusive provtagning och dosering.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Klass D | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Rengöring av utrustning.</li> <li>— Hantering av komponenter, utrustning och tillbehör efter rengöring.</li> <li>— Uppmontering under HEPA-filtrerat luftflöde av rengjorda komponenter, utrustning och tillbehör före sterilisering.</li> <li>— Uppmontering av stängda och steriliserade engångssystem med inbyggda sterila kopplingsanordningar <sup>(1)</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med *inbyggd steril kopplingsanordning* en anordning som minskar risken för kontaminering under kopplingsprocessen. Förslutningen kan vara mekanisk eller fusionskoppling.

VII.2.5 För produkter där den slutliga formuleringen inte kan filtreras ska följande åtgärder anses vara lämpliga:

- All utrustning som kommer i kontakt med produkter och komponenter ska steriliseras före användning.
- Alla råmaterial eller intermediat ska vara steriliserade och tillsättas aseptiskt.
- Bulklösningar eller bulkintermediat ska vara steriliserade.

VII.2.6 Uppackning, uppmontering och förberedande av steriliserad utrustning samt steriliserade komponenter och tillbehör som är direkt eller indirekt produktberörande ska behandlas som aseptisk bearbetning och utföras i klass A med en klass B-bakgrund. Fyllningslinjens uppmontering och fyllning av produkten ska behandlas som aseptisk bearbetning och utföras i klass A med en klass B-bakgrund. Om en isolator används ska bakgrunden överensstämma med avsnitt III.3.3 i denna bilaga.

VII.2.7 Beredning och fyllning av produkter som salvor, krämer, suspensioner och emulsioner ska utföras i klass A med en klass B-bakgrund när produkten och komponenterna exponeras för omgivningen och produkten därefter inte filtreras (via ett sterilfilter) eller slutsteriliseras. Om en isolator eller RABS används ska bakgrunden överensstämma med avsnitt III.3.3 i denna bilaga.

- VII.2.8 Aseptiska kopplingar ska utföras i klass A med en klass B-bakgrund, såvida de inte därefter steriliseras på plats eller kopplingen görs med inbyggda sterila kopplingsanordningar som minimerar eventuell kontaminering från den omgivande miljön. Inbyggda sterila kopplingsanordningar ska vara utformade så att de minskar risken för kontaminering. Om en isolator används ska bakgrunden överensstämma med avsnitt III.3.3 i denna bilaga.

Aseptiska kopplingar ska bedömas på lämpligt sätt och deras effektivitet ska verifieras.

- VII.2.9 Aseptiska arbetsuppgifter (inklusive ej inbyggda sterila kopplingsanordningar) ska minimeras genom användning av tekniska konstruktionslösningar, t.ex. förmonterad och steriliserad utrustning. När så är möjligt ska produktberörande ledningar och utrustning förmonteras och steriliseras på plats.

- VII.2.10 En förteckning över tillåtna och kvalificerade ingrepp, både fastställda <sup>(16)</sup> och korrigerande, som får ske under produktionen ska upprättas. Typen av fastställda och korrigerande ingrepp och hur de ska utföras ska först utvärderas i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering och resultatet av aseptisk processimulering, och hållas uppdaterade.

Ingrepp ska utformas noggrant för att säkerställa att risken för kontaminering av omgivningen, processen och produkten minimeras på ett effektivt sätt, och ta hänsyn till eventuell påverkan på luftflöden, kritiska ytor <sup>(17)</sup> och produkter. Tekniska lösningar ska när så är möjligt användas för att minimera operatörers inverkan under ingreppet. Aseptiska metoder ska alltid användas, inklusive användning av sterila verktyg för arbetsuppgifter.

Ikke godkända/ikke-kvalificerade ingrepp får endast utföras under exceptionella omständigheter, med vederbörlig hänsyn till de risker som är förknippade med ingreppet och med kvalitetsenhetens godkännande. Dessutom ska uppgifter om det genomförda ingreppet dokumenteras, noggrant bedömas av kvalitetsavdelningen och vederbörligen beaktas vid satsfrisläppning.

- VII.2.11 Ingrepp och driftstopp ska dokumenteras i satsregistret. Varje linjestopp eller ingrepp ska dokumenteras tillräckligt i satsregistret med angivande av händelsens tidpunkt och varaktighet samt inblandade operatörer.

- VII.2.12 Varje steg av aseptisk beredning och bearbetning ska pågå så kort tid som möjligt och validerade maximala tider ska fastställas, inklusive följande:

- Ståtid mellan rengöring, torkning och sterilisering av utrustning, komponenter och behållare.
- Ståtid för steriliserad utrustning samt steriliserade komponenter och behållare före användning och under fyllning/uppmontering.
- Ståtid för en dekontaminerad omgivning, såsom RABS eller isolator före användning.
- Tid mellan det att en produkt börjar beredas och den steriliseras eller filtreras genom ett filter som fångar upp mikroorganismer (i förekommande fall) fram till slutet av den aseptiska fyllningsprocessen. En maximal tillåten tid ska fastställas för varje produkt med beaktande av produktens sammansättning och lagringsmetod.
- Ståtid för den steriliserade produkten före fyllning.
- Aseptisk bearbetningstid.
- Fyllningstid.

<sup>(16)</sup> I denna bilaga avses med *fastställda ingrepp* ingrepp som utgör en integrerad del av den aseptiska tillverkningen och som krävs antingen för uppmontering, rutinförfaranden eller övervakning (t.ex. aseptisk uppmontering, påfyllning av behållare, miljöprovtagning) och som föreskrivs i relevanta rutininstruktioner/arbetsinstruktioner.

<sup>(17)</sup> I denna bilaga avses med *kritisk yta* en yta som kan komma i direkt kontakt med eller på annat sätt direkt påverka steriliteten/frånvaron av kontaminering hos en produkt eller dess behållare eller förslutningar.

- VII.2.13 Aseptiska förfaranden (inklusive aseptisk processimulering) ska övervakas regelbundet av personal med särskild sakkunskap om aseptisk bearbetning för att verifiera att förfarandena utförs korrekt, inklusive operatörens beteende i renrum, och för att åtgärda eventuella olämpliga metoder.

### VII.3 **Sluttillverkning**

- VII.3.1 Öppna läkemedelsbehållare ska förvaras under förhållanden av klass A med lämplig bakgrund för den tekniken enligt avsnitt III.3.3. För injektionsflaskor som är delvis förslutna eller förfyllda sprutor gäller även de ytterligare överväganden som anges i avsnitt VII.7.6.

- VII.3.2 Slutliga behållare ska förslutas med lämpligt validerade metoder.

- VII.3.3 Om de slutliga behållarna försluts genom fusion, t.ex. *Blow-Fill-Seal*, *Form-Fill-Seal*, små och stora parenterala påsar eller ampuller av glas eller plast, ska de kritiska parametrar och variabler som påverkar förslutningens integritet fastställas och effektivt kontrolleras och övervakas under aktivitet.

Glasampuller, *Blow-Fill-Seal*-enheter och små behållare ( $\leq 100$  ml) som försluts genom fusion ska till 100 % genomgå integritetstester med validerade metoder. För större behållare ( $> 100$  ml) som försluts genom fusion kan det vara godtagbart med reducerad provtagning om detta är vetenskapligt motiverat och baserat på uppgifter som visar att den befintliga processen är enhetlig och att det finns en hög nivå av processkontroll. Visuell kontroll är inte en godtagbar metod för integritetstest.

- VII.3.4 Det ska tas prover av produkter som använder andra system än fusion och integriteten ska kontrolleras med validerade metoder. Testningsfrekvensen ska baseras på kunskap om och erfarenhet av den behållare och de förslutningssystem som används. Provtagningsplanen ska vara vetenskapligt motiverad och baseras på information såsom leverantörens verksamhet, specifikationerna för förpackningskomponenten och kunskap om processen.

- VII.3.5 Behållare som förslutits under vakuum ska testas med avseende på bibehållandet av vakuum efter en lämplig förutbestämd tidsperiod före certifiering/frisläppning och under hållbarhetstiden.

- VII.3.6 Valideringen av integriteten hos behållares förslutning ska beakta eventuella transport- eller fraktkrav som kan inverka negativt på behållarens integritet (t.ex. genom dekompression eller extrema temperaturer).

- VII.3.7 Om den utrustning som används för krympa kapsyler till injektionsflaskor kan generera stora mängder ej levande partiklar ska åtgärder vidtas för att förhindra partikulär kontaminering, t.ex. placering av utrustningen på en fysiskt åtskild station som är utrustad med lämplig luftutsugning.

- VII.3.8 Förslutning av injektionsflaskor med aseptiskt fyllda produkter kan utföras som aseptisk bearbetning med steriliserade kapsyler eller som en ren process utanför det aseptiska tillverkningsområdet. Om den senare metoden används ska injektionsflaskorna skyddas genom förhållanden av klass A fram till den tidpunkt då de lämnar det aseptiska tillverkningsområdet, och därefter ska de förslutna injektionsflaskorna skyddas genom tilluft för klass A <sup>(18)</sup> till dess att kapsylen har krympts. Bakgrundsmiljön för tilluft för klass A ska uppfylla minst klass D-krav.

Om förslutningen sker manuellt ska den utföras under förhållanden av klass A antingen i en lämpligt utformad isolator eller i klass A med en klass B-bakgrund.

<sup>(18)</sup> I denna bilaga avses med tilluft för klass A luft som har passerat genom ett filter som uppfyller kraven för att producera luft av klass A med avseende på totalnivå partiklar, men där det inte finns något krav på kontinuerlig övervakning av totalnivå partiklar eller något krav på att gränsvärdena för övervakning av levande partiklar i klass A efterlevs.

- VII.3.9 Om förslutning av en aseptiskt fylld produkt utförs som en ren process under skydd av tilluft för klass A ska injektionsflaskor som saknar proppar eller där propparna inte är korrekt fastsatta kasseras före förslutning. Det ska finnas automatiserade metoder som kvalificerats på lämpligt sätt för detektion av höjd på propparna.
- VII.3.10 Om det krävs ingrepp av människor vid förslutningsstationen ska lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder vidtas för att förhindra direkt kontakt med injektionsflaskorna och för att minimera kontaminering. RABS och isolatorer kan vara användbara när det gäller att säkerställa de nödvändiga förhållandena.
- VII.3.11 Alla behållare som är fyllda med parenterala produkter ska inspekteras individuellt vad gäller kontaminering med främmande agens eller andra defekter. Under kvalificeringen ska det fastställas en klassificering av defekter, inklusive hur kritisk defekten är, på grundval av risk och historiska uppgifter. Faktorer som ska beaktas omfattar, men är inte begränsade till, den potentiella inverkan av defekten på det behandlade djuret och administreringsvägen. Ett bibliotek över defekter som omfattar alla kända typer av defekter ska upprättas och användas för utbildning av personal inom tillverkning och kvalitetssäkring.

Kritiska defekter ska identifieras i förväg och inte vid efterföljande provtagning och inspektion av godtagbara behållare. Varje kritisk defekt som upptäcks senare ska leda till en undersökning eftersom detta tyder på att den ursprungliga inspektionsprocessen eventuellt misslyckats.

Satser med ovanliga nivåer av defekter jämfört med det normala antalet defekter för processen (grundat på rutin- och trenddata) ska undersökas.

- VII.3.12 När inspektioner utförs manuellt ska lämpliga och kontrollerade förhållanden vad gäller belysning och bakgrund säkerställas. Inspektionsnivåerna ska kontrolleras på lämpligt sätt och vara kvalificerade. De operatörer som utför inspektionen ska minst en gång per år genomgå en kvalificering med avseende på visuell kontroll (med korrigerande linser, om sådana normalt används). Kvalificeringen ska utföras med hjälp av lämpliga prover från tillverkarens bibliotek över defekter och med beaktande av värsta tänkbara scenarier (t.ex. inspektionstid, linjehastighet om produkten slussas till operatören genom ett transportörsystem, behållares storlek eller operatörens trötthet) och ska även omfatta synkontroll. Arbetsförhållandena ska vara adekvata så att distraktionsmomenten minskas, och för att minimera operatörens trötthet ska regelbundna raster av lämplig längd tas.
- VII.3.13 Om automatiserade inspektionsmetoder används ska processen vara validerad för att upptäcka kända defekter (som kan påverka produktens kvalitet eller säkerhet). De automatiserade metodernas prestanda ska vara likvärdiga med eller bättre än manuella inspektionsmetoder. Utrustningens prestanda ska testas med hjälp av representativa defekter före start och med jämna mellanrum under hela satsen.
- VII.3.14 Inspektionsresultaten ska dokumenteras och trenden avseende defekttypen och antal defekter ska anges. Trenden avseende kasseringens nivå för de olika defekttyperna ska också anges på grundval av statistiska principer. När negativa trender observeras ska effekterna på satser på marknaden bedömas.

## VII.4 Sterilisering

### VII.4.1 Allmänna krav

- VII.4.1.1 Slutprodukterna ska om möjligt genomgå slutsterilisering genom en validerad och kontrollerad steriliseringsprocess eftersom detta ger en större garanti för sterilitet än en validerad och kontrollerad sterilfiltreringsprocess och/eller aseptisk bearbetning. Om det inte är möjligt för en produkt att genomgå slutsterilisering ska man överväga att använda en slutlig våtvärmeprocess efter den aseptiska bearbetningen<sup>(19)</sup> tillsammans med en aseptisk process för att förbättra sterilitetsgarantin.

<sup>(19)</sup> I denna bilaga avses med slutlig våtvärmeprocess efter den aseptiska bearbetningen en slutlig våtvärmeprocess som används efter den aseptiska bearbetningen och som har påvisats ge en garanterad sterilitetsnivå på  $\leq 10^{-6}$ , men där kravet på ångsterilisering (t.ex.  $F_0 \geq 8$  min.) inte är uppfyllt. Detta kan också bidra till att förstöra virus som inte kan avlägsnas genom filtrering.

- VII.4.1.2 Valet, utformningen och placeringen av den utrustning och den cykel/det program som används för sterilisering ska grundas på vetenskapliga principer och uppgifter som visar att steriliseringsprocessen är repeterbar och tillförlitlig. Alla parametrar ska definieras och kritiska parametrar ska kontrolleras, övervakas och dokumenteras.
- VII.4.1.3 Alla steriliseringsprocesser ska vara validerade. Valideringsstudierna ska ta hänsyn till produktens sammansättning, lagringsförhållanden och den maximala tiden från det att en produkt eller ett material som ska steriliseras börjar beredas till dess sterilisering. Innan någon steriliseringsprocess genomförs ska processens lämplighet för produkten och utrustningen och dess effekt när det gäller att konsekvent uppnå de önskade steriliseringsförhållandena i alla delar av varje typ av last som ska bearbetas vara validerad genom fysiska mätningar och, i förekommande fall, med biologiska indikatorer <sup>(20)</sup>. För en effektiv sterilisering ska processen utformas så att det säkerställs att hela produkten, liksom utrustningens och komponenternas ytor, genomgår den nödvändiga behandlingen.
- VII.4.1.4 Man bör vara särskilt uppmärksam om den steriliseringsmetod som används inte beskrivs i den aktuella utgåvan av farmakopén eller om den används för en produkt som inte är en enkel vattenlösning. Den valda metoden ska om möjligt vara värmesterilisering.
- VII.4.1.5 Validerade lastningsmönster ska fastställas för alla steriliseringsprocesser och lastningsmönster ska genomgå periodisk revalidering. Största och minsta laster ska också ingå som en del av den övergripande valideringsstrategin för laster.
- VII.4.1.6 Steriliseringsprocessens validering ska ses över med fastställda intervall på grundval av risk. Värmesteriliseringscykler ska revalideras minst en gång per år med avseende på de lastningsmönster som anses vara de värsta tänkbara. Andra lastningsmönster ska valideras med en lämplig frekvens som ska motiveras som en del av kontaminationskontrollstrategin.
- VII.4.1.7 Parametrar för rutinförfaranden ska fastställas och följas för alla steriliseringsprocesser, t.ex. fysiska parametrar och lastningsmönster.
- VII.4.1.8 Mekanismer ska införas för att upptäcka en steriliseringscykel som inte överensstämmer med de validerade parametrarna. Varje misslyckad sterilisering eller varje sterilisering som avviker från den validerade processen (som exempelvis har längre eller kortare faser, t.ex. uppvärmningscykler) ska undersökas.
- VII.4.1.9 Lämpliga biologiska indikatorer som placeras på lämpliga platser ska anses vara en ytterligare metod till stöd för valideringen av steriliseringsprocessen. Biologiska indikatorer ska förvaras och användas i enlighet med tillverkarens anvisningar. Om biologiska indikatorer används till stöd för valideringen och/eller för att övervaka en steriliseringsprocess (t.ex. med etylenoxid) ska positiva kontroller testas för varje steriliseringscykel. Om biologiska indikatorer används ska dessutom strikta försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika att mikrobiell kontaminering överförs till tillverkningen eller andra testprocesser. Endast resultat från biologiska indikatorer kan inte användas för att åsidosätta andra kritiska parametrar och faktorer i processens utformning.
- VII.4.1.10 Det är viktigt att de biologiska indikatorerna är tillförlitliga. Därför ska leverantörerna vara kvalificerade och transport- och lagringsförhållandena ska kontrolleras för att säkerställa att indikatorernas kvalitet inte äventyras. Innan en ny sats/ett nytt parti av biologiska indikatorer används ska populationen, renheten och identiteten hos indikatororganismen i satsen/partiet verifieras. För andra kritiska parametrar, t.ex. D-värde <sup>(21)</sup> och Z-värde <sup>(22)</sup>, kan normalt sett det satsintyg som den kvalificerade leverantören tillhandahåller användas.

<sup>(20)</sup> I denna bilaga avses med *biologiska indikatorer* en mikroorganismpopulation som inokuleras på ett lämpligt medium (t.ex. lösning, behållare eller förslutning) och som placeras i en steriliseringsutrustning eller en last eller på en plats för att bestämma effektivitet hos steriliserings- eller desinfektionscykeln i en fysisk eller kemisk process. Mikroorganismen som används ska vara vald och validerad på grundval av dess resistens mot processen i fråga. D-värdet för inkommande parti, antalet mikroorganismer och renheten anger kvaliteten på den biologiska indikatorn.

<sup>(21)</sup> I denna bilaga avses med *D-värde* det värde hos en steriliseringsparameter (tid eller absorberad dos) som krävs för att minska antalet levande organismer till 10 % av det ursprungliga antalet.

<sup>(22)</sup> I denna bilaga avses med *Z-värde* den temperaturskillnad som leder till en tiofaldig förändring av de biologiska indikatorernas D-värde.

VII.4.1.11 Produkter, utrustning och komponenter som inte har genomgått en steriliseringsprocess ska på lämpligt sätt tydligt skiljas från dem som har genomgått en sådan process. Utrustning såsom korgar eller brickor som används för att bära produkter, andra artiklar och/eller komponenter ska tydligt märkas (eller spåras elektroniskt) med produktnamn och satsnummer samt uppgift om huruvida de har steriliserats eller inte. Indikatorer som autoklavtejp eller strålningsindikatorer får användas när så är lämpligt för att ange om en sats (eller material i en del av en sats, en komponent, utrustning) har genomgått en steriliseringsprocess eller inte. Det bör noteras att dessa indikatorer endast visar att en steriliseringsprocess har ägt rum, men de visar inte om en produkt är steril eller om den erforderliga garanterade sterilitetsnivån har uppnåtts.

VII.4.1.12 Det ska finnas steriliseringsregister tillgängliga för varje steriliseringsomgång. Varje cykel ska ha en unik identifierare. Dessa register ska ses över och vara en del av förfarandet för certifiering/frisläppning av satsen.

VII.4.1.13 Material, utrustning och komponenter ska vid behov steriliseras med validerade metoder som är lämpliga för det specifika materialet. Det ska finnas ett lämpligt skydd efter steriliseringen för att förhindra återkontaminering.

Om steriliserade artiklar inte används omedelbart efter steriliseringen ska dessa förvaras i lämpligt förslutna förpackningar och det ska fastställas en maximal ståtids. Om det är motiverat behöver komponenter som har förpackats med flera sterila förpackningsskikt inte förvaras i ett renrum om den sterila förpackningens integritet och utformning gör att artiklarna lätt kan desinficeras när en operatör slussar dem till klass A (t.ex. genom att det finns flera sterila skikt som kan avlägsnas ett och ett vid varje slussning från lägre till högre klass). Om skydd uppnås genom inneslutning i förslutna förpackningar ska denna förpackningsprocess äga rum före sterilisering.

VII.4.1.14 Slussning till klass A av steriliserade material, steriliserad utrustning samt steriliserade komponenter och tillbehör i förslutna förpackningar ska ske med lämpliga validerade metoder (t.ex. slussar eller genomränningsenheter) och de förslutna förpackningarnas utsida ska desinficeras. Användning av portar för snabb överföring (*rapid transfer*)<sup>(23)</sup> kan också övervägas. Det ska visas att de metoder som används effektivt kontrollerar den potentiella risken för kontaminering av klass A- och klass B-områden, och det ska också visas att desinfektionsförfarandet är effektivt när det gäller att minska eventuell kontaminering på förpackningen till godtagbara nivåer så att artikeln kan föras in klass B- och klass A-områden.

VII.4.1.15 Om material, utrustning, komponenter och tillbehör steriliseras i förslutna förpackningar eller behållare ska förpackningen vara kvalificerad för att minimera risken för partikulär, mikrobiell, endotoxin/pyrogen eller kemisk kontaminering och vara kompatibel med den valda steriliseringsmetoden. Förfarandet för förslutning av förpackningar ska vara validerat. Vid valideringen ska hänsyn tas till det sterila skyddande barriärsystemets integritet, den maximala ståtiden före sterilisering och den maximala hållbarhetstiden för de steriliserade artiklarna. Innan de steriliserade artiklarna används ska det sterila skyddande barriärsystemets integritet kontrolleras för varje artikel.

VII.4.1.16 För material, utrustning, komponenter och tillbehör som inte är direkt eller indirekt produktberörande delar och som är nödvändiga för aseptisk bearbetning men inte kan steriliseras, ska det finnas ett effektivt och validerat förfarande för desinficering och slussning. Dessa artiklar ska, när de har desinficerats, skyddas för att förhindra återkontaminering. Dessa artiklar, och andra artiklar som kan vara potentiella kontaminationsvägar, ska ingå i miljöprovtningsprogrammet.

## VII.4.2 Värmesterilisering

VII.4.2.1 Varje värmesteriliseringscykel ska dokumenteras antingen elektroniskt eller på papper, med hjälp av utrustning med lämplig noggrannhet och precision. Det system som används ska ha skyddsåtgärder och/eller redundans i sina kontroll- och övervakningsinstrument för att upptäcka en cykel som inte överensstämmer med kraven enligt de validerade cykelparametrarna och för att avbryta eller underkänna en sådan cykel (t.ex. genom användning av dubbla givare kopplade till oberoende kontroll- och övervakningssystem).

<sup>(23)</sup> I denna bilaga avses med *system/port för snabb överföring (rapid transfer)* ett system som används för slussning av artiklar till RABS eller isolatorer och som minimerar risken för den kritiska zonen. Ett exempel är en behållare för snabb överföring med en alfa-/betaport.

- VII.4.2.2 Placeringen av de temperaturgivare som används för kontroll och/eller registrering ska fastställas under valideringen med hänsyn till systemets utformning och i syfte att korrekt dokumentera och representera förhållanden vid rutincykler. Valideringsstudier ska visa att placeringen av sensorer för systemkontroll och registrering är lämplig och ska omfatta verifiering av dessa sensorers funktion och placering genom användning av en oberoende monitoreringssensor som är placerad på samma plats under valideringen.
- VII.4.2.3 Hela lasten ska nå den föreskrivna temperaturen innan steriliseringstiden startar. För steriliseringscykler som kontrolleras med hjälp av en referensgivare för lasten ska särskild hänsyn tas till att säkerställa att lastgivarens temperatur hålls inom ett fastställt temperaturintervall innan cykeln inleds.
- VII.4.2.4 Efter att fasen med hög temperatur i värmesteriliseringscykeln har avslutats ska försiktighetsåtgärder vidtas så att inte en steriliserad last kontamineras under kylning. All kylvätska eller kylgas som kommer i kontakt med produkten eller med steriliserat material ska vara steriliserad. I bilaga IX fastställs ytterligare krav som är tillämpliga när parametrisk frisläppning är tillåten.
- VII.4.3 *Sterilisering med fuktig värme*
- VII.4.3.1 Sterilisering med fuktig värme kan åstadkommas med ånga (direkt eller indirekt kontakt) eller med andra system såsom överhettade vattensystem (kaskad- eller immersionscykler) som kan användas för behållare som kan skadas vid andra typer av cykler (t.ex. *Blow-Fill-Seal*-behållare och plastpåsar).
- VII.4.3.2 De artiklar som ska steriliseras, utom produkter i förslutna behållare, ska vara torra och förpackade i ett skyddande barriärsystem som gör det möjligt att avlägsna luft och för ånga att penetrera och som förhindrar återkontaminering efter sterilisering. Alla lastade artiklar ska vara torra när de avlägsnas från steriliseringsutrustningen. Att lasten är torr ska bekräftas genom visuell kontroll och ingå i förfarandet för godtagande av steriliseringen.
- VII.4.3.3 För porösa cykler (hårda varor) ska tid, temperatur och tryck användas för att övervaka processen och de ska dokumenteras. Varje steriliserad artikel ska kontrolleras med avseende på skador, förpackningsmaterialets integritet och fukt när den avlägsnas från autoklaven. Varje artikel som befinns vara olämplig för sitt ändamål ska avlägsnas från tillverkningsområdet och det ska utföras en undersökning.
- VII.4.3.4 För autoklaver med pre-vakuum steriliseringscykler ska temperaturen i kammarens dräneringsutlopp dokumenteras under hela steriliseringsperioden. Lastgivare får också användas där så är lämpligt, men kontrollsystemet ska förbli kopplat till lastvalideringen. För system med ånga på plats (SIP) ska temperaturen dokumenteras vid lämpliga dräneringsutlopp för kondensat under hela steriliseringsperioden. Valideringen av porösa cykler ska omfatta en beräkning av utjämnings<sup>(24)</sup>tid, exponeringstid, korrelation mellan tryck och temperatur samt lägsta/högsta temperaturintervall under exponeringen. Valideringen av vätskecykler ska omfatta temperatur, tid och/eller  $F_0$ -värde<sup>(25)</sup>. Kritiska processparametrar ska omfattas av fastställda gränsvärden (inklusive lämpliga toleranser) och bekräftas som en del av valideringen av steriliseringsprocessen och som en del av acceptanskriterierna för rutincykler.
- VII.4.3.5 Steriliseringsutrustningen ska regelbundet genomgå läckagetester (som normalt utförs varje vecka) när en vakuumfas ingår i cykeln och när systemet återförs – efter sterilisering – till ett tryck som är lägre än hos steriliseringsutrustningens omgivning.

<sup>(24)</sup> I denna bilaga avses med *utjämnings*tid den tid som förflyter mellan det att steriliseringstemperaturen uppnås vid referensmätpunkten och det att steriliseringstemperaturen uppnås i alla delar i lasten.

<sup>(25)</sup> I denna bilaga avses med  *$F_0$ -värde* den dödlighet, uttryckt som ekvivalent tid i minuter, vid referenstemperaturen som processen resulterar i vad gäller den last som ska steriliseras, med hänvisning till mikroorganismer som har det relevanta teoretiska *z*-värdet.

- VII.4.3.6 Om steriliseringsprocessen innefattar evakuering av luft (t.ex. porösa autoklavlaster, frystorkkammare) ska det finnas adekvata garantier för att luften avlägsnats före och under steriliseringen. För autoklaver ska detta omfatta en provcykel för avlägsnande av luft (som normalt utförs dagligen) eller användning av ett luftdetektorsystem. Laster som ska steriliseras ska vara utformade så att luft effektivt kan avlägsnas och ha bra avrinning för att förhindra att kondensat ansamlas.
- VII.4.3.7 Att slutsteriliserade, mjuka behållare blir skeva och skadade, t.ex. behållare som framställs genom *Blow-Fill-Seal* eller *Form-Fill-Seal*, ska förhindras genom en lämplig utformning och kontroll av cykler (t.ex. inställning av korrekt tryck, värmningshastighet, kylningshastighet och lastningsmönster).
- VII.4.3.8 Om system med ånga på plats (SIP) används för sterilisering (t.ex. för fasta rörledningar, kärl och frystorkkammare) ska systemet vara lämpligt utformat och validerat för att säkerställa att alla delar av systemet genomgår den behandling som krävs. Lämpliga platser i systemet ska övervakas med avseende på temperatur, tryck och tid under rutinanvändning för att säkerställa att alla områden blir effektivt och reproducerbart steriliserade. Dessa platser ska visas vara representativa för, och korrelerade med, de platser som tar längst tid att värma under den initiala och rutinmässiga valideringen. När ett system har steriliserats genom ånga på plats (SIP) ska det förbli intakt och, när så krävs enligt de relevanta förfarandena, hållas under övertryck eller förses med ett steriliserande andningsfilter före användning.
- VII.4.3.9 I cykler för laster med vätska där överhettat vatten används som värmeöverföringsmedium ska det uppvärmda vattnet konsekvent nå alla nödvändiga kontaktpunkter. Studier för initial kvalificering ska omfatta kartläggning av temperaturen i hela lasten. Rutinkontroller av utrustningen ska utföras för att säkerställa att munstycken (där vattnet förs in) inte blockeras och att dräneringsutlopp förblir fria från rester.
- VII.4.3.10 Valideringen av en sterilisering av laster med vätska i en autoklav med överhettat vatten ska omfatta kartläggning av temperaturen i hela lasten och studier av värmepenetration och reproducerbarhet. Alla delar av lasten ska värmas upp jämnt och uppnå den önskade temperaturen under den angivna tiden. Placeringen av sensorer för rutinmässig temperaturmonitorering ska motsvara de värsta tänkbara platserna som identifierats under kvalificeringsprocessen.
- VII.4.4 *Torrvärmesterilisering*
- VII.4.4.1 Vid torrvärmesterilisering används luft eller gas vid höga temperaturer för att sterilisera en produkt eller en artikel. Metoden används särskilt för termiskt avlägsnande av värmetåliga kontaminanter som är svåra att eliminera, t.ex. endotoxiner/pyrogener. Den kombination av tid och temperatur som produkten, komponenterna eller utrustningen exponeras för ska resultera i en lämplig och reproducerbar nivå av dödlighet och/eller inaktivering/avlägsnande av endotoxiner/pyrogener när den används rutinmässigt inom fastställda gränser. Processen kan genomföras i en ugn eller genom en kontinuerlig tunnelprocess, t.ex. för sterilisering och depyrogenering av glasbehållare.
- VII.4.4.2 Tunnlar för sterilisering med torr värme/depyrogenering ska vara utformade så att luftflödet skyddar integriteten och prestandan hos klass A-steriliseringszonen genom att bibehålla lämpliga tryckdifferenser och lämpligt luftflöde genom tunneln. Profiler för lufttrycksdifferenser ska bedömas. Inverkan av eventuella luftflödesförändringar ska bedömas för att säkerställa att uppvärmningsprofilen upprätthålls. All luft som tillförs tunneln ska passera genom minst ett HEPA-filter och regelbundna kontroller (minst två gånger om året) ska utföras för att påvisa luftfiltrets integritet. Dessutom ska alla tunneldelar som kommer i kontakt med steriliserade komponenter steriliseras eller desinficeras på lämpligt sätt.

Kritiska processparametrar som ska beaktas vid validering och/eller rutintillverkning omfattar, men är inte begränsade till, följande:

- Bandets hastighet eller uppehållstid i steriliseringszonen.
- Temperatur – lägsta och högsta temperaturer.

- Värmepenetration av materialet/artikeln.
  - Värmefördelning/-jämnhet.
  - Luftflöden som bestäms av profilerna för lufttrycksdifferens och som korrelerar med studierna om värmefördelning och värmepenetration.
- VII.4.4.3 När en termisk process används som en del av depyrogeneringen av komponent- eller produktberörande utrustning/material ska valideringsstudier genomföras för att visa att processen ger ett lämpligt  $F_h$ -värde <sup>(26)</sup> och minst en  $3 \log_{10}$  reduktion av endotokinkoncentrationen. När detta uppnås finns det inga ytterligare krav för att visa på sterilisering.
- VII.4.4.4 Under valideringen ska behållare som spikats med endotoxiner användas och en fullständig återräkning utföras. Behållarna ska vara representativa för de material som normalt tillverkas (vad gäller förpackningsmaterialets sammansättning samt porositet, mått och nominell volym). Även kvantifiering av endotoxiner och utbyteseffektivitet för endotoxiner ska påvisas.
- VII.4.4.5 Torrvarmeugnar används vanligtvis för att sterilisera eller depyrogenisera komponenter till läkemedelsbehållare, utgångsmaterial eller aktiva substanser, men kan användas för andra processer. De ska hållas vid ett övertryck i förhållande till rena områden av lägre klass under hela steriliseringsprocessen och ståtiden efter sterilisering, såvida inte förpackningens integritet bibehålls. All luft som kommer in i ugnen ska passera genom ett HEPA-filter. Kritiska processparametrar som ska beaktas vid kvalificering och/eller rutintillverkning omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Temperatur.
  - Exponeringsperiod/exponeringstid.
  - Kammartryck (för upprätthållande av övertryck).
  - Lufthastighet.
  - Luftkvalitet i ugnen.
  - Värmepenetration av material/artikel (ställen som värms långsamt).
  - Värmefördelning/-jämnhet.
  - Lastningsmönster och placering av artiklar som ska steriliseras/depyrogeniseras, inklusive minsta och största last.
- VII.4.5 *Sterilisering genom strålning*
- VII.4.5.1 Sterilisering genom strålning används främst för sterilisering av värmekänsliga material och produkter. Ultraviolett bestrålning är inte en godtagbar steriliseringsmetod. Särskilda krav för användning av sterilisering genom joniserande strålning fastställs i bilaga VII.
- VII.4.5.2 Valideringsförfarandena ska säkerställa att effekterna av variationer i produktens och förpackningarnas densitet beaktas.
- VII.4.6 *Sterilisering med etylenoxid*
- VII.4.6.1 Denna metod ska endast användas när ingen annan metod är praktiskt genomförbar. Vid processvalideringen ska det visas att det inte finns några skadliga effekter på produkten och att förhållandena och tiden för avgasning är lämpliga för att reducera eventuella resthalter av etylenoxidgas och reaktionsprodukter till fastställda godtagbara gränsvärden för produkten eller materialet i fråga.

<sup>(26)</sup> I denna bilaga avses med  $F_h$ -värde den dödlighet, uttryckt som ekvivalent tid i minuter, vid referenstemperaturen som processen resulterar i vad gäller den last som ska steriliseras, med hänvisning till mikroorganismer som har det relevanta teoretiska z-värdet.

- VII.4.6.2 Direkt kontakt mellan gas och mikrobiella celler är avgörande. Därför ska försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika förekomst av organismer som kan inneslutas i material, såsom kristaller eller torkat protein. Förpackningsmaterialens art, porositet och mängd kan också påverka processen avsevärt.
- VII.4.6.3 Innan materialet exponeras för gasen ska det bringas i jämvikt med den fuktighet och temperatur som processen kräver. Om ånga används för att konditionera den last som ska steriliseras ska den vara av lämplig kvalitet. Den tid som krävs för detta förfarande ska vägas mot behovet av att minimera tiden före sterilisering.
- VII.4.6.4 Varje steriliseringscykel ska övervakas med lämpliga biologiska indikatorer, med användning av ett lämpligt antal testenheter fördelade i lasten på bestämda platser som under valideringen har visats vara de värsta tänkbara platserna.
- VII.4.6.5 Kritiska processparametrar som ska beaktas som en del av valideringen av steriliseringsprocessen och rutinövervakningen omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Koncentration av etylenoxidgas.
  - Tryck.
  - Mängd använd etylenoxidgas.
  - Relativ fuktighet.
  - Temperatur.
  - Exponeringstid.
- VII.4.6.6 Efter sterilisering ska lasten luftas så att etylenoxidgas och/eller dess reaktionsprodukter kan desorberas från den förpackade produkten till på förhand fastställda nivåer. Luftning kan ske i en steriliseringskammare och/eller i en separat luftningskammare eller ett separat luftningsrum. Luftningsfasen ska valideras som en del av den totala valideringen av sterilisering med etylenoxid.
- VII.4.7 *Sterilisering genom filtrering av produkter som inte kan steriliseras i den slutliga behållaren*
- VII.4.7.1 Lösningar eller vätskor som inte kan steriliseras i sin slutliga behållare ska sterilfiltreras genom ett sterilfilter (med en nominell porstorlek på högst 0,22 µm och på lämpligt sätt validerat för att erhålla ett sterilt filtrat) och därefter aseptiskt fyllas i en tidigare steriliserad behållare. Vid valet av det filter som används ska det säkerställas att filtret är kompatibelt med produkten och överensstämmer med godkännandet för försäljning.
- VII.4.7.2 Lämpliga förfilter för att minska mängden mikroorganismer (*bioburden*) och/eller sterilfilter får användas på flera ställen under tillverkningsprocessen för att säkerställa en låg och kontrollerad mängd mikroorganismer i vätskan före det slutliga steriliserande filtret. På grund av de potentiella ytterligare riskerna vid en sterilfiltreringsprocess jämfört med andra steriliseringsprocesser ska ytterligare en filtrering genom ett sterilt sterilfilter, så nära fyllningszonen som möjligt, anses utgöra en del av den övergripande kontaminationskontrollstrategin.
- VII.4.7.3 Valet av komponenter för filtreringssystemet och deras sammankoppling och arrangemang inom filtreringssystemet, inklusive förfilter, ska grundas på produktens kritiska kvalitetsegenskaper och ska vara motiverade och dokumenterade. Filtreringssystemet ska minimera bildningen av fibrer och partiklar, inte orsaka eller bidra till oacceptabla nivåer av föroreningar eller ha egenskaper som på annat sätt ändrar produktens kvalitet eller effektivitet. På samma sätt ska filteregenskaperna vara kompatibla med vätskan och inte påverkas negativt av den produkt som ska filtreras. Adsorption av produktkomponenter och extraktion/urlakning av filterkomponenter ska utvärderas.
- VII.4.7.4 Filtreringssystemet ska vara utformat för att
- möjliggöra användning inom validerade processparametrar,
  - bibehålla filtratets sterilitet,

- minimera det nödvändiga antalet aseptiska kopplingar mellan det slutliga sterilfiltret och den slutliga fyllningen av produkten,
- möjliggöra rengöring vid behov,
- möjliggöra sterilisering vid behov, inklusive sterilisering på plats (SIP),
- möjliggöra integritetstest på plats av det slutliga sterilfiltret på 0,22 µm, helst som ett stängt system, vid behov både före och efter filtrering. Metoder för integritetstester på plats ska helst användas för att undvika negativa effekter på produktens kvalitet.

VII.4.7.5 Sterilfiltrering av vätskor ska valideras i enlighet med krav i den relevanta farmakopén. Valideringen kan grupperas efter en produkts olika styrkor eller variationer, men ska göras under värsta tänkbara förhållanden. Skälen till grupperingen ska motiveras och dokumenteras.

VII.4.7.6 När så är möjligt vid valideringen av filter ska den produkt som ska filtreras användas för bakterieretentionstest <sup>(27)</sup> av sterilfiltret. Om den produkt som ska filtreras inte är lämplig för bakterieretentionstest ska en lämplig surrogatprodukt motiveras för användning i testet. Valet av organism för bakterieretentionstestet ska också motiveras.

VII.4.7.7 Filtreringsparametrar som ska beaktas och fastställas vid validering omfattar, men är inte begränsade till, följande:

- a) För den vätska som används för att fukta filtret vid integritetstest, följande:
  - Valet ska grundas på filtertillverkarens rekommendation eller på den vätska som ska filtreras. Lämplig specifikation för integritetstestvärde ska fastställas.
  - Om systemet spolas eller om integriteten testas på plats med en annan vätska än produkten ska lämpliga åtgärder vidtas för att undvika skadliga effekter på produktens kvalitet.
- b) Villkor för filtreringsprocessen, inklusive följande:
  - Ståtid för vätska efter förfiltrering och effekt på mängden mikroorganismer (*bioburden*).
  - Konditionering av filter, vid behov med vätska.
  - Längsta filtreringstid/total tid som filtret är i kontakt med vätskan.
  - Högsta filtreringstryck.
  - Flödes hastighet.
  - Högsta filtreringsvolym.
  - Temperatur.
  - Den tid det tar att filtrera en känd volym bulklösning och den tryckskillnad som ska användas över filtret.

<sup>(27)</sup> I denna bilaga avses med *bakterieretentionstest* ett test som utförs för att validera att ett filter kan avlägsna bakterier från en gas eller vätska. Testet utförs vanligtvis med en standardorganism såsom *Brevundimonas diminuta* vid en lägsta koncentration på 10<sup>7</sup> kolonibildande enheter/cm<sup>2</sup>.

VII.4.7.8 Rutinprocesskontroller ska tillämpas för att säkerställa att validerade filtreringsparametrar följs. Resultaten av kritiska processparametrar ska ingå i satsregistret, och ska omfatta, men är inte begränsade till, den kortaste tid det tar att filtrera en känd volym bulklösning och tryckskillnaden över filtret. Alla betydande avvikelser från kritiska parametrar under tillverkningen ska dokumenteras och undersökas.

VII.4.7.9 Den steriliserade filterenhetens integritet ska verifieras genom integritetstestning före användning (*pre-use post sterilisation integrity test* eller PUPSIT) för att kontrollera om filterpreparatet har skadats och förlorat sin integritet före användning. Dock är PUPSIT kanske inte alltid möjligt efter sterilisering på grund av processbegränsningar (t.ex. filtrering av mycket små mängder lösning). I dessa fall kan en alternativ metod användas, förutsatt att en grundlig riskbedömning har gjorts och att efterlevnad uppnås genom lämpliga kontroller för att minska risken för ett otätt filtreringssystem.

Faktorer som ska beaktas i en sådan riskbedömning ska omfatta, men är inte begränsade till, följande:

- Ingående kunskaper om och kontroll av processen för sterilfiltrering för att säkerställa att risken för skador på filtret minimeras.
- Ingående kunskaper om och kontroll av leveranskedjan, inklusive kontrakterade steriliseringsanläggningar, fastställda transportförhållanden och det steriliserade filtrets förpackning (för att förhindra att filtret skadas under transport och lagring).
- Ingående processkunskap, såsom den specifika produkttypen, inbegripet partikelbelastning och huruvida det finns någon risk för påverkan på filtrets integritetsvärden (såsom möjligheten att ändra integritetstestvärden och därmed förhindra upptäckt av ett otätt filter under ett integritetstest av filtret efter användning), och genomförandet av förfiltreringssteg eller tillverkningssteg för att avlägsna partikelbelastningen före den slutliga sterilfiltreringen med ett sterilfilter.

Dessutom ska ett sterilfilter som används för att sterilisera en vätska genomgå ett icke-destruktivt integritetstest efter användning innan filtret avlägsnas från sitt hölje. Förfarandet för integritetstest ska valideras och testresultaten ska korrelera med filtrets mikrobiella retentionsförmåga som fastställts under valideringen. Exempel på tester som används är bubblpunkt, diffusionsflöde, vattengenomträngning eller tryckhållningstest.

VII.4.7.10 Integriteten hos kritiska sterila andningsfilter för gas och luft (som är direkt kopplade till produktens sterilitet) ska verifieras genom testning efter användning, med filtret kvar i filterenheten eller höljet.

VII.4.7.11 Integriteten hos icke-kritiska andningsfilter för gas eller luft ska bekräftas och dokumenteras med lämpliga intervall. Om gasfilter används under längre perioder ska integritetstestning utföras när de installeras och innan de byts ut. Den längsta användningstiden ska anges och övervakas på grundval av risk (t.ex. med beaktande av det högsta antalet användningar och antalet tillåtna värmebehandlings-/steriliseringscykler, beroende på vad som är tillämpligt).

VII.4.7.12 Vid filtrering av gas ska oavsiktlig fuktning av filtret eller filterutrustningen undvikas.

VII.4.7.13 Om sterilfiltreringsprocessen för att uppnå sterilitet hos en viss vätska har validerats som ett system bestående av flera filter, anses filtreringssystemet vara en enda steriliseringsenhet och alla filter som ingår i systemet ska efter användning genomgå integritetstestning på ett tillfredsställande sätt.

VII.4.7.14 I ett filtreringssystem där det finns ett andra, extra sterilfilter i reserv men den validerade steriliseringsprocessen endast kräver ett filter, ska ett integritetstest av det primära sterilfiltret utföras efter användning, och om det påvisas att det filtret är tätt behöver inte ett integritetstest av det extra filtret genomföras efter användning. Om integritetstest av det primära filtret efter användning inte ger tillfredsställande resultat ska dock ett integritetstest av det andra (extra) filtret genomföras efter användning, tillsammans med en undersökning och riskbedömning för att fastställa orsaken till att det primära filtret inte klarade testet.

- VII.4.7.15 Prover på mängden mikroorganismer (*bioburden*) ska tas från bulkprodukten samt omedelbart före den slutliga sterilfiltreringen. Om ett filtreringssystem med ett extra reservfilter används ska proverna tas före det första filtret. Förfarandena för provtagning ska vara utformade så att de inte medför någon kontaminering.
- VII.4.7.16 Sterilfilter för vätskor ska kasseras efter tillverkningen av en enda sats och samma filter får inte användas kontinuerligt under mer än en arbetsdag, såvida inte en sådan användning har validerats.
- VII.4.7.17 Om kampanjtillverkningen av en produkt har motiverats på lämpligt sätt i kontaminationskontrollstrategin och validerats, ska tillverkaren göra följande:
- Bedöma och dokumentera de risker som är förknippade med användningstiden för ett filter som används för sterilfiltrering av en viss vätska.
  - Genomföra och dokumentera effektiva validerings- och kvalificeringsstudier för att visa att användningstiden för ett filter som används i en viss sterilfiltreringsprocess och för en viss vätska inte äventyrar prestandan hos det slutliga sterilfiltret eller filtratets kvalitet.
  - Dokumentera den maximala validerade användningstiden för ett filter och införa kontroller för att säkerställa att filter inte används längre än den validerade maximala användningstiden. Det ska föras register över dessa kontroller.
  - Införa kontroller för att säkerställa att filter som kontaminerats med rester av vätska eller rengöringsmedel eller som på annat sätt anses vara defekta avlägsnas från användningen.
- VII.5 **Form-Fill-Seal** <sup>(28)</sup>
- VII.5.1 Maskiner för *Form-Fill-Seal* som används för slutsteriliserade produkter ska uppfylla kraven på omgivningen i avsnitt VII.1.3 i denna bilaga, medan maskiner för *Form-Fill-Seal* som används vid aseptisk tillverkning ska uppfylla kraven på omgivningen i tabell 4 i denna bilaga.
- VII.5.2 Kontamineringen av förpackningsfilmer som används vid *Form-Fill-Seal*-processen ska minimeras genom lämpliga kontroller av komponenter, leverans och hantering. På grund av förpackningsfilmernas kritikalitet ska förfaranden införas för att säkerställa att de filmer som levereras uppfyller fastställda specifikationer och är av lämplig kvalitet, inklusive materialets tjocklek och styrka, mikrobiell och partikulär kontaminering, tryckt informations fullständighet och förpackningsdesign, när så är lämpligt. Provtagningsfrekvensen, mängden mikroorganismer (*bioburden*) och, i tillämpliga fall, halterna av endotoxiner/pyrogener i förpackningsfilmer och tillhörande komponenter ska hanteras som en del av kontaminationskontrollstrategin.
- VII.5.3 Användningen av utrustningen, inklusive uppmontering, fyllning, förslutning och skärning, ska bedömas så att de kritiska processparametrarna kan identifieras, valideras, kontrolleras och övervakas på lämpligt sätt.
- VII.5.4 Alla produktberörande gaser (t.ex. de som används för att blåsa upp behållaren eller som skyddsgas över produkten) ska filtreras på lämpligt sätt så nära platsen för användning som möjligt. Kvaliteten på de gaser som används och effektiviteten hos systemen för gasfiltrering ska också verifieras regelbundet i enlighet med avsnitt V.4 i denna bilaga.
- VII.5.5 De kontroller som ska identifieras under kvalificeringen av *Form-Fill-Seal*-processer och som ska ingå i kontaminationskontrollstrategin, omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Fastställande av gränserna för den kritiska zonen.
  - Miljökontroll och miljöprovtagning, både av maskinen och av den bakgrund där den är placerad.

<sup>(28)</sup> I denna bilaga avses med *Form-Fill-Seal* en automatisk fyllningsprocess, som vanligtvis används för slutsteriliserade produkter, genom vilken en läkemedelsbehållare konstrueras från en oavdelad plan förpackningsfilm samtidigt som den fylls med produkt och de fyllda behållarna försluts i en kontinuerlig process. *Form-Fill-Seal*-processer kan använda ett en-rulle-system (där en enkel, plan filmrulle lindas runt sig själv för att bilda ett hålrum) eller ett två-rulle-system (där två plana filmrullar förs samman för att bilda ett hålrum), ofta med hjälp av vakuumformar eller trycksatta gaser. Det formade hålrummet fylls, försluts och skärs i sektioner. Filmerna består vanligtvis av ett polymermaterial, en polymerbelagd folie eller något annat lämpligt material.

- Krav avseende personalens påklädning av renrumskläder.
  - Integritetstestning av fyllningslinjer för produkten och filtreringssystem (när så är lämpligt).
  - Tidslängd för satsen eller fyllningskampanjen.
  - Kontroll av förpackningsfilmerna, inklusive eventuella krav avseende dekontaminering eller sterilisering av filmen.
  - Rengöring och sterilisering på plats (CIP och SIP) av utrustningen vid behov.
  - Maskindrift, inställningar och hantering av larm (när så är lämpligt).
- VII.5.6 Kritiska processparametrar för *Form-Fill-Seal* ska fastställas under kvalificeringen av utrustningen och ska omfatta, men är inte begränsade till, följande:
- Inställningar för enhetliga förpackningsdimensioner och enhetlig skärning i enlighet med validerade parametrar.
  - Inställning, bibehållande och övervakning av validerade temperaturer för formning (inklusive förvärmning och kylning) samt tider för och tryck vid formning, när så är lämpligt.
  - Inställning, bibehållande och övervakning av validerade temperaturer för förslutning, jämna temperaturer över hela förslutningen samt tider för och tryck vid förslutning, när så är lämpligt.
  - Omgivningens och produktens temperatur.
  - Satsspecifik kontroll av hållfasthet och enhetlighet vad gäller förpackningars förslutning.
  - Inställningar vad gäller korrekt volym, hastighet och enhetlighet vid fyllning.
  - Inställningar för alla ytterligare tryck (satskoder), högtryck eller djuptryck för att säkerställa att enhetens integritet inte äventyras.
  - Metoder och parametrar för integritetstestning av fyllda behållare.
- VII.5.7 Lämpliga förfaranden för verifiering, övervakning och dokumentering av kritiska processparametrar och utrustningens funktion vad gäller *Form-Fill-Seal* ska tillämpas under produktionen.
- VII.5.8 Operativa förfaranden ska beskriva hur problem vid formning och förslutning upptäcks och åtgärdas. Kasserade enheter eller problem vid förslutning ska dokumenteras och undersökas.
- VII.5.9 Lämpliga underhållsförfaranden ska fastställas på grundval av risker och ska omfatta underhålls- och inspektionsplaner för verktyg som är kritiska vid förslutning av enheter. Alla identifierade problem som tyder på potentiella problem med produktkvaliteten ska dokumenteras och undersökas.
- VII.6 **Blow-Fill-Seal** <sup>(29)</sup>
- VII.6.1 Utrustning för *Blow-Fill-Seal* som används för tillverkning av produkter som är slutsteriliserade ska installeras i en omgivning av minst klass D. Förhållandena vid fyllningszonen ska uppfylla kraven på omgivningen i avsnitt VII.1.3 i denna bilaga.

<sup>(29)</sup> I denna bilaga avses med *Blow-Fill-Seal* en teknik där behållare formas från ett termoplastiskt granulat, fylls med produkt och sedan försluts i en kontinuerlig, integrerad, automatisk process. De två vanligaste typerna av *Blow-Fill-Seal*-maskiner är av typen Shuttle (med parison som skärs av innan formning) och av typen Rotary (sluten parison).

- VII.6.2 När utrustning för *Blow-Fill-Seal* används för aseptisk bearbetning ska följande krav gälla:
- När det gäller utrustning av typen Shuttle som används för aseptisk fyllning är parisonen <sup>(30)</sup> öppen mot omgivningen och därför ska de områden där extrudering, formblåsning och förslutning av parison ske uppfylla villkor för klass A i de kritiska zonerna. Dessutom ska den omgivning där fyllningen sker utformas och underhållas så att den uppfyller villkoren för klass A vad gäller gränsvärden för levande partiklar och totalnivå partiklar både i vila och i aktivitet.
  - När det gäller utrustning av typen Rotary som används för aseptisk fyllning är parisonen, när den formats, i allmänhet försluten mot omgivningen och därför ska den omgivning där fyllningen sker utformas och underhållas så att den uppfyller villkoren för klass A vad gäller gränsvärden för levande partiklar och totalnivå partiklar både i vila och i aktivitet.
  - Utrustningen ska installeras i en omgivning av minst klass C, förutsatt att renrumskläder av klass A/B används. Den mikrobiologiska provtagningen (inklusive fastställande av gränsvärden och frekvenser) av operatörer som har renrumskläder av klass A/B i ett klass C-område ska utföras i enlighet med riskhanteringsprinciper.
- VII.6.3 Eftersom det bildas partiklar vid polymerextrudering och skärning och på grund av den begränsade storleken på kritiska fyllningszoner när det gäller utrustning för *Blow-Fill-Seal*, behövs ingen provtagning i aktivitet av totalnivå partiklar för utrustningen. Dock ska det finnas data tillgängliga som visar att utformningen av utrustningen säkerställer att kritiska zoner i omgivningen för fyllningszonen uppfyller villkoren för klass A i aktivitet.
- VII.6.4 Miljöprovtagningen avseende levande partiklar vid *Blow-Fill-Seal*-processer ska vara riskbaserad och i enlighet med avsnitt VIII i denna bilaga. Provtagning i aktivitet avseende levande partiklar ska utföras under hela den kritiska tillverkningen, inklusive under uppmontering av utrustningen, med undantag för utrustning av typen Rotary där provtagning av den kritiska fyllningszonen inte är möjlig.
- VII.6.5 I programmet för miljökontroll och miljöprovtagning ska hänsyn tas till rörliga delar och komplexa luftflöden som bildas vid *Blow-Fill-Seal*-processen samt effekten av processens höga värmeutsläpp (t.ex. genom studier för visualisering av luftflödet och/eller andra likvärdiga studier). Miljöprovtagningsprogram ska också beakta faktorer såsom luftfilters utformning, luftfilters integritet, kylsystemens integritet, utrustningens utformning och kvalificering.
- VII.6.6 Luft eller andra gaser som kommer i kontakt med behållarens kritiska ytor under extrudering, formning eller förslutning av den formade behållaren ska genomgå lämplig filtrering. Kvaliteten på den gas som används och effektiviteten hos systemen för gasfiltrering ska verifieras regelbundet i enlighet med avsnitt V.4 i denna bilaga.
- VII.6.7 Partikulär och mikrobiell kontaminering av polymergranulatet ska förhindras genom lämplig utformning, kontroll och underhåll vad gäller lagring, provtagning och distribution av polymergranulatet.
- VII.6.8 Det ska valideras att extruderingsystemet kan ge en lämplig sterilitetsgaranti för den formade behållaren. Provtagningsfrekvensen, mängden mikroorganismer (*bioburden*) och, i tillämpliga fall, halten endotoxiner/pyrogener för råpolymeren ska definieras och kontrolleras.
- VII.6.9 Ingrepp som kräver att fyllning och/eller extrudering, formning och förslutning stoppas och, vid behov, att fyllningsmaskinen steriliseras på nytt ska tydligt definieras och beskrivas i fyllningsförfarandet och ingå i den aseptiska processimuleringen, när så är lämpligt.

<sup>(30)</sup> I denna bilaga avses med *parison* det polymerrör som extruderas av *Blow-Fill-Seal*-maskinen och från vilket behållare formas.

- VII.6.10 De kontroller som identifieras vid kvalificeringen av *Blow-Fill-Seal*-utrustning ska vara i linje med anläggningens kontaminationskontrollstrategi. Faktorer som ska beaktas omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Fastställande av gränserna för den kritiska zonen.
  - Miljökontroll och miljöprovtagning, både av maskinen och av den bakgrund där den är placerad.
  - Krav avseende personalens påklädning av renrumskläder.
  - Integritetstestning av fyllningslinjer för produkten och filtreringssystem (när så är lämpligt).
  - Tidslängd för satsen eller fyllningskampanjen.
  - Kontroll av polymergranulat, inklusive distributionssystem och kritiska extruderings temperaturer.
  - Rengöring och sterilisering på plats (CIP och SIP) av utrustningen vid behov.
  - Maskindrift, inställningar och hantering av larm (när så är lämpligt).
- VII.6.11 Kritiska processparametrar för *Blow-Fill-Seal*-utrustning ska fastställas under kvalificeringen av utrustningen och ska omfatta, men är inte begränsade till, följande:
- Rengöring och sterilisering på plats (CIP och SIP) av rörledningar för produkt och fyllningsnålar (dorn).
  - Inställning, bibehållande och övervakning av extruderingsparametrar, inklusive temperatur, hastighet och inställningar av extruderingsmunstycke för tjockleken på parison.
  - Inställning, bibehållande och övervakning av formens temperatur, inklusive kylningshastigheten när så krävs för produktens hållbarhet.
  - Beredning och sterilisering av tillhörande komponenter som tillförs den formade enheten, t.ex. flaskkapsyler.
  - Miljökontroll, rengöring, sterilisering och provtagning av kritiska områden för extrudering, slussning och fyllning, när så är lämpligt.
  - Satsspecifik testning av tjockleken på förpackningens vägg vid kritiska punkter i behållaren.
  - Inställningar vad gäller korrekt volym, hastighet och enhetlighet vid fyllning.
  - Inställningar för alla ytterligare tryck (satskoder), högttryck eller djuptryck för att säkerställa att enhetens integritet och kvalitet inte äventyras.
  - Metoder och parametrar för integritetstestning av 100 % av alla fyllda behållare.
  - Inställningar för skärare eller stansar som används för att avlägsna plastrester runt fyllda enheter (flashborttagning).
- VII.6.12 Lämpliga förfaranden för verifiering, övervakning och dokumentering av kritiska processparametrar och utrustningens funktion vad gäller *Blow-Fill-Seal* ska tillämpas under produktionen.
- VII.6.13 Operativa förfaranden ska beskriva hur problem vid blåsning, formning och förslutning upptäcks och åtgärdas. Kasserade enheter eller problem vid förslutning ska dokumenteras och undersökas.

- VII.6.14 När det i *Blow-Fill-Seal*-processen ingår att komponenter tillförs formade behållare (t.ex. kapsyler till parenterala flaskor för stora volymer) ska dessa komponenter dekontamineras på lämpligt sätt och tillföras processen genom en ren, kontrollerad process. Följande ska gälla:
- När det gäller aseptisk bearbetning ska komponenter tillföras under förhållanden av klass A för att säkerställa att kritiska ytor är sterila, och komponenterna ska vara försteriliserade.
  - När det gäller slutsteriliserade produkter ska valideringen av slutsteriliseringsprocesser säkerställa att alla kritiska produktvägar mellan komponenten och den formade behållaren är sterila, inklusive områden som inte fuktas under steriliseringen.
  - Testförfaranden ska fastställas och valideras för att säkerställa en effektiv förslutning av komponenter och formade behållare.
- VII.6.15 Lämpliga underhållsförfaranden ska fastställas på grundval av risk och ska omfatta underhålls- och inspektionsplaner för artiklar som är kritiska för enheters förslutning, integritet och sterilitet.
- VII.6.16 De former som används för att forma behållare betraktas som kritisk utrustning. Varje förändring eller justering vad gäller former kräver därför en bedömning av integriteten hos slutprodukternas behållare och ska, i förekommande fall med beaktande av resultatet av bedömningen, stödjas av validering. Alla identifierade problem som tyder på potentiella problem med produktkvaliteten ska dokumenteras och undersökas.
- VII.7 **Frystorkning** <sup>(31)</sup>
- VII.7.1 Frystorkning är ett kritiskt tillverkningssteg och alla aktiviteter som kan påverka produktens eller materialets sterilitet ska betraktas som en del av den aseptiska bearbetningen. I synnerhet ska frystorkningsutrustningen och själva processen vara utformade så att det säkerställs att produktens eller materialets sterilitet bibehålls under frystorkningen genom att mikrobiell och partikulär kontaminering förhindras mellan fyllningen av produkter för frystorkning och slutförandet av frystorkningsprocessen. Kontrollåtgärder ska ingå i kontaminationskontrollstrategin.
- VII.7.2 Steriliseringen av frystorken och tillhörande utrustning (t.ex. brickor, stödringar för injektionsflaskor) ska valideras och ståtiden mellan steriliseringscykel och användning ska kontrolleras på lämpligt sätt under den aseptiska processimuleringen. Frystorken ska steriliseras regelbundet, baserat på systemets utformning. Dessutom ska den steriliseras på nytt efter underhåll eller rengöring. Frystorkar och tillhörande utrustning som är steriliserade ska skyddas mot kontaminering efter sterilisering.
- VII.7.3 Frystorkar och tillhörande områden för slussning och lastning/urlastning av produkter ska utformas så att operatörens ingrepp minimeras så mycket som möjligt. Steriliseringsfrekvensen för frystorken ska fastställas på grundval av dess utformning och riskerna i samband med kontaminering av systemet under användning. Frystorkar som lastas eller lastas ur manuellt utan separation genom barriärteknik ska steriliseras före varje last. För frystorkar som lastas och lastas ur av automatiserade system eller skyddas av stängda barriärsystem ska steriliseringsfrekvensen motiveras och dokumenteras som en del av kontaminationskontrollstrategin.
- VII.7.4 Frystorkens integritet ska upprätthållas efter sterilisering och under frystorkning. Det filter som används för att upprätthålla frystorkens integritet ska steriliseras före varje användning av systemet och resultaten av integritetstestet ska ingå i certifieringen/frisläppningen av satsen. Dessutom ska frekvensen för integritetstestning av vakuum/läckage i kammaren dokumenteras och det högsta tillåtna läckaget av luft in i frystorken ska specificeras och kontrolleras i början av varje cykel.

<sup>(31)</sup> I denna bilaga avses med *frystorkning* en fysikalisk-kemisk torkningsprocess som är utformad för att genom sublimering avlägsna lösningsmedel från både vattenbaserade och icke vattenbaserade system, främst för att uppnå hållbara produkter eller material.

- VII.7.5 Brickor för frystorkning ska kontrolleras regelbundet för att säkerställa att de inte är missformade eller skadade.
- VII.7.6 De faktorer som ska beaktas vid utformningen av lastning (och urlastning när det frystorkade materialet är oförslutet och exponerat) omfattar, men är inte begränsade till, följande:
- Lastningsmönstret i frystorken ska specificeras och dokumenteras.
  - Slussningen av delvis förslutna behållare till en frystork ska alltid ske under förhållanden av klass A och hanteras på ett sätt som är utformat för att minimera direkta ingrepp av operatören. Teknik såsom transportörsystem eller flyttbara slussystem (t.ex. överföringsvagnar med renluft, flyttbara arbetsstationer med enkelriktat luftflöde) ska användas för att säkerställa att det system som används för att slussa de delvis förslutna behållarna förblir rent. Alternativt, om det stöds av validering, får brickor som försluts i klass A och inte öppnas medan de är i klass B-området användas för att skydda delvis förslutna injektionsflaskor (t.ex. lämpligt förslutna lådor).
  - Luftflödesmönstren får inte påverkas negativt av transportanordningar och ventiler av lastningszonen.
  - Ej förslutna behållare (t.ex. delvis förslutna injektionsflaskor) ska hållas under förhållanden av klass A och ska normalt sett hållas åtskilda från operatörer genom fysisk barriärteknik eller andra lämpliga åtgärder.
  - Om propparna inte är helt fastsatta innan frystorkens kammare öppnas, ska den produkt som avlägsnas från frystorken under efterföljande hantering hållas under förhållanden av klass A.
  - Verktyg som används vid lastning och urlastning av frystorken (t.ex. brickor, påsar, anordningar för placering, pincetter) ska vara sterila.
- VII.8 **Stängda system**
- VII.8.1 Användningen av stängda system kan minska risken för mikrobiell, partikulär och kemisk kontaminering från den angränsande omgivningen. Stängda system ska utformas så att de minskar behovet av manuell hantering och tillhörande risker.
- VII.8.2 Det är viktigt att säkerställa steriliteten hos alla produktberörande ytor i stängda system som används för aseptisk bearbetning. Utformningen och valet av stängda system som används för aseptisk bearbetning ska därför säkerställa att steriliteten upprätthålls. Koppling av steril utrustning (t.ex. slangar/rörledningar) som används efter det slutliga sterilfiltret ska kopplas aseptiskt (t.ex. genom inbyggda sterila kopplingsanordningar).
- VII.8.3 Lämpliga åtgärder ska vidtas för att säkerställa integriteten hos de komponenter som används i aseptiska kopplingar. De metoder som används för att uppnå detta ska fastställas och beaktas i kontaminationskontrollstrategin. I synnerhet ska lämpliga integritetstester av systemet övervägas när det finns risk för att produktens sterilitet äventyras. Leverantörens bedömning ska omfatta en sammanställning av uppgifter om potentiella feltillstånd som kan leda till förlust av systemets sterilitet.
- VII.8.4 Bakgrundsmiljön för stängda system ska fastställas med beaktande av systemets utformning och de processer som utförs. När det gäller aseptisk bearbetning och där det finns risk för att systemets integritet kan äventyras ska systemet placeras i klass A. Om det kan visas att systemets integritet bibehålls vid varje användning (t.ex. genom kontroll av tryck och/eller provtagning) får ett område i lägre klass användas. All slussning mellan områden av olika klass ska bedömas noggrant i enlighet med avsnitt III.2 i denna bilaga. När det stängda systemet öppnas (t.ex. för underhåll av en tillverkningslinje för bulkprodukt) ska detta göras i ett område med en klass som är lämplig för materialen (t.ex. klass C för slutsteriliseringsprocesser eller klass A för aseptisk bearbetning) eller så ska det genomgå ytterligare rengöring och desinficering (och sterilisering vid aseptiska processer).

**VII.9 Engångssystem <sup>(32)</sup>**

- VII.9.1 Engångssystem får användas vid tillverkning av sterila produkter som ett alternativ till återanvändbar utrustning. Engångssystem kan vara enskilda komponenter eller bestå av flera komponenter såsom påsar, filter, slangar, kopplingar, ventiler, förvaringsflaskor och sensorer. Engångssystem ska vara utformade så att de minskar behovet av hantering och komplexiteten hos manuella ingrepp.
- VII.9.2 Det finns vissa specifika risker förknippade med engångssystem som ska bedömas som en del av kontaminationskontrollstrategin, och de omfattar, men inte begränsade till, följande:
- Interaktionen mellan produkten och produktberörande ytor (t.ex. adsorption eller urlakningsämnen <sup>(33)</sup> och extraherbara ämnen <sup>(34)</sup>).
  - Systemets ömtålighet jämfört med fasta återanvändbara system.
  - Ökningen av antalet manuella förfaranden och deras komplexitet (inklusive inspektion och hantering av systemet) samt kopplingar.
  - Komplexiteten vid uppmontering.
  - Utförandet av integritetstestning av sterilfilter före och efter användning.
  - Risken för hål och läckage.
  - Risken för att systemet äventyras när den yttre förpackningen öppnas.
  - Risken för partikulär kontaminering.
- VII.9.3 Steriliseringsprocesser för engångssystem ska valideras och det ska visas att de inte har någon negativ inverkan på systemets prestanda.
- VII.9.4 Bedömning av leverantörer av engångssystem, inklusive sterilisering, är avgörande för valet och användningen av dessa system. För sterila engångssystem ska därför verifieringen av sterilitetsgarantin ingå som en del av kvalificeringen av leverantören, och bevis på sterilisering av varje enhet ska kontrolleras vid mottagandet.
- VII.9.5 Adsorptionen och produktens reaktivitet med produktberörande ytor ska utvärderas under processförhållanden.
- VII.9.6 När det gäller engångssystem ska extraherbara ämnens och urlakningsämnens profiler samt en eventuell inverkan på produktens kvalitet, särskilt om systemet är tillverkat av polymerbaserade material, utvärderas. Varje komponent ska bedömas för att utvärdera uppgifterna om extraherbara ämnens profil. När det gäller komponenter som anses ha en hög risk med avseende på urlakningsämnen, inklusive sådana som kan absorbera bearbetat material eller sådana som har en långvarig kontakt med materialet, ska en bedömning av studier av urlakningsämnens profil, inklusive säkerhetsrisker, beaktas. Vid tillämpning av simulerade tillverkningsförhållanden ska dessa på ett korrekt sätt återspegla de faktiska tillverkningsförhållandena och baseras på en vetenskaplig grund.

<sup>(32)</sup> I denna bilaga avses med *engångssystem* (eller *single use system* [SUS]) system där de produktberörande komponenterna endast används en gång för att ersätta återanvändbar utrustning såsom överföringsledningar eller bulkbehållare av rostfritt stål.

<sup>(33)</sup> I denna bilaga avses med *urlakningsämnen* kemiska ämnen som under normala användnings- eller lagringsförhållanden migrerar från de produktberörande ytorna av processutrustningen eller behållaren till den produkt eller det material som bearbetas.

<sup>(34)</sup> I denna bilaga avses med *extraherbara ämnen* kemiska ämnen som migrerar från processutrustningens yta, när den exponeras för ett lämpligt lösningsmedel under extrema förhållanden, till den produkt eller det material som bearbetas.

- VII.9.7 Engångssystem ska vara utformade för att vid de avsedda driftsförhållandena upprätthålla integriteten under hela tillverkningen. Det är nödvändigt att vara uppmärksam på den strukturella integriteten hos komponenter för engångsbruk när dessa kan utsättas för extrema förhållanden (t.ex. frysning och upptining) vid rutintillverkning eller transport, inklusive verifiering av att inbyggda sterila kopplingsanordningar (både värmeförslutna och mekaniskt förslutna) förblir intakt under dessa förhållanden.
- VII.9.8 Acceptanskriterier ska fastställas och tillämpas på engångssystem, och motsvara produkternas och processernas risker eller kritikalitet. Vid mottagandet ska varje enskild del av engångssystemet kontrolleras för att säkerställa att det har tillverkats och levererats i enlighet med den godkända specifikationen. En visuell inspektion av den yttre förpackningen (t.ex. ytterkartongens och produktpåsarnas utseende), text på etiketter och en granskning av bifogade dokument (t.ex. intyg om överensstämmelse och bevis på sterilisering) ska utföras och dokumenteras före användning.
- VII.9.9 Kritiska manuella arbetsmoment med avseende på engångssystem, såsom uppmontering och kopplingar, ska omfattas av lämpliga kontroller och verifieras under den aseptiska processimuleringen.

## AVSNITT VIII

### ÖVERVAKNING AV MILJÖ OCH PROCESSER

#### VIII.1 Allmänna krav

- VIII.1.1 Varje anläggning ska ha ett program för övervakning av miljö och processer för att övervaka de kontroller som är utformade för att minimera risken för mikrobiell och partikulär kontaminering. Programmet, som ska utgöra en del av den övergripande kontaminationskontrollstrategin, ska normalt bestå av följande moment:
- Miljöprovtagning – totalnivå partiklar.
  - Provtagning av miljö och personal – levande partiklar.
  - Temperatur, relativ luftfuktighet och andra särskilda egenskaper.
  - Aseptisk processimulering (endast för aseptiskt tillverkade produkter).
- VIII.1.2 Tillförlitligheten hos varje enskilt moment av övervakningssystemet är begränsad. Därför kan inte resultaten av de moment som beskrivs ovan var för sig betraktas som en indikator på aseptik. Resultaten av alla moment av programmet bidrar dock till att bekräfta tillförlitligheten vad gäller det övervakade systemets utformning, validering och drift.
- VIII.1.3 Informationen från programmet ska användas för rutinmässig certifiering/frisläppning av satser och för periodisk bedömning vid översyn eller undersökning av processen. Även om detta gäller både slutsterilisering och aseptiska processer, kan det variera hur kritiska effekterna är beroende på typ av produkt och process.

#### VIII.2 Provtagning av miljö och processer

- VIII.2.1 Miljöprovtagningsprogrammet har två syften:
- Att garantera att renrum och renluftsutrustning även fortsättningsvis erbjuder en omgivning med lämplig luftrenhet, i enlighet med krav avseende utformning och lagstadgade krav.
  - Att på ett effektivt sätt påvisa avvikelser från gränsvärdena för omgivningen, vilket i sin tur ska leda till en undersökning och en bedömning av riskerna i fråga om produktkvaliteten.

För att upprätta ett omfattande miljöprovtningsprogram ska det genomföras riskbedömningar som omfattar provtagningsplatser, provtagningsfrekvens, provtagningsmetoder och inkubationsförhållanden (t.ex. tid, temperatur, aeroba och/eller anaeroba förhållanden). Riskbedömningen ska särskilt omfatta fastställandet av kritiska provtagningsplatser, dvs. de platser där förekomsten av mikroorganismer under bearbetningen kan påverka produktkvaliteten (t.ex. klass A, områden för aseptisk bearbetning och de klass B-områden som har en direkt interface (öppning eller gränsyta) med klass A-området).

Riskbedömningarna ska utföras på grundval av de särskilda egenskaperna hos processens insatsvaror och slutprodukten, utrymmena, utrustningen, de specifika processernas och stegens kritikalitet, de berörda förfarandena, uppgifterna från rutinprovtagning, provtagningsuppgifterna från kvalificeringen och kunskapen om den typiska mikroflora som isolerats från omgivningen. Det krävs därför detaljerad kunskap om dessa faktorer för upprättandet av ett miljöprovtningsprogram. Annan relevant information, t.ex. visualiseringsstudier av luft, ska också beaktas.

Riskbedömningarna ska ses över regelbundet för att bekräfta effektiviteten hos anläggningens miljöprovtningsprogram.

- VIII.2.2 Rutinprovtagning av renrum och renluftsutrustning samt av personal ska utföras i aktivitet under alla kritiska tillverkningssteg, inklusive uppmontering av utrustning.
- VIII.2.3 Andra egenskaper, såsom temperatur och relativ luftfuktighet, ska hållas inom intervall som är anpassade till kraven vad gäller produkt/tillverkning/personal och bidrar till att upprätthålla de fastställda standarderna avseende renhet (t.ex. klass A eller klass B).
- VIII.2.4 Provtagning av klass A ska visa att aseptiska bearbetningsförhållanden upprätthålls under kritiska förfaranden. Provtagning ska utföras på de platser som utgör den största risken för kontaminering av sterila utrustningsytor, behållare, förslutningar och produkt. Valet av provtagningsplatser samt provtagningsanordningarnas orientering och placering ska vara lämpligt för att erhålla tillförlitliga uppgifter från de kritiska zonerna.
- VIII.2.5 Provtagningsmetoderna får inte utgöra någon risk för kontaminering av tillverkningsprocesserna.
- VIII.2.6 Lämpliga beredskapsnivåer och åtgärdsgränser ska fastställas för resultaten av provtagningen av levande partiklar och totalnivå partiklar. Åtgärdsgränserna för högsta totalnivå partiklar anges i tabell 5 och åtgärdsgränserna för högsta nivå levande partiklar anges i tabell 6. Dock kan det krävas strängare åtgärdsgränser på grundval av trenddata, typen av process eller enligt vad som anges i kontaminationskontrollstrategin. Det ska fastställas beredskapsnivåer för både levande partiklar och totalnivå partiklar på grundval av resultat av kvalificeringstest av renrum och dessa ska regelbundet ses över på grundval av aktuella trenddata.
- VIII.2.7 Beredskapsnivåer för klass A (endast totalnivå partiklar), klass B, klass C och klass D ska fastställas så att negativa trender (t.ex. flera händelser eller enskilda händelser som tyder på en försämring av miljökontrollen) upptäcks och åtgärdas.
- VIII.2.8 Provtagningsförfarandena ska ange hur trender ska hanteras. Trender ska omfatta, men är inte begränsade till, följande:
- Ökat antal avvikelser från åtgärdsgränser eller beredskapsnivåer.
  - Flera på varandra följande avvikelser från beredskapsnivåer.
  - Regelbundna men isolerade avvikelser från åtgärdsgränser som kan ha samma orsak (t.ex. enskilda avvikelser som alltid uppstår efter planerat förebyggande underhåll).
  - Förändringar vad gäller mikrofloratyp samt antalet specifika organismer och vilken organism som dominerar. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt förekomsten av organismer som kan tyda på minskad kontroll, försämrad renhet eller organismer som kan vara svåra att bekämpa, såsom sporbildande mikroorganismer och mögel.

VIII.2.9 Provtagning av renrum av klass C och klass D i aktivitet ska utföras på grundval av uppgifter som samlats in under kvalificeringen och rutindata för att möjliggöra en effektiv trendanalys. Kraven på beredskapsnivåer och åtgärdsgränser beror på vilken typ av förfaranden som utförs. Åtgärdsgränserna får vara strängare än de som anges i tabellerna 5 och 6.

VIII.2.10 Om åtgärdsgränserna överskrids ska det krävas en undersökning av grundorsakerna, en bedömning av den potentiella inverkan på produkten (inklusive de satser som producerats mellan provtagningen och rapporteringen) samt tillämpning av korrigerande och förebyggande åtgärder (beroende på vad som är lämpligt).

Om beredskapsnivåerna överskrids är det obligatoriskt med en bedömning och uppföljning, inklusive övervägande av en undersökning och/eller korrigerande åtgärder för att undvika en ytterligare försämring av miljön.

Ovanstående ska återspeglas i förfarandena.

### VIII.3 Miljöprovtagning – totalnivå partiklar

VIII.3.1 Ett program för provtagning avseende totalnivå partiklar ska upprättas för att få fram uppgifter för bedömning av potentiella kontamineringsrisker och för att säkerställa att omgivningen vid sterila/aseptiska förfaranden hålls i ett kvalificerat tillstånd.

VIII.3.2 Gränsvärdena vid miljöprovtagning avseende koncentrationen luftburna partiklar för områden i varje klass anges i tabell 5.

Tabell 5

#### Högsta tillåtna totalkoncentration partiklar vid provtagning

| Klass | Gränsvärde för totalnivå partiklar $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                 | Gränsvärde för totalnivå partiklar $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                 |
|-------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|       | i vila                                                               | i aktivitet                     | i vila                                                             | i aktivitet                     |
| 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                                                            | ej fördefinierat <sup>(1)</sup> | 29 300                                                             | ej fördefinierat <sup>(1)</sup> |

<sup>(1)</sup> För klass D är gränsvärden i aktivitet inte fastställda på förhand. Tillverkaren ska i tillämpliga fall fastställa gränsvärden i aktivitet på grundval av en riskbedömning och rutindata.

Anmärkning 1: De gränsvärden för partiklar som anges i tabellen för "i vila" ska uppnås efter en kort uppreningstid som definieras under kvalificeringen (riktvärde under 20 minuter) utan närvarande personal, efter avslutad aktivitet.

Anmärkning 2: Enstaka tecken på förekomst av makropartiklar, särskilt  $\geq 5 \mu\text{m}$ , i klass A får anses vara falska förekomster orsakade av elektriskt brus, ströljus, koincidensförlust osv. Flera på varandra följande eller regelbundna förekomster av låga halter kan tyda på en möjlig kontaminering och ska därför undersökas. Sådana händelser kan tyda på ett tidigt fel i filtreringssystemet för tilluft i rummet, ett fel på utrustningen eller kan även tyda på dåliga rutiner under uppmontering av maskinen och rutindrift.

VIII.3.3 För klass A ska provtagning avseende partiklar genomföras under hela den tid som den kritiska tillverkningen pågår, inklusive uppmontering av utrustning.

VIII.3.4 Klass A-områden ska provtas kontinuerligt (för partiklar  $\geq 0,5$  och  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) och med en lämplig provtagningsflödes hastighet (minst 28 liter (1 ft<sup>3</sup>) per minut) så att alla ingrepp, kortvariga händelser och eventuella försämringar av systemet fångas upp. Systemet ska regelbundet korrelera varje enskilt provresultat med beredskapsnivåer och åtgärdsgränser med en sådan frekvens att eventuella avvikelser kan identifieras och åtgärdas i god tid. Larm ska utlösas om beredskapsnivåerna överskrids. Förfarandena ska fastställa vilka åtgärder som ska vidtas till följd av larm, inklusive övervägande av ytterligare mikrobiell provtagning.

- VIII.3.5 Det rekommenderas att ett liknande system används för klass B-områden, även om provtagningsfrekvensen kan minskas. Klass B-områden ska provtas med en sådan frekvens och lämplig provstorlek så att det kan säkerställas att programmet fångar upp eventuella ökningar av kontamineringsnivåer och en försämring av systemet. Om beredskapsnivåerna överskrider ska larm utlösas.
- VIII.3.6 Vid valet av provtagningsystem ska hänsyn tas till eventuella risker med de material som används vid tillverkningsprocessen (t.ex. vad gäller levande organismer, pulverprodukter eller radiofarmaka) och som kan ge upphov till biologiska eller kemiska faror eller strålningsrisker.
- VIII.3.7 Om det förekommer kontaminanter på grund av de berörda processerna, som eventuellt kan skada partikelräknaren eller utgöra en fara (t.ex. levande organismer, pulverprodukter och strålningsrisker), ska den frekvens och strategi som används vara tillräcklig för att säkerställa miljöklassificeringen, både före och efter riskexponeringen. En ökad provtagning avseende levande partiklar ska övervägas för att säkerställa en omfattande provtagning avseende processen när så är lämpligt. Dessutom ska provtagning genomföras med lämpliga intervall under simulerade förfaranden. Det fastställda tillvägagångssättet ska ingå i kontaminationskontrollstrategin.
- VIII.3.8 Storleken på de prover som tas med automatiserade system beror vanligtvis på det använda systemets provtagningsfrekvens. Provvolymer behöver inte vara densamma som den som används vid den formella klassificeringen av renrum och renluftsutrustning. Provernans volym ska motiveras.

#### VIII.4 **Provtagning av miljö och personal – levande partiklar**

- VIII.4.1 Frekvent mikrobiell provtagning med hjälp av en kombination av metoder såsom sedimentationsplattor, volymetrisk provtagning av luft samt provtagning av handskar, renrumskläder och ytor (t.ex. svabbprover och kontaktplattor) ska krävas när aseptisk verksamhet utförs. I synnerhet följande:

- Provtagning avseende levande partiklar ska utföras i renrum när normala tillverkningsprocesser inte äger rum (t.ex. efter desinficering, före tillverkningsstart, när en sats är klar och efter ett driftuppehåll) och i tillhörande rum som inte har använts, för att detektera potentiella kontaminationsincidenter som kan påverka kontrollerna i renrum. Vid en incident kan ytterligare provtagningsplatser användas för att verifiera att en korrigerande åtgärd är effektiv (t.ex. rengöring och desinficering).
- Kontinuerlig provtagning av levande partiklar i luft i klass A (t.ex. provtagning av luft eller sedimentationsplattor) ska utföras under hela den tid som kritisk tillverkning pågår, inklusive uppmontering av utrustning (aseptisk uppmontering) och kritisk tillverkning. Ett liknande tillvägagångssätt ska övervägas för renrum av klass B på grundval av risken för påverkan på den aseptiska bearbetningen. Provtagning ska utföras på ett sådant sätt att alla ingrepp, kortvariga händelser och eventuella försämringar av systemet fångas upp och så att eventuella risker som orsakas av provtagningen undviks.

Den provtagningsmetod som används ska motiveras som en del av kontaminationskontrollstrategin och det ska visas att den inte har någon negativ inverkan på luftflödesmönstren i klass A och klass B. Renrum och utrustningens ytor ska provtas i slutet av ett förfarande.

- VIII.4.2 Provtagning av personal ska utföras på grundval av en riskbedömning, som ska utvärdera platsen för, typen av och frekvensen på provtagning på grundval av den verksamhet som bedrivs och närheten till kritiska zoner. Det är nödvändigt med mikrobiell provtagning av personal i klass A och klass B. Om förfarandena är manuella (t.ex. aseptisk blandning eller fyllning) ska större tonvikt läggas på mikrobiell provtagning av renrumskläder och den provtagning som genomförs ska motiveras som en del av kontaminationskontrollstrategin.

- VIII.4.3 Övervakningen ska omfatta regelbunden provtagning av personal under processen. Provtagning av personal ska utföras på ett sådant sätt att processen inte äventyras. Särskild hänsyn ska tas till provtagning av personal efter deltagande i kritiska ingrepp (åtminstone handskar, men även andra delar av renrumskläderna kan behöva provtas, beroende på vad som är tillämpligt för processen) och varje gång personal går ut från renrum av klass B (handskar och renrumskläder).
- VIII.4.4 Om handskar provtas efter kritiska ingrepp ska de yttre handskarna bytas ut innan verksamheten fortsätter. Om det krävs att renrumskläder provtas efter kritiska ingrepp ska de bytas ut före ytterligare verksamhet i renrummet.
- VIII.4.5 Regelbunden tillsyn av kvalitetsenheten krävs om provtagning rutinmässigt utförs av tillverkningspersonal.
- VIII.4.6 Tillverkarna kan överväga att införa lämpliga alternativa provtagningssystem, t.ex. snabba metoder, för att påskynda detektionen av mikrobiologiska kontaminanter och minska riskerna för produkten. Dessa metoder för snabb och automatiserad mikrobiell provtagning får införas efter det att en validering har visat att de är likvärdiga med eller bättre än de etablerade metoderna.
- VIII.4.7 Det ska finnas förfaranden för bedömning och tolkning av lämpliga åtgärder (när så krävs) på grundval av resultaten av provtagningen. Uppgifter till stöd för utbyteseffektivitet när det gäller de valda provtagningsmetoderna ska finnas tillgängliga. Åtgärdsgränser för kontaminering med levande partiklar visas i tabell 6.

Tabell 6

**Åtgärdsgränser för kontaminering med levande partiklar**

| Klass | Luftprov<br>CFU/m <sup>3</sup> | Sedimentationsplattor<br>(diameter 90 mm), CFU/4<br>timmar <sup>(1)</sup> | Kontaktplattor<br>(diameter 55 mm),<br>CFU/platta <sup>(2)</sup> | Handskavtryck, inkl. 5<br>fingrar på båda<br>händerna, CFU/<br>handske |
|-------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| A     | Ingen tillväxt <sup>(3)</sup>  |                                                                           |                                                                  |                                                                        |
| B     | 10                             | 5                                                                         | 5                                                                | 5                                                                      |
| C     | 100                            | 50                                                                        | 25                                                               | —                                                                      |
| D     | 200                            | 100                                                                       | 50                                                               | —                                                                      |

<sup>(1)</sup> — Sedimentationsplattor ska exponeras i klass A- och klass B-områden under hela förfarandet (inklusive uppmontering av utrustning) och vid behov bytas ut efter högst 4 timmar (exponeringstiden ska grundas på validering, inklusive utbytesstudier, och får inte ha någon negativ inverkan på lämpligheten hos de odlingsmedier som används).

— För klass C- och klass D-områden ska exponeringstid (högst 4 timmar) och frekvens grundas på principerna för kvalitetsriskhantering.

— Enskilda sedimentationsplattor får exponeras i mindre än 4 timmar.

<sup>(2)</sup> Gränsvärden för kontaktplattor gäller för utrustning, rum och renrumskläders ytor inom klass A- och klass B-områden. Rutinprovtagning av renrumskläder krävs normalt inte för klass C- och klass D-områden, beroende på deras funktion.

<sup>(3)</sup> För klass A ska all tillväxt leda till en undersökning.

Anmärkning 1: De typer av provtagningsmetoder som förtecknas i tabellen ovan är exempel och andra metoder får användas, förutsatt att de kan ge information om hela den kritiska process där produkten kan bli kontaminerad (t.ex. uppmontering av aseptisk tillverkningslinje, aseptisk bearbetning, fyllning och lastning av frystork).

Anmärkning 2: Gränsvärden anges som CFU i hela dokumentet. Om en annan eller ny teknik används som inte anger resultat som CFU ska tillverkaren vetenskapligt motivera de använda gränsvärdena och om möjligt korrelera dem till CFU.

VIII.4.8 Mikroorganismer som påvisas i klass A- och klass B-områden ska identifieras på artnivå och man ska utvärdera mikroorganismernas potentiella inverkan på produktkvaliteten (för varje berörd sats) och den övergripande kontrollen. Identifieringen av mikroorganismer som påvisas i klass C- och klass D-områden ska i förekommande fall övervägas som en del av kontaminationskontrollstrategin (t.ex. om åtgärdsgränser eller beredskapsnivåer överskrids) eller till följd av att man har isolerat organismer som kan tyda på minskad kontroll eller försämrad renhet eller som kan vara svåra att bekämpa, såsom sporbildande mikroorganismer och mögel, och identifieringen ska ske tillräckligt ofta för att bibehålla en aktuell förståelse av den typiska florin i dessa områden.

#### VIII.5 **Aseptisk processimulering** <sup>(35)</sup>

VIII.5.1 Den regelbundna verifieringen av effektiviteten hos kontrollerna av aseptisk bearbetning ska omfatta en aseptisk processimulering med användning av ett sterilt näringsmedium och/eller ett surrogat i stället för produkten. Valet av näringsmedium och/eller surrogat ska göras på grundval av mediets och/eller surrogatens förmåga att imitera fysikaliska produkttegenskaper som utgör en risk för produktens sterilitet under den aseptiska processen. Om tillverkningsstegen indirekt kan påverka livskraftigheten hos en potentiell introducerad mikrobiell kontaminering (t.ex. aseptiskt tillverkade halvfasta ämnen, pulver, fasta material, mikrosfärer, liposomer och andra beredningar där produkten kyls, värms upp eller frystorkas) ska det utarbetas alternativa metoder som så nära som möjligt representerar förfarandet. Om surrogatmaterial, såsom buffertlösningar, används i delar av den aseptiska processimuleringen får surrogatmaterialet inte hämma tillväxten av en potentiell kontaminering.

Aseptisk processimulering är inte det främsta sättet att validera den aseptiska processen eller aspekter av den aseptiska processen. Den aseptiska processens effektivitet ska fastställas genom processutformning och processkontroll, utbildning och utvärdering av uppgifter från provtagning.

VIII.5.2 Den aseptiska processimuleringen ska så nära som möjligt imitera den rutinmässiga aseptiska tillverkningsprocessen och omfatta alla kritiska tillverkningssteg, särskilt följande:

- a) Genom den aseptiska processimuleringen ska man bedöma alla aseptiska förfaranden som utförs efter steriliserings- och dekontamineringscyklerna för material som används i processen fram till den punkt då behållaren försluts.
- b) För icke-filtrerbara formuleringar ska eventuella ytterligare aseptiska steg bedömas.
- c) Om aseptisk tillverkning utförs i en inert atmosfär ska den inerta gasen ersättas med luft i processimuleringen, såvida inte en anaerob simulering är avsedd.
- d) Processer som kräver tillsats av sterila pulver ska använda ett godtagbart surrogatmaterial i likadana behållare som de som används i den process som utvärderas.
- e) Separata simuleringar av enskilda förfaranden (t.ex. processer som inbegriper torkning, blandning, malning och uppdelning av ett sterilt pulver) ska undvikas. Eventuell användning av enskilda simuleringar ska stödjas av en dokumenterad motivering och det ska säkerställas att summan av alla enskilda simuleringar till fullo motsvarar hela processen.
- f) För frystorkade produkter ska förfarandet vid processimulering representera hela den aseptiska bearbetningskedjan, inklusive fyllning, transport, lastning, en representativ uppehållstid i kammaren, urlastning och förslutning, under fastställda, dokumenterade och motiverade förhållanden som representerar värsta tänkbara driftsparametrar.

<sup>(35)</sup> I denna bilaga avses med *aseptisk processimulering* (APS) en simulering av hela den aseptiska tillverkningsprocessen för att verifiera om processen är lämplig för att säkerställa sterilitet/förhindra kontaminering under produktionen. Testet omfattar all verksamhet i samband med rutintillverkning, t.ex. uppmontering av utrustning, formulering, fyllning, frystorkning och förslutning när så är lämpligt.

- g) Vid frystorkning ska processsimuleringen efterlikna alla aspekter av processen, utom de som kan påverka livskraftigheten hos eller utbytet av kontaminanter. Till exempel ska kokning eller infrysning av lösningen undvikas. De faktorer som ska beaktas vid fastställandet av utformningen av den aseptiska processsimuleringen omfattar, i tillämpliga fall, följande:
- Användning av luft för att bryta vakuum i stället för kväve eller andra processgaser.
  - Reproducering av det längsta intervallet mellan sterilisering av frystorken och dess användning.
  - Reproducering av den längsta tiden mellan filtrering och frystorkning.
  - Kvantitativa aspekter vid värsta tänkbara situationer, t.ex. lastning av det högsta antalet brickor som reproducerar den längsta tiden för lastning där kammaren är öppen mot omgivningen.
- VIII.5.3 Den aseptiska processsimuleringen ska beakta de aseptiska arbetsuppgifter och ingrepp som sker under normal produktion samt i värsta tänkbara situationer, samt följande:
- a) Fastställda och korrigerande ingrepp som är representativa för rutinprocessen ska utföras på ett sätt och med en frekvens som liknar den aseptiska rutinprocessen.
  - b) Vilka ingrepp som tas med, och deras frekvens, i den aseptiska processsimuleringen ska baseras på de bedömda riskerna för produktens sterilitet.
- VIII.5.4 Den aseptiska processsimuleringen får inte användas för att motivera metoder som medför onödiga kontamineringsrisker.
- VIII.5.5 Följande faktorer är relevanta för utarbetandet av planen för aseptisk processsimulering:
- a) Identifiering av värsta tänkbara förhållanden som omfattar relevanta variabler, såsom behållares storlek och linjehastighet, och deras inverkan på processen. Resultatet av bedömningen ska motivera de valda variablerna.
  - b) Identifiering av representativa storlekar för kombinationer av behållare/förslutning som ska användas vid validering. En metod med bracketing eller matrixing kan övervägas för validering av samma kombination av behållare/förslutning för olika produkter om processens likvärdighet är vetenskapligt motiverad.
  - c) Identifiering av de längsta tillåtna ståtiderna för den produkt och den utrustning som exponeras under den aseptiska processen.
  - d) Identifiering av den volym som fylls per behållare, som ska vara tillräcklig för att säkerställa att odlingsmediet kommer i kontakt med alla utrustningsytor och komponenttytor som kan kontaminera produkten direkt. Den volym som används ska också medföra att ett tillräckligt tomrum lämnas så att en potentiell mikrobiell tillväxt kan ske och för att säkerställa att grumlighet kan upptäckas vid inspektion.
  - e) Eventuell inert gas som används i den rutinmässiga aseptiska tillverkningsprocessen ersätts med luft, såvida inte en anaerob simulering är avsedd. I detta fall bör sporadiska anaeroba simuleringar ingå som en del av den övergripande valideringsstrategin.
  - f) Med det valda näringsmediet ska man kunna odla en utsedd grupp av referensmikroorganismer enligt beskrivningen i den relevanta farmakopén och lämpligt representativa lokala isolat <sup>(36)</sup>.
  - g) Metoden för påvisande av mikrobiell kontaminering ska vara vetenskapligt motiverad för att säkerställa att kontaminering påvisas på ett tillförlitligt sätt.

<sup>(36)</sup> I denna bilaga avses med *lokala isolat* mikroorganismer som är lämpligt representativa för anläggningen och som ofta påvisas genom miljöprovtagning inom den eller de klassificerade zonerna/områdena (särskilt klass A- och klass B-områden), provtagning av personal eller positiva testresultat för sterilitet.

- h) Processimuleringen ska vara tillräckligt lång för att utmana processen, de operatörer som utför ingrepp, skiftbyten och tillverkningsmiljöns lämplighet.
  - i) Om tillverkaren har olika eller förlängda skift ska den aseptiska processimuleringen utformas för att fånga upp sådana faktorer som är specifika för skiften och som kan utgöra en risk för produktens sterilitet, t.ex. den längsta tid som en operatör får vara närvarande i renrummet.
  - j) Simulering av normala avbrott i den aseptiska tillverkningen när processen står stilla (t.ex. vid skiftbyten, fyllning av doseringskärl, införande av ytterligare utrustning).
  - k) Säkerställande av att miljöprovtagningen utförs på det sätt som krävs för rutintillverkning och under hela processimuleringen.
  - l) Om kampanjtillverkning sker, t.ex. vid användning av barriärteknik eller tillverkning av sterila aktiva substanser, ska man överväga att utforma och utföra processimuleringen så att den simulerar de risker som är förknippade med både kampanjens början och slut och som visar att kampanjens längd inte utgör någon risk.
  - m) Utförandet av aseptiska processimulering i slutet av produktionen eller kampanjen kan användas som en ytterligare garanti. Ett sådant tillvägagångssätt kan dock inte ersätta rutinmässig aseptisk processimulering.
- VIII.5.6 För sterila aktiva substanser ska satsstorleken vara tillräcklig för att representera ett rutinförfarande, simulera aktivitet i värsta tänkbara fall och täcka alla ytor som kan komma i kontakt med den sterila produkten. Dessutom ska alla simulerade material (surrogat eller tillväxtmedium) utvärderas mikrobiellt. Materialet för simulering ska vara tillräckligt för att säkerställa att utvärderingen av den process som simuleras är robust och får inte äventyra utbytet av mikroorganismer.
- VIII.5.7 Aseptisk processimulering ska utföras som en del av den initiala valideringen, med minst tre på varandra följande tillfredsställande simuleringstest som omfattar alla arbetsskift där den aseptiska processen kan förekomma. Dessutom är en aseptisk processimulering också obligatorisk efter varje betydande förändring av förfaranden, utrymmen, anordningar eller utrustning som kan påverka produktens sterilitetsgaranti (t.ex. förändringar vad gäller systemet för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering, utrustningen, förändringar vad gäller processen, antalet skift eller antalet anställda, eller efter en större nedstängning av anläggningen). Dessutom ska en aseptisk processimulering (periodisk revalidering) normalt sett upprepas två gånger per år (ungefär var sjätte månad) för varje aseptisk process, varje fyllningslinje och varje skift. Varje operatör ska delta i minst en lyckad aseptisk processimulering per år. Man ska överväga en aseptisk processimulering efter den sista satsen före nedstängning, före långa perioder av inaktivitet eller före avvecklingen (dvs. slutgiltigt avlägsnande från tillverkningsprocessen) eller omlokaliseringen av en linje.
- VIII.5.8 Om manuella förfaranden sker (t.ex. aseptisk blandning eller fyllning) ska varje typ av behållare, förslutning och utrustningsserie inledningsvis valideras med varje operatör som deltar i minst tre på varandra följande lyckade aseptiska processimuleringar och revalideras med en aseptisk processimulering ungefär var sjätte månad för varje operatör. Satsstorleken för den aseptiska processimuleringen ska efterlikna den som används i den rutinmässiga aseptiska tillverkningsprocessen.
- VIII.5.9 Antalet enheter som bearbetas (fylls) vid aseptisk processimulering ska vara tillräckligt för att effektivt simulera alla aktiviteter som är representativa för den aseptiska tillverkningsprocessen. Motiveringen till antalet enheter som fylls ska ingå som en del av kontaminationskontrollstrategin. Normalt ska minst 5 000–10 000 enheter fyllas. För små satser (t.ex. färre än 5 000 enheter) ska antalet behållare för aseptisk processimulering vara minst lika stort som storleken på tillverkningssatsen.

- VIII.5.10 Fyllda enheter ska vid aseptisk processimulering röras om, virvlas runt eller vändas upp och ned före inkubationen för att säkerställa att odlingsmediet kommer i kontakt med alla inre ytor i behållaren. Alla enheter som ingår i den aseptiska processimuleringen ska inkuberas och utvärderas, inklusive enheter med defekter som inte har en kritisk inverkan på behållarens integritet (t.ex. enheter med kosmetiska defekter) eller enheter som har genomgått icke-destruktiva processkontroller.

Om enheter kasseras under processimuleringen och inte inkuberas ska dessa vara jämförbara med de enheter som kasseras under en rutinutfyllning, och enheterna ska endast kasseras om de rutininstruktioner som är tillämpliga på produktionen anger att enheterna måste avlägsnas under samma omständigheter (dvs. typ av ingrepp, placering i linjen, specifikt antal enheter som avlägsnas). Under inga omständigheter får fler enheter avlägsnas under ett ingrepp vid processimulering än under en produktionsomgång. Exempel kan innefatta enheter som ska kasseras under rutinproduktion efter uppmontering eller efter en särskild typ av ingrepp.

- VIII.5.11 Om tillverkningsprocessen omfattar material som kommer i kontakt med produktens yta men sedan kasseras (t.ex. produktspolning) ska det kasserade materialet simuleras med näringsmedium och inkuberas som en del av den aseptiska processimuleringen, såvida det inte tydligt kan visas att detta förfarande inte påverkar produktens sterilitet.

- VIII.5.12 Fyllda enheter ska vid aseptisk processimulering inkuberas i en genomskinlig behållare för att säkerställa visuellt påvisande av mikrobiell tillväxt. Om produktens behållare inte är genomskinlig (t.ex. brunt glas, ogenomskinlig plast) kan dessa behållare ersättas med genomskinliga behållare med samma utformning för att underlätta påvisandet av kontaminering. När det inte är möjligt att använda en genomskinlig behållare med samma utformning ska en lämplig metod för påvisande av mikrobiell tillväxt utarbetas och valideras. Mikroorganismer som isolerats från kontaminerade enheter ska om möjligt identifieras till artnivå för att underlätta fastställandet av den sannolika kontamineringskällan.

- VIII.5.13 Fyllda enheter ska vid aseptisk processimulering inkuberas utan onödigt dröjsmål för att uppnå bästa möjliga utbyte vid en potentiell kontaminering. Valet av förhållanden och längd för inkuberingen ska vara vetenskapligt motiverat och validerat för att uppnå en lämplig känslighetsnivå vid påvisande av mikrobiell kontaminering.

- VIII.5.14 När inkubationen har slutförts ska vid aseptisk processimulering fyllda enheter inspekteras av personal som har lämplig utbildning och kompetens för att påvisa mikrobiologisk kontaminering. En sådan inspektion ska utföras under förhållanden som underlättar identifiering av mikrobiell kontaminering. Dessutom ska prover av fyllda enheter genomgå en positiv kontroll genom att de inokuleras med ett lämpligt urval av referensorganismer och lämpligt representativa lokala isolat.

- VIII.5.15 Målet är ingen tillväxt. Varje kontaminerad enhet ska anses vara en misslyckad aseptisk processimulering och följande åtgärder ska vidtas:

- En undersökning för att fastställa den eller de mest sannolika grundorsakerna.
- Fastställande och genomförande av lämpliga korrigerande åtgärder.
- Ett tillräckligt antal lyckade, på varandra följande aseptiska processimuleringar ska genomföras för att visa att processen återigen är kontrollerad (normalt minst tre processimuleringar).
- Det ska snabbt göras en kontroll av alla relevanta uppgifter om aseptisk produktion sedan den senaste lyckade aseptiska processimuleringen. Resultatet av kontrollen ska omfatta en riskbedömning av potentiella avvikelser i satser som tillverkats sedan den senaste lyckade aseptiska processimuleringen. Dessutom ska alla andra satser som inte frisläppts på marknaden omfattas av undersökningen. Alla beslut om huruvida de ska frisläppas ska ta hänsyn till resultatet av undersökningen.
- Alla produkter som har tillverkats på en linje efter en misslyckad processimulering ska hållas i karantän tills problemen har lösts.

- f) Om undersökningen av grundorsakerna visar att misslyckandet var kopplat till en operatörs agerande ska åtgärder vidtas för att begränsa den berörda operatörens deltagande till dess att denna fortbildats och rekvalificerats.
  - g) Produktionen får återupptas först efter det att en lyckad revalidering genomförts.
- VIII.5.16 Alla omgångar av aseptisk processimulering ska dokumenteras fullt ut och omfatta en återräkning av de behandlade enheterna (t.ex. enheter fyllda, inkuberade och inte inkuberade). En motivering för de fyllda men inte inkuberade enheterna ska ingå i dokumentationen. Alla ingrepp som utförs under den aseptiska processimuleringen ska dokumenteras, inklusive start- och sluttid för varje ingrepp och den eller de berörda personerna. Alla uppgifter om mikrobiell provtagning och andra uppgifter från tester ska dokumenteras i satsregistret för den aseptiska processimuleringen.
- VIII.5.17 En omgång av aseptisk processimulering får endast avbrytas när skriftliga förfaranden kräver att kommersiella satser hanteras på samma sätt. I sådana fall ska en undersökning utföras och dokumenteras.
- VIII.5.18 Valideringen av den aseptiska processen ska upprepas när den specifika aseptiska processen inte har varit i drift under en längre tid eller när processen, utrustningen, förfarandena eller omgivningen ändras på ett sätt som kan påverka den aseptiska processen, eller när det införs nya produktbehållare eller nya kombinationer av behållare och förslutningar.

#### AVSNITT IX

#### KVALITETSKONTROLL

- IX.1 Det ska finnas personal tillgänglig med lämplig utbildning och erfarenhet inom mikrobiologi och sterilitetsgaranti samt kunskap om processerna så att de kan stödja utformningen av tillverkningsverksamhet, miljöprovtagningssystem och alla typer av undersökningar som bedömer effekten av mikrobiologiskt kopplade händelser på den sterila produktens säkerhet.
- IX.2 Specifikationerna för råmaterial, komponenter och produkter ska innehålla krav på gränsvärden för mikrobiella ämnen, partiklar och endotoxiner/pyrogener när det anses nödvändigt med beaktande av provtagningsuppgifter och den övergripande kontaminationskontrollstrategin.
- IX.3 Ett test avseende mängden mikroorganismer (*bioburden*) ska utföras på varje sats för både aseptiskt fyllda produkter och produkter som slutsteriliserats, och resultaten ska beaktas som en del av den slutliga satskontrollen. Gränsvärden för mängden mikroorganismer (*bioburden*) omedelbart före det slutliga steriltfiltret eller slutsteriliseringsprocessen ska fastställas med beaktande av effektiviteten hos den metod som ska användas. Prover ska tas som är representativa för det värsta tänkbara scenariot (t.ex. i slutet av ståtiden). Om parametrar för *overkill*-sterilisering <sup>(37)</sup> fastställs för slutsteriliserade produkter ska mängden mikroorganismer (*bioburden*) provtas med lämpliga fastställda intervall.
- IX.4 För produkter som godkänts för parametrisk frisläppning ska det utarbetas ett stödande program för provtagning av mängden mikroorganismer (*bioburden*) före sterilisering av den fyllda produkten och innan steriliseringscykeln inleds, och testet av mängden mikroorganismer ska utföras för varje sats. Provtagningsplatserna för fyllda enheter före sterilisering ska baseras på ett värsta tänkbara scenario och vara representativa för satsen. Alla organismer som påträffas under testet av mängden mikroorganismer (*bioburden*) ska identifieras och deras inverkan på steriliseringsprocessens effektivitet bestämmas. I förekommande fall ska även nivån av endotoxiner/pyrogener provtas.
- IX.5 Det sterilitetstest som tillämpas på slutprodukten ska vara validerat för den berörda produkten. Detta test är endast det sista i en rad kritiska kontrollåtgärder genom vilka steriliteten garanteras och det får inte användas för att säkerställa steriliteten hos en produkt som inte uppfyller de relevanta parametrarna avseende utformning, förfarande eller validering.

<sup>(37)</sup> I denna bilaga avses med *overkill*-sterilisering en process som minskar antalet mikroorganismer med minst 12 log<sub>10</sub> och med ett minsta D-värde på 1 minut.

- IX.6 Sterilitetstestet ska utföras under aseptiska förhållanden. Dessutom ska prover som tas för sterilitetstestning vara representativa för hela satsen, men ska särskilt omfatta prover som tagits från de delar av satsen som anses löpa störst risk för kontaminering, till exempel
- när det gäller produkter som fyllts aseptiskt ska proverna omfatta behållare som fyllts i början och slutet av satsen; eventuellt kan ytterligare prover tas på grundval av risk (t.ex. efter kritiska ingrepp),
  - när det gäller produkter som har värmesteriliserats i sina slutliga behållare ska de prover som tas vara representativa för de värsta tänkbara platserna (t.ex. den potentiellt kallaste delen eller de delar som tar längst tid att värma i varje last),
  - när det gäller produkter som har frystorkats ska prover tas från olika laster för frystorkning.
- Anmärkning:* Om tillverkningsprocessen resulterar i en uppdelning av en sats (t.ex. för slutsteriliserade produkter) ska prover tas från varje del av satsen och ett sterilitetstest utföras för varje sådan del. När så är lämpligt ska man överväga att testa dessa delar separat med andra tester för slutprodukten.
- IX.7 Om det inte är möjligt att få resultatet av sterilitetstestet före frisläppningen på grund av att produktens hållbarhetstid är för kort, ska ytterligare processkontroller och provtagning och/eller alternativa testmetoder för att minska de identifierade riskerna vara vetenskapligt motiverade och dokumenterade.
- IX.8 Inga processer (t.ex. förångad väteperoxid, UV-ljus) som används för att dekontaminera sterilitetsprovers yttre ytor före testning får inverka negativt på testmetodens känslighet eller provets tillförlitlighet.
- IX.9 De odlingsmedier som används för produkttestning ska genomgå kvalitetskontroll enligt farmakopén före användning. De odlingsmedier som används för miljöprovtagning och aseptisk processimulering ska testas med avseende på främjande av tillväxt före användning, med hjälp av en vetenskapligt motiverad och utsedd grupp av referensmikroorganismer och med lämpligt representativa lokala isolat. Tester avseende kvalitetskontroll av odlingsmedier ska vanligtvis utföras av slutanvändaren. Om man lägger ut testning på entreprenad eller förlitar sig på leverantörens testning av odlingsmedier ska detta motiveras, och transport- och fraktförhållandena ska vederbörligen beaktas.
- IX.10 Miljöprovtagningsdata och trenddata som genereras för klassificerade områden ska kontrolleras som en del av produktsatsens certifiering/frisläppning. Det ska finnas ett skriftligt förfarande som beskriver de åtgärder som ska vidtas när data från miljöprovtagningen inte följer trenden eller överskrider de fastställda gränsvärdena. För produkter med kort hållbarhetstid, och där miljödata för tiden för tillverkningen inte finns tillgängliga, krävs en kontroll av senast tillgängliga data. Dessutom kan man överväga att använda snabba/alternativa metoder.
- IX.11 Om snabba och automatiserade mikrobiella metoder används vid tillverkningen ska dessa metoder valideras för den eller de berörda produkterna eller processerna.

## BILAGA II

## BIOLOGISKA OCH IMMUNOLOGISKA LÄKEMEDEL

## I. TILLÄMPNINGSOMRÅDE

- I.1 De ytterligare krav som fastställs i denna förordning ska gälla för tillverkning, kontroll och testning av biologiska och immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, med undantag av inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband.

I hela bilagan ska hänvisningen till biologiska veterinärmedicinska läkemedel eller till biologiska preparat förstås som att den även omfattar immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

- I.2 Antibiotika betraktas i allmänhet inte som biologiska preparat. Tillverkarna rekommenderas dock att följa kraven i denna bilaga när det gäller de tillverkningsförfaranden som beskrivs i detta dokument och som används vid tillverkningen av sådana veterinärmedicinska läkemedel.

- I.3 Tabell 1 visar de tillverkningssteg som i allmänhet omfattas av denna bilaga.

Tabell 1

| Typ av material och källa                                              | Exempel på produkt                                                 | Tillverkningssteg som omfattas av denna bilaga visas i grått<br>Kraven på god tillverkningssed ska öka från de tidiga stegen (t.ex. insamling) till de slutliga tillverkningsstegen (formulering, fyllning). För tidiga tillverkningssteg ska åtminstone principerna för god tillverkningssed följas. |                                                                   |                                                       |                       |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| Mänsklig källa                                                         | Enzymer från urin, hormoner                                        | Insamling av material <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Blandning och/eller initial bearbetning                           | Isolering och rening                                  | Formulering, fyllning |
| Animaliska källor eller växtkällor (inte genmodifierade/genredigerade) | Hepariner, insulin, enzymer, proteiner, allergenextrakt, immunsera | Insamling av växtmaterial eller animaliskt material <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                    | Sönderdelning, blandning och/eller initial bearbetning            | Isolering och rening                                  | Formulering, fyllning |
| Virus eller bakterier/fermentering/cellodling osv.                     | Virala eller bakteriella vacciner, enzymer, proteiner              | Etablering och bevarande av MCB, WCB, MSL, WSL (seedlots och cellbanker) <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                                                               | Cellodling och/eller fermentering                                 | Inaktivering i tillämpliga fall, isolering och rening | Formulering, fyllning |
| Bioteknik – fermentering/cellodling                                    | Rekombinanta produkter, MAb, allergener, vacciner                  | Etablering och bevarande av MCB, WCB, MSL, WSL (seedlots och cellbanker) <sup>(4)</sup>                                                                                                                                                                                                               | Cellodling och/eller fermentering                                 | Isolering, rening, modifiering                        | Formulering, fyllning |
| Animaliska källor (genmodifierade/genredigerade)                       | Rekombinanta proteiner                                             | Mastercellbank och workingcellbank (genmodifierad/genredigerad)                                                                                                                                                                                                                                       | Insamling, sönderdelning, blandning och/eller initial bearbetning | Isolering, rening, modifiering                        | Formulering, fyllning |

| Typ av material och källa                 | Exempel på produkt                           | Tillverkningssteg som omfattas av denna bilaga visas i grått<br>Kraven på god tillverkningssed ska öka från de tidiga stegen (t.ex. insamling) till de slutliga tillverkningsstegen (formulering, fyllning). För tidiga tillverkningssteg ska åtminstone principerna för god tillverkningssed följas. |                              |                                                    |                       |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|
| Växtkällor (genmodifierade/genredigerade) | Rekombinanta proteiner, vacciner, allergener | Mastercellbank och workingcellbank (genmodifierad/genredigerad)                                                                                                                                                                                                                                       | Odling, skörd <sup>(2)</sup> | Initial extraktion, isolering, rening, modifiering | Formulering, fyllning |

<sup>(1)</sup> Principerna för god tillverkningssed ska följas.

<sup>(2)</sup> Se avsnitt IV där det anges i vilken utsträckning principerna för god tillverkningssed är tillämpliga.

<sup>(3)</sup> Se avsnitt VI där det anges i vilken utsträckning god tillverkningssed är tillämplig.

<sup>(4)</sup> Se avsnitt VI där det anges i vilken utsträckning god tillverkningssed är tillämplig. Bevarande av en workingcellbank bör utföras i en miljö som överensstämmer med god tillverkningssed.

<sup>(5)</sup> Standarder för god jordbruks- och insamlingssed (GACP) för utgångsmaterial av växtbaserat ursprung är tillämpliga.

- I.4 Om det finns en kontinuerlig process som sträcker sig från erhållande/isolering av den aktiva substansen från en biologisk källa till tillverkning av slutprodukten (t.ex. veterinärmedicinska läkemedel som består av celler, virusbaserade vacciner eller fager) bör kraven i denna förordning gälla för hela tillverkningsprocessen.

## II. PERSONAL

- II.1 Personal (inklusive personal som arbetar med rengöring och underhåll) som arbetar i områden där biologiska produkter tillverkas och testas ska genomgå grundutbildning och fortbildning som är specifik för de tillverkade produkterna och de respektive arbetsuppgifterna, och som omfattar åtgärder för att skydda produkten, personalen och miljön, samt, i förekommande fall, utbildning i mikrobiologi.
- II.2 Personalen ska skyddas mot en infektion som kan orsakas av de biologiska agens som används vid tillverkningen. När det gäller biologiska agens som är kända för att orsaka sjukdom hos människor ska lämpliga åtgärder vidtas för att förhindra infektion hos personal som arbetar med agenset eller med försöksdjur. Det ska vid behov erbjudas relevant vaccinering och hälsokontroll med beaktande av den tillverkade produktens särskilda egenskaper (t.ex. BCG-vaccin <sup>(1)</sup>, rabies, brucella, leptospira och tuberkulinprodukter) och personalens arbetsuppgifter.
- II.3 När ett hälsotillstånd som kan ha en negativ inverkan på produktens kvalitet anmäls av berörd personal eller på annat sätt upptäcks, ska tillträde till produktionsområdet eller kontrollområdet vara förbjudet.
- II.4 När så krävs för att minimera risken för korskontaminering ska begränsningar av all personals förflyttning (inklusive personal inom kvalitetskontroll, underhåll och rengöring) tillämpas på grundval av principer för kvalitetsriskhantering <sup>(2)</sup>. I allmänhet ska personal inte röra sig från områden där de kan exponeras för levande mikroorganismer, genmodifierade/genredigerade organismer, toxiner eller djur till områden där andra produkter eller organismer hanteras. Om en sådan förflyttning är oundviklig ska det vidtas lämpliga åtgärder för kontaminationskontroll som står i proportion till riskerna.

<sup>(1)</sup> BCG-vaccin (*Bacillus Calmette-Guérin*).

<sup>(2)</sup> Personal som kommer in i ett inneslutet område där organismer inte har hanterats öppet under de senaste tolv timmarna anses inte löpa någon risk för kontaminering, såvida inte den berörda organismen är ett biologiskt agens där motsvarande sjukdom inte förekommer i det berörda landet eller geografiska området, eller där motsvarande sjukdom är föremål för profylaktiska åtgärder eller ett utrotningsprogram i det berörda landet eller geografiska området.

II.5 Lämpliga åtgärder ska vidtas för att förhindra att biologiska agenser förs ut från tillverkningsanläggningen av personal som fungerar som bärare. Beroende på typen av biologisk agens kan sådana åtgärder omfatta ett fullständigt byte av kläder och obligatorisk duschning innan personalen lämnar produktionsområdet.

### III. LOKALER OCH UTRUSTNING

#### III.1 Lokaler

III.1.1 Lokaler ska utformas på ett sådant sätt att risken för produkten och miljön kontrolleras. Detta kan uppnås genom användning av inneslutna, rena eller kontrollerade områden. I synnerhet gäller följande:

- a) Levande biologiska agens som är högpatogeta ska hanteras i inneslutna områden (inklusive förfaranden för kvalitetskontroll, forskning och diagnostik osv.). Nivån på inneslutning ska anpassas till agensets patogenicitet.
- b) Utan att det påverkar de inneslutningsåtgärder som kan krävas för vissa biologiska organismer enligt led a, får produktionen av biologiska agens i allmänhet ske i kontrollerade områden, förutsatt att den utförs i helt innesluten och steriliserad utrustning och att alla relevanta kopplingar görs i enlighet med kraven i bilaga I.
- c) Inaktiverade biologiska agens ska hanteras i rena områden. Rena områden ska också användas vid hantering av ej smittade celler som isolerats från multicellulära organismer och, i förekommande fall, sterilfiltrerade odlingsmedier.
- d) Öppen hantering som omfattar produkter eller komponenter som inte därefter steriliseras ska utföras i enlighet med kraven i bilaga I, i förekommande fall.
- e) Med undantag för blandning och efterföljande fyllning (eller när stängda system används) ska endast ett biologiskt agens hanteras vid en viss tidpunkt inom ett område.
- f) Produktionsförfaranden, såsom bevarande av celler, beredning av odlingsmedium, virusodling osv. som kan orsaka kontaminering ska utföras i separata områden, såvida inte lämpliga organisatoriska och tekniska åtgärder kan vidtas för att förhindra kontaminering.
- g) Produktionsområden där biologiska agens som är särskilt resistent mot desinfektion (t.ex. sporbildande bakterier) hanteras ska vara åtskilda och endast användas för detta särskilda ändamål tills de biologiska agenserna har inaktiverats, såvida inte lämpliga organisatoriska och tekniska åtgärder kan vidtas för att förhindra kontaminering.

III.1.2 Som en del av kontaminationskontrollstrategin ska nivån på miljökontroll vad gäller partikulär och mikrobiell kontaminering i produktionslokalerna anpassas till den aktiva substansen, intermediet eller slutprodukten och produktionssteget, med beaktande av utgångsmaterialens potentiella kontaminationsnivå och riskerna för produkten. I tillämpliga fall, i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering, ska miljöprovtagningsprogrammet kompletteras med metoder för att påvisa förekomst av specifika mikroorganismer (t.ex. värdorganismer, jäst, mögel, anaerober osv.).

III.1.3 Tillverknings- och lagringsutrymmen, processer och miljöklassificeringar ska utformas så att kontaminering av produkter genom främmande agens förhindras. Om processerna inte är stängda och produkten därför exponeras för den omgivande rumsmiljön (t.ex. genom tillsats, odlingsmedier, buffertlösningar, gaser) ska lämpliga kontrollåtgärder vidtas, inklusive tekniska kontroller och miljökontroller. Relevanta aspekter som tas upp i bilaga I ska tillämpas, inklusive aspekter som rör de miljöklasser som krävs och tillhörande kontroller.

III.1.4 Ventilationssystem ska utformas, konstrueras och underhållas för att minimera risken för korskontaminering mellan olika tillverkningsområden, vid behov med relevant inneslutning, och kan behöva vara specifika för ett område. På grundval av principerna för kvalitetsriskhantering ska användningen av ett system med enkelt luftflöde övervägas.

- III.1.5 Områden med övertryck ska användas för att processa sterila produkter, men i specifika områden när patogener exponeras är det av inneslutningsskäl godtagbart med undertryck. Om områden med undertryck eller säkerhetsbänkar används för aseptisk bearbetning av material med särskilda risker (t.ex. patogener) ska de omges av en ren zon av lämplig klass med ett övertryck. Dessa tryckkaskader ska vara tydligt definierade och kontinuerligt övervakas med lämpliga larminställningar.
- III.1.6 Andningsfilter ska vara hydrofoba och med lämpliga intervall valideras med integritetstester med avseende på den planerade livslängden, på grundval av lämpliga principer för kvalitetsriskhantering.
- III.1.7 Om det är nödvändigt för att hantera risken för kontaminering ska platser där utrustning slussas och omklädningsrum ha ett interlocksystem eller annat lämpligt system för att förhindra att mer än en dörr öppnas åt gången. Omklädningsrum ska förses med filtrerad luft med samma standard som arbetsområdets luft och vara utrustade med luftutsugningsanordningar så att det finns en tillräcklig luftcirkulation som är oberoende av arbetsområdets luftcirkulation. Platser där utrustning slussas ska normalt vara ventilerade på samma sätt, men oventilerade slussplatser, eller sådana som endast har tilluft, kan godtas.
- III.1.8 Avloppssystem ska vara utformade så att flytande avfall effektivt kan neutraliseras eller dekontamineras för att minimera risken för korskontaminering. Lokala bestämmelser ska följas för att minimera risken för kontaminering av den yttre miljön beroende på avfallsmaterialens biologiska risk.

#### Inneslutning

- III.1.9 Lokaler för inneslutning ska vara utformade så att de lätt kan desinficeras och ska ha följande egenskaper:
- Ingen direkt ventilering till utsidan.
  - Ventilation med luft vid undertryck: Luft ska extraheras genom HEPA-filter och får inte återcirkuleras utom till samma område, förutsatt att luften genomgår ytterligare HEPA-filtrering (detta villkor uppfylls normalt genom att luften återcirkuleras genom de normala HEPA-filtren för det området). Återcirkulering av luft mellan områden är godtagbar endast om frånluften passerar genom två HEPA-filter, varav det första kontinuerligt kontrolleras med avseende på integritet, och det finns lämpliga åtgärder för säker ventilering av frånluft om detta filter inte fungerar.
  - Om områden med undertryck används för inneslutning vid aseptisk bearbetning av material med särskilda risker ska de kombineras med ett en ren zon av lämplig klass med övertryck (zon/sluss med övertryck eller med undertryck). Dessa tryckkaskader ska vara tydligt definierade och kontinuerligt övervakas med lämpliga larminställningar.
  - Genom undantag från led b ska luft från tillverkningsområden som används för hantering av exotiska organismer <sup>(3)</sup> ventileras genom två uppsättningar HEPA-filter i serie, och luft från produktionsområden får inte återcirkuleras.
  - Det ska finnas ett system för insamling och desinfektion av flytande avfall, inklusive det kontaminerade kondensatet från steriliseringsutrustning, biogeneratorer osv. Dessutom ska fast avfall, inklusive djurkroppar, desinficeras, steriliseras eller förbrännas, enligt vad som är lämpligt. Kontaminerade filter ska avlägsnas med en säker metod.
  - Omklädningsrum ska vara utformade och användas som slussar och vara utrustade med tvätt- och duschmöjligheter, om så är lämpligt. Lufttrycksskillnader ska vara sådana att det inte finns något luftflöde mellan arbetsområdet och den yttre miljön eller någon risk för kontaminering av ytterkläder som används utanför området.

<sup>(3)</sup> I denna bilaga avses med *exotiska organismer* ett biologiskt agens där motsvarande sjukdom inte förekommer i det berörda landet eller geografiska området, eller där sjukdomen är föremål för profylaktiska åtgärder eller ett utrotningsprogram i det berörda landet eller geografiska området.

- g) Det finns ett slussystem för slussning av utrustning som är konstruerat så att det inte finns något flöde av kontaminerad luft mellan arbetsområdet och den yttre miljön eller någon risk för kontaminering av utrustningen i slussen. Slussen ska vara av lämplig storlek för att möjliggöra effektiv dekontaminering av ytan av material som slussas genom den. Man ska överväga att ha en tidsmätare på dörrens interlocksysteem så att dekontamineringsprocessen sker under tillräckligt lång tid för att vara effektiv.
- h) När så är lämpligt ska en barriärautoklav med dubbla dörrar användas för att på ett säkert sätt avlägsna avfallsmaterial och införa sterila föremål.

III.1.10 De åtgärder och förfaranden för inneslutning som tillämpas för att säkerställa operatörers och miljöns säkerhet får inte stå i strid med dem som krävs för att säkerställa produktens kvalitet.

#### *Utrymmen för flera produkter*

III.1.11 Tillverkning av biologiska preparat i ett utrymme för flera produkter är godtagbar om lämpliga åtgärder vidtas för att förhindra korskontaminering, exempelvis följande:

- Åtgärder för att förhindra korskontaminering mellan områden eller utrustning som inte är relaterade till varandra (t.ex. användning av komponenter för engångsbruk och tekniska åtgärder såsom stängda system).
- Validerade rengörings- och dekontamineringsförfaranden före den efterföljande tillverkningen av andra produkter, som även omfattar system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering.
- Miljöprovtagning i angränsande områden, under tillverkningen och efter avslutad rengöring och dekontaminering, som är specifik för den mikroorganism som tillverkas. Risker i samband med användning av viss provtagningsutrustning (t.ex. provtagning av luftburna partiklar) i områden där levande och/eller sporbildande organismer hanteras ska vederbörligen beaktas.
- Kontroll av förflyttning/avlägsnande av produkter, utrustning, tillhörande utrustning (t.ex. för kalibrering och validering) och engångsartiklar för att förhindra kontaminering av andra områden, andra produkter eller andra produktstadier (t.ex. förhindra kontaminering av inaktiverade produkter eller toxoider med produkter som inte är inaktiverade).
- Kampanjbaserad tillverkning.

Om tillverkningen inbegriper tillverkning av flera små satser från olika utgångsmaterial ska faktorer som donatorers hälsotillstånd och risken för total förlust av produkten beaktas när man överväger att godta att andra förfaranden utförs samtidigt.

III.1.12 För avslutande förfaranden (formulering, fyllning och förpackning) ska bedömningen av om det krävs särskilda utrymmen också ta hänsyn till den berörda biologiska produktens särskilda egenskaper och andra produkters egenskaper, inklusive eventuella icke-biologiska produkter, som hanteras i samma anläggning.

Andra kontrollåtgärder för avslutande förfaranden kan exempelvis vara särskilda sekvenser för tillsättning, blandningshastigheter, tids- och temperaturkontroller, gränsvärden för ljusexponering samt inneslutnings- och rengöringsförfaranden i händelse av spill.

### III.2 Utrustning

III.2.1 Utrustning som används vid hantering av levande organismer och celler, inklusive utrustning för provtagning, ska vara lämplig för att förhindra kontaminering under tillverkningsprocessen, underlätta dekontaminering och sterilisering (i tillämpliga fall) och undvika sammanblandning av olika organismer eller produkter.

Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt kontrollåtgärder för att undvika korskontaminering från sådana delar av utrustning som inte är fastsatta, såsom rör, ventiler och filter (t.ex. lämplig identifiering av deras funktion).

- III.2.2 Utrustning som används för lagring av biologiska agens eller produkter ska vara lämplig och användas på ett sådant sätt att all möjlig sammanblandning förhindras. Alla lagrade föremål ska vara tydligt och otvetydigt märkta i läckagesäkra behållare.
- III.2.3 I förekommande fall ska utrustningen vara utrustad med system för registrering och/eller larm (t.ex. utrustning som kräver temperaturkontroll). För att undvika haverier ska det finnas ett system för förebyggande underhåll och trendanalyser av dokumenterade uppgifter.
- III.2.4 Utrustning för förslutning som används för primär inneslutning ska utformas och regelbundet testas för att säkerställa att biologiska agenser inte kommer ut i den omgivande arbetsmiljön. Inlopp och utlopp för gaser ska skyddas så att tillräcklig inneslutning uppnås, t.ex. genom användning av steriliserande hydrofoba filter. Införande eller avlägsnande av material ska ske med hjälp av ett steriliserbart stängt system eller eventuellt genom ett lämpligt laminärt luftflöde.
- III.2.5 Vid behov ska utrustningen steriliseras ordentligt med en validerad metod. Utrustning som används för rening, separation eller koncentration ska steriliseras eller desinficeras, åtminstone mellan varje användning för olika produkter. Steriliseringsmetodernas inverkan på utrustningens effektivitet och validitet ska undersökas för att fastställa utrustningens livslängd.
- III.2.6 System för rengöring på plats <sup>(\*)</sup> (CIP) och ånga på plats <sup>(†)</sup> (sterilisering på plats [SIP]) ska användas när så är lämpligt. Ventiler på fermenteringskärl ska vara fullständigt steriliserbara med ånga.
- III.2.7 Lastning av frystorkar kräver ett lämpligt rent/inneslutet område. Urlastning av frystorkar kontaminerar den omedelbara omgivningen. När det gäller frystorkar med en dörr ska därför renrummet dekontamineras innan ytterligare en tillverkningsats tas in i området, såvida inte samma organism(er) ingår i den satsen. Frystorkar med två dörrar ska steriliseras efter varje cykel om de inte öppnas i ett rent område. Sterilisering av frystorkar ska utföras i enlighet med bilaga I. Vid kampanjtillverkning ska de åtminstone steriliseras efter varje kampanj.

#### IV. DJUR

Användningen av djur eller material från djur vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel omfattas av särskilda ytterligare krav:

- Biologiska substanser och produkter ska överensstämma med den senaste versionen av vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur.
- Specifikationerna för material av animaliskt ursprung ska beakta aspekter såsom djurens ålder, vikt och hälsotillstånd, beroende på vad som är lämpligt, och i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning.
- Kraven i farmakopén ska i tillämpliga fall efterlevas, inklusive behovet av särskilda tester i fastställda steg.
- Ett hälsoprogram ska inrättas för att provta med avseende på främmande agens som ger anledning till betänkligheter (zoonotiska sjukdomar, sjukdomar hos ursprungsdjuren). Vid inrättandet av ett sådant program ska specialistrådgivning inhämtas. I synnerhet ska rapporter från tillförlitliga källor om nationell förekomst av sjukdomar beaktas vid bedömningen av risker och riskreducerande faktorer. Exempel på sådana källor är Världsgesundhetsorganisationen för djurhälsa (WOAH) <sup>(§)</sup> samt information om program för hälsoövervakning och hälsokontroll på nationell och lokal nivå.

<sup>(\*)</sup> I denna bilaga avses med *rengöring på plats* (CIP) en metod, vanligtvis automatiserad, som används för att rengöra invändiga ytor på utrustning, rörledningar, kärl och tillbehör utan att demontera dem.

<sup>(†)</sup> I denna bilaga avses med *ånga på plats* (SIP) en metod, vanligtvis automatiserad, som används för att sterilisera invändiga ytor på utrustning, rörledningar, kärl och tillbehör utan att demontera dem.

<sup>(§)</sup> <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Fall av ohälsa hos ursprungsdjur/donatordjur ska undersökas med avseende på huruvida det är lämpligt att även fortsättsvis använda dessa djur och andra djur som kommit i kontakt med dem (vid tillverkning, som källor till utgångsmaterial och råmaterial, vid kvalitetskontroll och säkerhetstester). Besluten ska dokumenteras.

Det ska finnas ett förfarande för *look-back* som ska ligga till grund för beslutet om den fortsatta lämpligheten för den biologiska aktiva substans eller det läkemedel som innehåller utgångsmaterialet eller råmaterialet av animaliskt ursprung. Denna beslutsprocess får omfatta omanalys av bevarade prover från tidigare insamlingar från samma donatordjur (i tillämpliga fall) för att fastställa vilken donation som var den senaste med ett negativt resultat.

Karenstiden för terapeutiska medel som används för att behandla ursprungsdjur/donatordjur ska dokumenteras och användas för att fastställa om dessa djur ska avlägsnas från programmet under bestämda perioder.

- f) Särskild noggrannhet ska iakttagas när det gäller att förhindra och övervaka infektioner hos ursprungsdjur/donatordjur, inklusive aspekter som rör ursprung, anläggningar, djurhållning, biosäkerhetsförfaranden, testsystem eller kontroll av strö och foderråvaror. Detta är särskilt relevant för specificerat patogenfria (\*) djur där kraven i Europeiska farmakopéns monografi ska efterlevas. Övervakning av stallar och hälsa ska fastställas för andra kategorier av djur (t.ex. friska flockar eller besättningar).
- g) När det gäller produkter som tillverkas av material från djur som har genmodifierats eller vars genom har redigerats, ska spårbarheten upprätthållas när sådana djur skapas från ursprungsdjuren.
- h) Stallen för de djur som används vid produktion och kontroll av biologiska aktiva substanser och läkemedel ska vara åtskilda från produktions- och kontrollområden. Sådana stall ska omfattas av lämpliga åtgärder för inneslutning och/eller för rena områden och de ska vara åtskilda från andra djurstall. Det är särskilt viktigt att säkerställa att stallen för de djur som används för en kvalitetskontroll som omfattar användning av patogena biologiska agens är inneslutna på lämpligt sätt.
- i) På produktionsanläggningen ska djur, biologiska agens och tester som utförs på dem identifieras på vederbörligt sätt för att motverka varje risk för förväxling och för att kontrollera alla identifierade faror.
- j) Lämpliga åtgärder ska vidtas för att säkerställa kvaliteten på och spårbarheten för material av animaliskt ursprung från slakterier. I synnerhet ska avtalet/leveransavtalet med slakteriet innehålla de åtgärder som krävs för att säkerställa spårbarhet för levererat material samt genomförandet av lämpliga hygienåtgärder och andra nödvändiga kontrollåtgärder på slakteriet.
- k) Lämpliga kontroller (grundade på principer för kvalitetsriskhantering) ska tillämpas i leveranskedjan och under transport av djur eller animaliska material som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel, inklusive detaljerad dokumentation för att säkerställa spårbarhet. Spårbarheten ska säkerställas även vid förflyttning av material mellan platserna för ursprunglig insamling, partiell och slutlig rening, lagringsplatser, knutpunkter, grossister och förmedlare. Närmare uppgifter om sådana arrangemang ska dokumenteras och eventuella överträdelser ska dokumenteras, undersökas och åtgärdas.

(\*) I denna bilaga avses med *specificerat patogenfria* djur som är fria från specificerade patogener. Sådana flockar eller besättningar lever i en gemensam miljö och tas omhand av personal som inte har någon kontakt med grupper som inte är specificerat patogenfria.

## V. UTGÅNGSMATERIAL OCH RÅMATERIAL

- V.1 I de skriftliga specifikationerna ska det tydligt anges källa, ursprung och lämplighet för biologiska utgångsmaterial och råmaterial (t.ex. frysskyddande substanser, matarceller, reagenser, odlingsmedier, buffertlösningar, serum, enzymer, cytokiner, tillväxtfaktorer). Specifikationerna ska innehålla de kvalitetskrav som är nödvändiga för att säkerställa materialens lämplighet för den avsedda användningen och för att minimera variationen (och omfattar relevanta aspekter av produktion och kontroll). Mikrobiologiska kontroller är särskilt viktiga. De fastställda specifikationerna ska överensstämma med villkoren för godkännandet för försäljning. Utgångsmaterial och råmaterial ska identifieras på lämpligt sätt i alla de olika produktionsstegen.
- V.2 Om resultaten från de tester som krävs för frisläppning av utgångsmaterialen tar lång tid (t.ex. sterilitetstest) kan det vara tillåtet att processa utgångsmaterialet innan testresultaten finns tillgängliga, förutsatt att man är medveten om risken med att använda ett potentiellt felaktigt material och dess potentiella inverkan på andra satser samt att risken bedöms enligt principerna för kvalitetsriskhantering. I sådana fall ska tillfredsställande resultat av dessa tester vara ett villkor för frisläppningen av slutprodukten.
- V.3 Risken för kontaminering av utgångsmaterial och råmaterial under förflyttningen längs leveranskedjan ska bedömas, med särskild tonvikt på TSE (transmissibel spongiform encefalopati). Man ska även beakta material som kommer i direkt kontakt med tillverkningsutrustningen eller med produkten (t.ex. odlingsmedier som används i processimuleringsexperiment och smörjmedel som kan komma i kontakt med produkten).
- V.4 En kontrollstrategi för att skydda produkten och beredningen av lösningar, buffertlösningar och andra tillsatser på grundval av principerna i bilaga I ska tillämpas. De kontroller som krävs vad gäller kvaliteten på utgångsmaterial och råmaterial och den aseptiska tillverkningsprocessen är särskilt viktiga för produkter som inte kan genomgå slutlig sterilisering.
- V.5 Om det krävs sterilisering av utgångsmaterial och råmaterial ska den utföras, när så är möjligt, genom värme. Vid behov får även andra lämpliga metoder användas för inaktivering av biologiska material (t.ex. bestrålning och filtrering).
- V.6 Användning av antibiotika i tidiga tillverkningssteg för att minska mängden mikroorganismer (*bioburden*) (t.ex. i samband med tillvaratagande av levande vävnader och celler) ska i allmänhet undvikas. Användningen av antibiotika ska vara vederbörligen motiverad. I sådana fall ska antibiotika avlägsnas från tillverkningsprocessen i det steg som anges i godkännandet för försäljning.
- V.7 Lämpliga åtgärder ska vidtas i hela leveranskedjan för att säkerställa spårbarheten för substanser av animaliskt ursprung och humanbiologiska material som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel.

Hälsoinformation avseende donatorn (människa eller djur) som påverkar det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet och som blir tillgänglig efter tillvaratagandet ska beaktas vid en indragningsprocess.

## VI. SEEDLOT- OCH CELLBANKSSYSTEM

- VI.1 För att förhindra oönskade förändringar av egenskaper, som kan uppstå till följd av upprepade cellpassager eller flera generationer, ska produktionen av biologiska substanser och produkter som erhållits genom odling av mikroorganismer eller celler eller genom förökning i embryon och djur baseras på ett system med master- och workingseedlots<sup>(8)</sup> och/eller master- och workingcellbanker<sup>(9)</sup>.

<sup>(8)</sup> I denna bilaga avses med *masterseedlot* en odling av en mikroorganism som distribueras från en enda bulk till behållare och som processas tillsammans i ett enda förfarande på ett sådant sätt att enhetlighet och stabilitet säkerställs och kontaminering förhindras.

I denna bilaga avses med *workingseedlot* en odling av en mikroorganism som härrör från en masterseedlot och som är avsedd att användas vid produktion.

<sup>(9)</sup> I denna bilaga avses med *mastercellbank* en cellodling som distribueras till behållare i ett enda förfarande, processas tillsammans och lagras på ett sådant sätt att enhetlighet och stabilitet säkerställs och kontaminering förhindras.

I denna bilaga avses med *workingcellbank* en cellodling som härrör från en mastercellbank och som är avsedd att användas vid framtagandet av cellodlingar för produktion. En genmodifierad/genredigerad workingcellbank har samma innebörd men avser växter eller djur som har genmodifierats eller vars genom har redigerats.

- VI.2 Antalet generationer (fördubblingar, passager) mellan en seedlot eller cellbank, den aktiva biologiska substansen och slutprodukten ska överensstämma med specifikationerna i godkännandet för försäljning.
- VI.3 Som en del av hanteringen av produktens livscykel ska etableringen av seedlots och cellbanker, inklusive master- och workinggenerationer, ske under omständigheter som bevisligen är lämpliga och som omfattar en kontrollerad miljö som är lämplig för att skydda en seedlot och cellbank och den personal som hanterar dessa. Under etableringen av en seedlot och cellbank får dessutom inget annat levande eller infektiöst material (t.ex. virus, cellinjer eller cellstammar) hanteras samtidigt i samma område eller av samma personer.
- VI.4 För de steg som föregår genereringen av en seedlot eller cellbank, när endast principerna för god tillverkningssed kan tillämpas, ska det finnas dokumentation tillgänglig till stöd för spårbarheten, även när det gäller komponenter som används under utvecklingen och som kan påverka produktsäkerheten (t.ex. reagenser av biologiskt ursprung), i tillämpliga fall från det ursprungliga erhållandet och den genetiska utveckling. När det gäller vacciner krävs efterlevnad av kraven i Europeiska farmakopéns monografi *Vaccines for veterinary use* 01/2023:0062.
- VI.5 Efter etableringen av master- och workingcellbanker samt master- och workingseedlots ska förfaranden för karantän och frisläppning följas, inklusive lämplig karakterisering och testning med avseende på kontaminanter. Dessutom ska det visas att de är fortsatt lämpliga att använda genom att de efterföljande produktsatsernas egenskaper och kvalitet är enhetliga. Bevis på seedlots och cellbankers stabilitet och utbyte ska dokumenteras och register ska föras på ett sätt som möjliggör en trendutvärdering.
- VI.6 Seedlots och cellbanker ska lagras och användas på ett sådant sätt att risken för kontaminering eller förändring minimeras (t.ex. genom lagring i förslutna behållare i ångfasen av flytande kväve). Kontrollåtgärder vid lagring av olika seedlots och/eller celler i samma område eller utrustning ska förhindra sammanblandning och korskontaminering, med tanke på att materialen är infektiösa.
- VI.7 Lagringsbehållarna ska vara förslutna, tydligt märkta och förvaras vid lämplig temperatur. Det ska finnas en lagerförteckning. Lagringstemperaturen ska dokumenteras kontinuerligt och i tillämpliga fall ska nivån av flytande kväve övervakas. Avvikelser från fastställda gränsvärden samt vidtagna korrigerande och förebyggande åtgärder ska dokumenteras.
- VI.8 Det rekommenderas att dela upp lagren och lagra dem på olika platser för att minimera risken för en total förlust. Kontrollerna på sådana platser ska ge de garantier som anges i föregående punkter.
- VI.9 Lagringen och lagerhanteringen ska skötas enligt samma förfaranden och parametrar. När behållare har avlägsnats från hanteringssystemet för seedlots/cellbanker ska behållarna inte återföras till lagret.
- VII. PRODUKTION
- VII.1 Principer för kvalitetsriskhantering ska tillämpas i alla tillverkningssteg för biologiska veterinärmedicinska läkemedel för att minimera variationerna i processen och öka reproducerbarheten. De genomförda åtgärdernas effektivitet ska omprövas i samband med produktkvalitetskontroller.
- VII.2 Kritiska driftsparametrar (processparametrar) och andra indataparametrar som påverkar produktkvaliteten ska identifieras, valideras, dokumenteras och visas överensstämma med de krävda parametrarna.
- VII.3 Förändringar som görs i tillverkningsprocessen ska uppfylla kraven i artikel 26.3. Dessutom ska de sammanlagda effekterna av de förändringar som görs i tillverkningsprocessen på slutprodukten kvalitet, säkerhet och effekt utvärderas regelbundet.

- VII.4 Om utgångsmaterial från olika donatorer används ska lämpliga kontroller utföras för att minimera risken för korskontaminering eller sammanblandning.
- VII.5 För biologiska material som inte kan steriliseras (t.ex. genom filtrering) ska aseptisk bearbetning användas för att minimera introduktionen av kontaminanter. Kraven vad gäller aseptisk tillverkning i bilaga I ska tillämpas.
- VII.6 Villkoren för godkännandet för försäljning eller, i förekommande fall, i monografier i farmakopén ska avgöra om, och fram till vilket steg, de substanser och material som används vid tillverkningen av biologiska veterinärmedicinska läkemedel får innehålla en fastställd mängd mikroorganismer (*bioburden*) eller måste vara sterila. Lämpliga kontroller ska utföras för att säkerställa att de fastställda gränsvärdena respekteras.
- VII.7 Lämpliga åtgärder ska vidtas under alla produktionssteg och kontroller för att förhindra eller minimera förekomsten av oönskade mikroorganismer (*bioburden*) och tillhörande metaboliter och endotoxiner.
- VII.8 En kontrollstrategi för införsel av artiklar och material till produktionsområden ska genomföras på grundval av principer för kvalitetsriskhantering. Följande ska i tillämpliga fall genomföras:
- För aseptiska processer ska införseln av värmestabila artiklar och material in i ett rent/inneslutet område <sup>(10)</sup> helst ske genom en autoklav eller ugn av genomgångstyp. Värmekänsliga artiklar och material ska föras in genom en sluss med ett interlocksystem där de ska genomgå effektiva förfaranden för sanering av utsidan. Det är godtagbart att sterilisera artiklar och material på annat sätt under förutsättning att flera omslag används (enligt vad som är lämpligt med avseende på antalet steg innan de har förts in i det rena området) och att de förs in genom en sluss med lämpliga försiktighetsåtgärder avseende sanering av utsidan.
  - Utrustning, glasvaror, de yttre ytorna av produktbehållare och andra sådana material ska desinficeras med en validerad metod innan de slussas från ett inneslutet område. Endast ett absolut minimum av material får föras in i eller ut ur området.
  - Flytande eller fast avfall såsom rester efter skörd av ägg, odlingsflaskor för engångsbruk, oönskade odlingskulturer eller biologiska agens ska helst steriliseras eller desinficeras innan de slussas från ett inneslutet område. Alternativ som användning av förslutna behållare eller rörledningar kan dock vara lämpligt i vissa fall.
  - Om relevanta/kritiska råmaterial (såsom odlingsmedier och buffertlösningar) måste mätas eller vägas under produktionsprocessen (t.ex. på grund av risk för variationer), får små lager av dessa råmaterial förvaras i produktionsområdet under en angiven tidsperiod på grundval av fastställda kriterier (t.ex. under den tidsatsen tillverkas eller kampanjen pågår).
- VII.9 Odlingsmediers tillväxtfrämjande egenskaper ska visas vara lämpliga för avsedd användning. Om möjligt ska odlingsmedierna steriliseras på plats.
- VII.10 Tillsats av material eller kulturer till fermentorer och andra kärl samt provtagning ska utföras under noggrant kontrollerade förhållanden för att förhindra kontaminering och att levande mikroorganismer kommer ut. Det ska verifieras att kärnen är korrekt anslutna när tillsatsen eller provtagningen sker. Gaser, odlingsmedier, syra eller alkalier, skumdämpningsmedel och andra material som förs in i sterila biogeneratorer ska vid behov vara sterila.
- VII.11 Kontinuerlig övervakning av vissa produktionsprocesser, t.ex. fermentering, kan vara nödvändig (t.ex. kontinuerlig övervakning av parametrar som temperatur, pH, pO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> och mängd näringsämnen eller kolkälla i förhållande till cellernas tillväxt) och sådana uppgifter ska ingå i satsregistret. Särskild hänsyn ska tas till de kvalitetskontroller som krävs när kontinuerlig odling används.

<sup>(10)</sup> I denna bilaga avses med *rent/inneslutet område* ett område som är utformat och används på ett sådant sätt att det samtidigt uppnår målen för både ett rent område och ett inneslutet område.

- VII.12 Bildningen av droppar och skum ska undvikas eller minimeras så långt det är möjligt under tillverkningen. Centrifugering och blandning av produkter kan leda till aerosolbildning. Därför ska sådan verksamhet inneslutas på lämpligt sätt så att risken för korskontaminering eller, i förekommande fall, riskerna för operatörer eller miljön minimeras.
- VII.13 Oavsiktliga spill, särskilt av levande organismer, ska hanteras snabbt och säkert. Validerade dekontamineringsåtgärder ska finnas tillgängliga för varje organism eller grupp av besläktade organismer. Om det rör sig om olika stammar av enstaka bakteriearter eller mycket likartade virus får dekontamineringsprocessen valideras med en representativ stam, såvida inte det finns anledning att tro att de kan variera avsevärt när det gäller resistens mot den eller de berörda medlen.
- VII.14 Produktions- och kontrollmaterial, inklusive dokument, som är uppenbart kontaminerade (t.ex. genom spill eller aerosoler) eller om det rör sig om en potentiell farlig organism, ska dekontamineras på lämpligt sätt eller också ska informationen överföras på annat sätt.
- VII.15 Försiktighetsåtgärder ska vidtas för att undvika kontaminering eller förväxling under inkubationen. Separata inkubatorer ska användas för infekterade respektive icke-infekterade behållare och även i allmänhet för olika organismer eller celler. Det ska endast vara godtagbart att inkubatorer innehåller mer än en organism eller celltyp om lämpliga åtgärder vidtas för att försluta, dekontaminera utsidan på och avskilja behållarna. Odlingskärl och andra behållare ska vara noggrant och tydligt märkta. Det ska fastställas särskilda förfaranden för rengöring/dekontaminering av inkubatorer.
- VII.16 Om ett virus inaktiveras eller avlägsnas under tillverkningen ska åtgärder vidtas för att undvika risken för att behandlade produkter återkontamineras genom obehandlade produkter. Kärl som innehåller inaktiverade produkter får inte öppnas eller provtas i områden som innehåller levande biologiska agens. När det gäller sterila produkter och aseptisk tillverkning ska hanteringen ske i enlighet med bilaga I.
- VII.17 Inaktiveringsprocessen för levande organismer ska vara validerad. För produkter som inaktiveras genom tillsats av ett reagens (t.ex. mikroorganismer under vaccintillverkningen) ska processen säkerställa fullständig inaktivering av den levande organismen och förhindra all efterföljande kontaminering från utrustningsytor.
- VII.18 Om utrustning för kromatografi används vid kampanjtillverkning och i en miljö med flera produkter ska en lämplig kontrollstrategi (grundad på principer för riskhantering) tillämpas för matriser, kolonner och tillhörande utrustning. Återanvändning av samma matris i olika bearbetningssteg rekommenderas inte. Om matrisen återanvänds ska detta stödjas av lämpliga valideringsuppgifter. Acceptanskriterier, användningsförhållanden, metoder för regenerering, livslängd och sanerings- eller steriliseringsmetoder för kromatografikolonner ska fastställas.
- VII.19 Tillämpliga krav vid användning av utrustning och material som bestrålas fastställs i bilaga VII.
- VII.20 Fyllningen ska utföras så snart som möjligt efter produktionen. Behållare med bulkprodukter ska före fyllningen vara förslutna, märkta på lämpligt sätt och lagras under angivna temperaturförhållanden.
- VII.21 Om det uppstår en fördröjning mellan fyllningen av de slutliga behållarna och märkningen och förpackningen av dem ska det fastställas förfaranden för lagring av omärkta behållare för att undvika förväxling och säkerställa lämpliga lagringsförhållanden. Man ska vara särskilt uppmärksam vid lagring av värmekänsliga eller ljuskänsliga produkter. Lagringstemperaturer ska anges.
- VII.22 Det ska finnas ett system för att säkerställa behållarnas integritet och förslutning efter fyllningen när slutprodukterna eller intermediaten medför särskilda risker, och förfaranden ska fastställas för att hantera läckage eller spill. Det ska också finnas förfaranden för fyllning och förpackning så att produkten hålls inom relevanta angivna gränsvärden, t.ex. vad gäller tid och/eller temperatur.

VII.23 Injektionsflaskor som innehåller levande biologiska agenser ska hanteras (inklusive förslutningen av dem) så att inte andra produkter kontamineras eller levande agenser kommer ut i omgivningen eller den yttre miljön. Dessa organismers livskraftighet och biologiska klassificering ska beaktas vid hanteringen av sådana risker.

VII.24 Det ska säkerställas att materialet till läkemedelsbehållare är lämpligt med beaktande av produktens egenskaper och lagringsförhållandena (t.ex. produkter som bör lagras vid ultralåg temperatur). Det ska verifieras att etiketterna är kompatibla med ultralåga lagringstemperaturer, när sådana temperaturer används.

## VIII. KVALITETSKONTROLL

VIII.1 Eftersom kontroller av biologiska produkter vanligtvis omfattar biologiska analysmetoder, som ofta har större variation än fysikalisk-kemiska bestämningar, ska särskild uppmärksamhet ägnas åt processkontroller. Testning med avseende på processkontroller ska utföras i lämpliga produktionssteg för att kontrollera de förhållanden som är viktiga för slutprodukts kvalitet. Särskild uppmärksamhet ska ägnas kvalitetskontroller när kontinuerlig odling används.

VIII.2 Det kan krävas kontinuerlig övervakning av data under en produktionsprocess, till exempel övervakning av fysiska parametrar under fermentering.

VIII.3 Det kan vara nödvändigt att bevara tillräckliga mängder prover av mellanprodukter under lämpliga lagringsförhållanden så att en satskontroll ska kunna upprepas eller bekräftas.

VIII.4 Om det händer att intermediär lagras under längre perioder (dagar, veckor eller längre) ska man överväga att i programmet för fortlöpande hållbarhet ta med satser av slutprodukten som är tillverkade av material som lagrats under de längsta processperioderna.

VIII.5 Den fortlöpande hållbarhetsövervakningen kan kräva djurförsök. I sådana fall, när inga alternativa testmetoder finns tillgängliga och i syfte att minska användningen av djurförsök, får testfrekvensen anpassas enligt en riskbaserad metod. Metoder med bracketing och matrixing får också tillämpas om det är vetenskapligt motiverat i hållbarhetsprotokollet.

VIII.6 För cellulära produkter ska sterilitetstester utföras på antibiotikafria cellkulturer eller cellbanker för att påvisa frånvaro av bakterie- och svampkontaminering och för att vid behov kunna påvisa svårödlade organismer.

VIII.7 För biologiska läkemedel med kort hållbarhetstid (dvs. högst 14 dagar) som kräver en satscertifiering innan alla tester för kvalitetskontroll av slutprodukten (t.ex. sterilitetstester) har slutförts, ska en lämplig kontrollstrategi finnas som tar hänsyn till produktens och tillverkningsprocessens särskilda egenskaper och tar hänsyn till kontrollerna av och egenskaperna hos utgångsmaterial och råmaterial. Det krävs en detaljerad beskrivning av förfarandet för frisläppning, inklusive de olika ansvarsområdena för personal som deltar i bedömningen av produktions- och analysdata. En kontinuerlig bedömning av kvalitetssäkringssystemets ändamålsenlighet ska göras, inklusive register som förs på ett sätt som möjliggör en trendutvärdering.

Om det inte finns några tester för slutprodukten på grund av dess korta hållbarhetstid kan man överväga alternativa metoder för att få fram likvärdiga uppgifter som möjliggör en initial satscertifiering (t.ex. snabba mikrobiologiska metoder). Förfarandet för certifiering och frisläppning av satser får genomföras i två eller flera steg:

- Bedömning (av en utsedd person) av register över satsbearbetning, resultat från miljöprovtagning (i förekommande fall), alla avvikelser från standardförfaranden och tillgängliga analysresultat.

- Bedömning av den sakkunnig personen av slutliga analytiska tester och annan information som finns tillgänglig för en slutlig certifiering. Det ska finnas ett förfarande för att beskriva de åtgärder som ska vidtas om testresultaten inte överensstämmer med specifikationerna. Sådana händelser ska undersökas noggrant och de relevanta korrigerande och förebyggande åtgärder som vidtas ska dokumenteras för att förhindra en upprepning.

## IX. SÄRSKILDA KRAV FÖR VISSA PRODUKTTYPER

### IX.1 Allergenprodukter

Följande ytterligare krav gäller för allergenprodukter:

- a) Ursprungsmaterial ska beskrivas tillräckligt detaljerat för att säkerställa att det är enhetligt vid leverans, t.ex. gängse benämning, vetenskapligt namn, ursprung, art, gränsvärden för kontaminanter och insamlingsmetod. Material som härrör från djur ska komma från friska djur. Det ska finnas lämpliga biosäkerhetskontroller för kolonier (t.ex. kvalster, djur) som används för extraktion av allergener. Allergenprodukter ska lagras under fastställda förhållanden för att minimera försämringen.
- b) Stegen i produktionsprocessen, inklusive förbehandling, extraktion, filtrering, dialys, koncentration eller frystorkning, ska beskrivas i detalj och valideras.
- c) Modifieringsprocesserna för att framställa modifierade allergenextrakt (t.ex. allergoider <sup>(11)</sup>, konjugat) ska beskrivas. Intermediat i tillverkningsprocessen ska också identifieras och kontrolleras.
- d) Blandningar av allergenextrakt ska beredas från enskilda extrakt av material från en enda källa. Varje enskilt extrakt ska betraktas som en aktiv substans.

För rekombinanta allergener gäller även de ytterligare kraven i avsnitt IV.4.

### IX.2 Produkter av animaliskt immunsera

Följande ytterligare krav gäller för produkter av animaliskt immunsera:

- a) Särskild noggrannhet ska iakttas vid kontrollen av antigener av biologiskt ursprung för att säkerställa deras kvalitet och enhetlighet samt frånvaron av kontaminering från främmande agens. Beredningen av material som används för att immunisera ursprungsdjuren (t.ex. antigener, bärare av haptener <sup>(12)</sup>, adjuvanter, stabiliseringsmedel) samt lagringsförhållandena för sådant material omedelbart före immuniseringen ska ske i enlighet med dokumenterade förfaranden.
- b) Scheman för immunisering, blodprov och insamling av blod ska överensstämma med villkoren för godkännandet för försäljning.
- c) Tillverkningsförhållanden för beredning av subfragment av antikroppar (t.ex. Fab eller F(ab')<sub>2</sub>) och eventuella ytterligare modifieringar ska överensstämma med validerade parametrar. Om sådana enzymer består av flera komponenter ska deras enhetlighet säkerställas.

### IX.3 Vacciner

Följande ytterligare krav gäller för vacciner:

- a) Om ägg används ska hälsotillståndet för alla ursprungsflockar som används vid produktionen av äggen (specifiserat patogenfria eller friska flockar) säkerställas.
- b) Integriteten hos de behållare som används för att lagra mellanprodukter och ståtider ska valideras.
- c) Den ordning i vilken aktiva substanser, adjuvanter och hjälpämnen tillsätts under beredningen av ett intermediat eller en slutprodukt ska överensstämma med specifikationerna.

<sup>(11)</sup> Allergener som modifieras kemiskt för att minska IgE-reaktiviteten.

<sup>(12)</sup> En molekyl med låg molekylvikt som inte i sig är antigen om den inte är kopplad till en bärarmolekyl.

- d) Om tillverkning eller testning inbegriper hantering av organismer med en högre biologisk säkerhetsnivå (t.ex. panzootiska vaccinstammar) ska det finnas lämpliga inneslutningsåtgärder i enlighet med relevanta nationella krav. Relevanta godkännanden ska finnas tillgängliga för verifiering.

#### IX.4 Rekombinanta produkter

Följande ytterligare krav gäller för rekombinanta produkter:

- a) Processförhållandena under celltillväxt, proteinuttryck och rening ska hållas inom validerade parametrar för att säkerställa en enhetlig produktion med ett fastställt intervall för föroreningar. Beroende på vilken typ av cell som används i produktionen kan ytterligare åtgärder krävas för att säkerställa säkerheten avseende virus. Om tillverkningsprocessen omfattar flera skördar ska perioden för kontinuerlig odling ligga inom fastställda gränsvärden.
- b) Reningsprocesserna för att avlägsna oönskade värdcellsproteiner, nukleinsyror, kolhydrater, virus och andra föroreningar ska ligga inom fastställda validerade gränsvärden.

#### IX.5 Monoklonala antikroppsprodukter

Följande ytterligare krav gäller för monoklonala antikroppsprodukter:

- a) Monoklonala antikroppar kan framställas med hybridomteknik eller genom rekombinant DNA-teknik. Det ska finnas lämpliga kontrollåtgärder för de olika ursprungscellerna (inklusive matarceller om sådana används) och materialen som används för att etablera hybridomcellen/cellinjen i syfte att garantera produktens säkerhet och kvalitet. Det ska verifieras att dessa celler och material ligger inom godkända gränsvärden. Säkerheten avseende virus är särskilt viktig. Uppgifter om produkter som genereras genom samma teknikplattform för tillverkning kan godtas för att påvisa lämplighet.
- b) Produktions- och produktparametrar för slutet av en produktionscykel (t.ex. temperatur, pH, densitet, syre, cellers livskraftighet) och för förtidigt avslutade produktionscykler ska fastställas och övervakas.
- c) Tillverkningsförhållanden för beredning av subfragment av antikroppar (t.ex. Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv) och eventuella ytterligare modifieringar (t.ex. radioaktiv märkning, konjugering, kemisk bindning) ska överensstämma med validerade parametrar.

#### IX.6 Veterinärmedicinska läkemedel som härrör från genmodifierade/genredigerade djur

Följande ytterligare krav är tillämpliga på veterinärmedicinska läkemedel som härrör från genmodifierade/genredigerade djur:

- a) Djur som används för produktion ska vara tydligt och unikt identifierade och det ska finnas ett *back up*-system om den primära markören går förlorad.
- b) Genealogin för de ursprungliga djuren och fram till produktionsdjuren ska dokumenteras. Eftersom den genmodifierade/genredigerade linjen kommer att härröra från ett enda genetiskt ursprungsdjur får material från olika genmodifierade/genredigerade linjer inte blandas.
- c) De förhållanden under vilka produkten skördas ska överensstämma med villkoren för godkännandet för försäljning. Skördeschemat och de villkor enligt vilka djur får avlägsnas från produktionen ska överensstämma med godkända förfaranden och acceptansvärden.
- d) Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt att påvisa enhetlighet mellan olika satser.

**IX.7 Veterinärmedicinska läkemedel som härrör från genmodifierade/genredigerade växter**

Följande ytterligare krav är tillämpliga på veterinärmedicinska läkemedel som härrör från genmodifierade/genredigerade växter:

- a) Ytterligare särskilda åtgärder kan krävas för att förhindra att de genmodifierade/genredigerade master- och workingcellbankerna kontamineras med främmande växtmaterial och relevanta främmande agens. Genens stabilitet inom det fastställda antalet generationer ska övervakas.
- b) Växterna ska vara tydligt och unikt identifierade och förekomsten av viktiga växtegenskaper, inklusive hälsotillstånd, ska under hela odlingsperioden verifieras med bestämda intervall för att säkerställa en enhetlig avkastning mellan olika skördar.
- c) Säkerhetsarrangemang för att skydda grödorna ska när så är möjligt fastställas för att minimera risken för kontaminering med mikrobiologiska agens och korskontaminering med ej besläktade växter. Åtgärder ska vidtas för att förhindra att material som bekämpningsmedel och gödselmedel kontaminerar produkten. Ett övervakningsprogram ska upprättas och alla resultat dokumenteras. Varje incident ska undersökas och dess inverkan på grödans fortsatta inkludering i produktionsprogrammet ska fastställas.
- d) Det ska fastställas förhållanden enligt vilka växter får avlägsnas från produktionen. Acceptansvärden ska fastställas när det gäller material (t.ex. värdproteiner) som kan störa reningsprocessen. Det ska verifieras att resultaten ligger inom de godkända gränsvärdena.
- e) Miljöförhållanden (temperatur, regn) som kan påverka det rekombinanta proteinets kvalitetsegenskaper och avkastning från tidpunkten för plantering och odling fram till skörd samt det skördade materialets tillfälliga lagring ska dokumenteras. Principerna i dokument som *Guidelines on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin* <sup>(13)</sup> ska beaktas vid fastställandet av sådana förhållanden.
- f) Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt att påvisa enhetlighet mellan olika satser.

---

<sup>(13)</sup> EMEA/HMPC/246816/2005.

BILAGA III

SÄRSKILDA KRAV FÖR VISSA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

I denna bilaga föreskrivs ytterligare krav och särskilda anpassningar av de krav som fastställs i denna förordning och som ska tillämpas på vissa typer av veterinärmedicinska läkemedel.

Om inget annat anges ska kraven i denna bilaga gälla utöver de krav som anges i förordningen. I händelse av konflikt ska de särskilda krav som anges i denna bilaga ha företräde.

- I. VÄXTBASERADE VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL
- I.1

Med tanke på variationen i växtbaserade material är kontrollen av växtbaserade material (växtbaserade substanser och växtbaserade beredningar) som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel särskilt viktig.
- I.2

Växtbaserade material som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel ska vara av lämplig kvalitet. Valet av utsäde samt odlings- och skördeförhållanden är viktiga aspekter av den växtbaserade substansens kvalitet som kan påverka slutprodukten enhetlighet.
- I.3

Tabell 1 visar tillämpningen av god praxis i samband med tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel.

Tabell 1

| Moment                                                                                                                                          | God jordbruks- och insamlingssed | God tillverkningssed för aktiva substanser som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel eller god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel, beroende på vad som är tillämpligt | God tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Odling, insamling och skörd av växter, alger, svampar och lavar samt insamling av exsudat                                                       | Tillämplig                       |                                                                                                                                                                                                           |                                                        |
| Sönderdelning och torkning av växter, alger, svampar, lavar och exsudat <sup>(1)</sup>                                                          | Tillämplig                       | Tillämplig                                                                                                                                                                                                |                                                        |
| Pressning av växter och destillation <sup>(2)</sup>                                                                                             |                                  | Tillämplig                                                                                                                                                                                                |                                                        |
| Finfördelning, bearbetning av exsudat, extraktion av växter, fraktionering, rening, koncentration eller fermentering av växtbaserade substanser |                                  | Tillämplig                                                                                                                                                                                                |                                                        |

| Moment                                                                                                  | God jordbruks- och insamlingssed | God tillverkningsssed för aktiva substanser som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel eller god tillverkningsssed för veterinärmedicinska läkemedel, beroende på vad som är tillämpligt | God tillverkningsssed för veterinärmedicinska läkemedel |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Vidare bearbetning till läkemedelsform, inklusive förpackning som färdigt veterinärmedicinskt läkemedel |                                  |                                                                                                                                                                                                             | Tillämplig                                              |

- (<sup>1</sup>) Tillverkarna ska genomföra dessa moment i enlighet med godkännandet för försäljning. För initiala moment som sker på fältet och som motiveras i godkännandet för försäljning, ska standarderna för god jordbruks- och insamlingssed (GACP) för utgångsmaterial av växtbaserat ursprung tillämpas. God tillverkningsssed ska tillämpas på ytterligare sönderdelnings- och torkningssteg.
- (<sup>2</sup>) Om pressning av växter och destillation måste ingå som en del av skörden för att upprätthålla produktens kvalitet enligt de godkända specifikationerna, är det godtagbart att de utförs på fältet, förutsatt att odlingen är förenlig med GACP. Detta tillvägagångssätt får endast godtas i undantagsfall och under förutsättning att det ingår i det relevanta godkännandet för försäljning. För moment som utförs på fältet ska lämplig dokumentation, kontroll och validering enligt goda tillverkningsprinciper säkerställas.

I.4 Växtbaserade material som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel ska uppfylla följande krav:

- a) Specifikationerna ska fastställas i enlighet med godkännandet för försäljning och ska omfatta följande:
- Växtens vetenskapliga namn enligt binär nomenklatur (släkte, art, underart/varietet och auktor (t.ex. Linnaeus). Annan relevant information, t.ex. sortnamn och kemotyp, ska också anges, när så är lämpligt.
  - Uppgifter om växtens ursprung (ursprungsland eller ursprungsregion samt, i förekommande fall, odling, tidpunkt för skörd, insamlingsmetod, eventuellt använda bekämpningsmedel, eventuell radioaktiv kontaminering osv.).
  - Vilken eller vilka delar av växten som används.
  - När en torkad växt används ska torksystemet anges.
  - En beskrivning av den växtbaserade substansen och av en makro- och mikroskopisk undersökning av den.
  - Lämpliga tester för identifiering, i förekommande fall, inklusive tester för identifiering av beståndsdelar med känd terapeutisk aktivitet eller markörer. Särskilda särskiljande tester krävs när en växtbaserad substans kan vara förvanskad/utbytt. Ett autentiskt referensexemplar ska finnas tillgängligt för identifiering.
  - Vattenhalten för växtbaserade substanser, som ska fastställas i enlighet med Europeiska farmakopén.
  - Bestämning av beståndsdelar med känd terapeutisk aktivitet eller, i förekommande fall, markörer.
  - Metoder för att fastställa en eventuell kontaminering med bekämpningsmedel och de godtagna gränsvärdena, i enlighet med metoder i Europeiska farmakopén eller om sådana saknas med en lämplig validerad metod, om inte annat är motiverat.
  - Tester för att fastställa kontaminering med svamp och/eller mikrobiell kontaminering, inklusive aflatoxiner, andra mykotoxiner, angrepp av skadegörare och godtagna gränsvärden, när så är lämpligt.

- Tester för giftiga metaller samt för sannolika kontaminanter och inblandade ämnen, när så är lämpligt.
- Tester för främmande material, när så är lämpligt.
- Andra ytterligare tester enligt den allmänna monografin om växtbaserade substanser i Europeiska farmakopén eller enligt den särskilda monografin om växtbaserade substanser, när så är lämpligt.

All behandling som används för att minska kontaminering med svamp/mikrobiell kontaminering eller andra angrepp ska anges.

Specifikationerna ska innehålla uppgifter om processen, tester och gränsvärden för resthalter, när så är lämpligt.

- b) Leverantörer av växtbaserade material ska följa god jordbruks- och insamlingssed. Leverantörerna ska var föremål för revision av tillverkaren av det växtbaserade veterinärmedicinska läkemedlet i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering. Sådana revisioner får läggas ut på entreprenad.
- I.5 Följande försiktighetsåtgärder ska vidtas vad gäller lagringsområden för växtbaserat material som används vid framställning av veterinärmedicinska läkemedel:
- a) Effektiva åtgärder ska vidtas för att förhindra spridning av insekter, andra djur eller mikroorganismer som förs in med den växtbaserade substansen, i syfte att förhindra fermentering, mögeltillväxt och korskontaminering. Det ska finnas separata inneslutna områden för karantän av inkommande växtbaserade substanser och för godkända växtbaserade substanser.
  - b) Lagringsområden ska vara välventilerade och behållare ska vara placerade på ett sådant sätt att luften kan cirkulera fritt.
  - c) Vid behov ska särskilda villkor avseende luftfuktighet, temperatur eller skydd mot ljus fastställas och kontrolleras.
- I.6 Växtbaserade materials och växtbaserade läkemedels identitet och deras kvalitet ska fastställas i enlighet med relevant gällande europeisk vägledning för kvalitet och med specifikationerna för växtbaserade läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel eller, i förekommande fall, med kraven i särskilda relevanta monografier i Europeiska farmakopén.
- I.7 Anvisningar för bearbetning ska beskriva de olika förfaranden som den växtbaserade substansen ska genomgå, såsom rengöring, torkning, krossning och siktning, inklusive tid och temperaturer för torkning, samt metoder för att kontrollera storleken på bitarna eller partiklarna. Skriftliga anvisningar ska utarbetas och register ska föras för att säkerställa att varje behållare med växtbaserad substans noggrant undersöks för att upptäcka eventuell förvanskning/utbyte eller förekomst av främmande ämnen, såsom metall- eller glasbitar, djurdelar, djurexkrement, stenar, sand eller röta, och tecken på förmultning.
- Anvisningar för bearbetning ska också beskriva säkerhetssiktning eller andra metoder för att avlägsna främmande material och lämpliga förfaranden för rengöring/urval av växtmaterial innan den godkända växtbaserade substansen lagras eller innan tillverkningen inleds.
- För framställning av en växtbaserad beredning ska anvisningarna innehålla uppgifter om lösningsmedel, tid och temperatur för extraktionen, uppgifter om eventuella koncentrationssteg och vilka metoder som använts.
- I.8 Om damm bildas under tillverkningen (inklusive provtagningen) ska användning av dammutsugning, särskilda lokaler eller andra sätt övervägas för att förhindra korskontaminering och underlätta rengöring.
- I.9 Den utrustning och de filtreringsmaterial som används vid tillverkningsprocessen ska vara kompatibla med extraktionslösningsmedlet för att förhindra att ämnet frigörs eller absorberas på ett oönskat sätt, vilket kan påverka produkten.

I.10 Eftersom medicinalväxter/växtbaserade substanser är heterogena till sin natur ska följande åtgärder vidtas när det gäller provtagning:

- a) Varje sats ska identifieras genom sin egen dokumentation.
- b) Ett referensprov av växtmaterialet är nödvändigt, särskilt i de fall då den växtbaserade substansen inte beskrivs i Europeiska farmakopén eller i en annan farmakopé i en medlemsstat. Prover av omalt växtmaterial krävs om pulver används.

I.11 Personal som ansvarar för kvalitetskontroll ska ha särskild sakkunskap och erfarenhet av växtbaserade substanser, växtbaserade beredningar och/eller växtbaserade läkemedel för att kunna utföra tester för identifiering och påvisa förvanskning, förekomst av svamptillväxt, angrepp, bristande enhetlighet i en leverans av råmaterial osv.

## II. VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM ÄR AVSEDDA ATT BLANDAS I FODER SOM INNEHÅLLER LÄKEMEDEL

II.1 Eftersom tillverkningen av medicinska förblandningar kräver användning av stora mängder växtdelar som kan locka till sig insekter och gnagare, är det särskilt viktigt att se till att lokalerna utformas, utrustas och drivs på ett sätt som minimerar risken för att insekter och gnagare kommer in i anläggningen. Förbättrade system för skadedjursbekämpning ska införas för övervakning och för att minimera risken för att skadedjur tar sig in samt så att åtgärder kan vidtas där så är lämpligt.

II.2 På grund av den stora mängd damm som bildas vid tillverkningen av bulkmaterial till förblandningar är det särskilt viktigt att korskontaminering undviks och att rengöring underlättas, till exempel genom installation av slutna transportsystem och dammsugning, när så är möjligt. Installationen av sådana system undanröjer dock inte behovet av regelbunden rengöring av produktionsområdena.

II.3 De delar av processen som sannolikt har en betydande negativ inverkan på den eller de aktiva substansernas hållbarhet (t.ex. användningen av ånga vid pelletstillverkning) ska utföras på ett enhetligt sätt från sats till sats.

II.4 När så är möjligt ska tillverkningen av förblandningar ske i särskilda områden som om möjligt inte utgör en del av den huvudsakliga tillverkningsanläggningen. Alternativt ska sådana särskilda områden omges av en buffertzona för att minimera risken för kontaminering av andra tillverkningsområden.

## III. VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL MOT EKTOPARASITER

Veterinärmedicinska läkemedel mot ektoparasiter (ektoparasitmedel) för utvärtes bruk på djur får framställas och fyllas på kampanjbasis i specifika områden för bekämpningsmedel. Andra kategorier av veterinärmedicinska läkemedel får dock inte framställas i sådana områden.

## IV. VÄTSKOR, KRÄMER OCH SALVOR

Eftersom vätskor, krämer och salvor kan vara särskilt känsliga för mikrobiell och annan kontaminering under tillverkningen ska följande åtgärder övervägas:

- a) Användning av stängda system för bearbetning och slussning rekommenderas. Om produkter eller öppna rena behållare exponeras för omgivningen ska det finnas effektiv ventilation med filtrerad luft.
- b) Tankar, behållare, rörledningar och pumpar ska utformas och installeras så att rengöring underlättas. I synnerhet ska utrustningen ha ett minimum av blindgångar eller platser där restprodukter kan ackumuleras och där mikrobiell tillväxt främjas.
- c) Användning av glasutrustning ska undvikas när så är möjligt. Rostfritt stål av hög kvalitet är ofta det bästa materialet för de delar som kommer i kontakt med produkten.

- d) Den kemiska och mikrobiologiska kvaliteten på det vatten som används i produktionen ska vara specificerad och ska övervakas. Försiktighet ska iakttas vid underhåll av vattensystem för att undvika risken för mikrobiell tillväxt. Efter en eventuell kemisk sanering av vattensystemen ska ett validerat spolningsförfarande genomföras för att säkerställa att saneringsmedlet har avlägsnats effektivt.
- e) Material som kan ge ifrån sig fibrer eller andra kontaminanter, såsom kartong eller lastpallar av trä, får inte tas in i de områden där produkter eller rena behållare är exponerade.
- f) Blandningar eller suspensioner ska vara fortsatt homogena under fyllning. Särskild försiktighet ska iakttas i början av en fyllningsprocess, efter avbrott och i slutet av processen för att säkerställa att homogeniteten bibehålls.
- g) Om slutprodukten inte omedelbart förpackas ska den maximala lagringstiden och lagringsförhållandena vara specificerade och följas.

## V. MEDICINSKA GASER

### V.1 Tillämpningsområde

I detta avsnitt föreskrivs ytterligare krav som är tillämpliga på tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller medicinska gaser. I detta avsnitt avses med *gas* varje ämne som är fullständigt gasformigt vid 1,013 bar och +20 °C eller som har ett ångtryck som överstiger 3 bar vid +50 °C.

I särskilda fall av kontinuerlig tillverkning, där ingen mellanlagring av gasen mellan tillverkningen av den aktiva substansen och tillverkningen av läkemedlet är möjlig, omfattas hela processen (från den aktiva substansens utgångsmaterial till slutprodukten) av denna förordning.

### V.2 Personal

Personalen ska ha särskild utbildning i de specifika farorna med dessa produkter. Utbildningsprogrammen ska omfatta tankbilschaufförer och personal hos underleverantören som kan påverka medicinska gasers kvalitet (t.ex. personal som ansvarar för underhåll av flaskor <sup>(1)</sup> eller ventiler).

### V.3 Lokaler

V.3.1 Flaskor och mobila kryokärl <sup>(2)</sup> ska kontrolleras, förberedas, fyllas och lagras i separata områden skilda från icke-medicinska gaser, och det får inte finnas något utbyte av flaskor/mobila kryokärl mellan dessa områden. Det är dock godtagbart att kontrollera, förbereda, fylla och lagra andra gaser i samma områden, förutsatt att sådana förfaranden utförs i enlighet med god tillverkningspraxis.

V.3.2 Lokalerna ska vara utformade så att det finns separata markerade områden för olika gaser samt tydlig identifiering och separering av flaskor/mobila kryokärl i olika bearbetningsstadier (t.ex. väntar på kontroll, väntar på fyllning, karantän, certifierad, kasserad, förberedda för leverans). Den metod som används för att uppnå dessa olika nivåer av separering beror på verksamhetens art, omfattning och komplexitet. Markerade golvytor, skiljeväggar, barriärer, skyltar, etiketter eller andra lämpliga metoder får användas.

V.3.3 Flaskor/kryokärl för hemmabruk <sup>(3)</sup> (oavsett om de är tomma efter sortering eller underhåll, eller fyllda) ska förvaras övertäckta och skyddas mot ogynnsamma väderförhållanden. Fyllda flaskor/mobila kryokärl ska förvaras på ett sätt som säkerställer att de kommer att levereras i ett rent tillstånd som är kompatibelt med den miljö där de kommer att användas.

<sup>(1)</sup> I detta avsnitt avses med *flaska* en behållare, vanligtvis cylindrisk, som är lämplig för komprimerad, kondenserad eller löst gas och som är försedd med en anordning för att reglera det spontana utflödet av gas vid atmosfärtryck och rumstemperatur.

<sup>(2)</sup> I detta avsnitt avses med *mobilt kryokärl* en mobil, termiskt isolerad behållare som är utformad för att bibehålla innehållet i flytande form. Detta begrepp omfattar inte fordonstankar.

<sup>(3)</sup> I detta avsnitt avses med *kryokärl för hemmabruk* ett mobilt kryokärl som är utformat för att hålla flytande syre och dosera syrgas i patienters hem.

- V.3.4 Särskilda lagringsvillkor som krävs enligt godkännandet för försäljning (t.ex. för gasblandningar där fassparation sker vid frysning) ska respekteras.

#### V.4 Utrustning

- V.4.1 Utrustningen ska vara utformad så att det säkerställs att rätt gas fylls i rätt behållare <sup>(4)</sup>. Det ska normalt sett inte finnas några korskopplingar mellan rörledningar som transporterar olika gaser. Om korskopplingar måste ingå (t.ex. för utrustning för fyllning av blandningar) som en del av kvalificeringsprocessen, ska det säkerställas att det inte finns någon risk för korskontaminering mellan de olika gaserna. Dessutom ska grenkopplingar <sup>(5)</sup> vara utrustade med särskilda kopplingar. Användningen av kopplingar som uppfyller olika standarder på samma fyllningsanläggning ska kontrolleras noggrant, liksom användningen av adapterar som kan behövas för att kringgå specifika kopplingssystem för fyllning.
- V.4.2 Tankar <sup>(6)</sup> och fordonstankar <sup>(7)</sup> ska vara avsedda för en enda definierad gaskvalitet. Medicinska gaser får dock lagras eller transporteras i samma tankar/behållare för mellanlagring/tankfordon som samma icke-medicinska gas, förutsatt att gasens kvalitet minst motsvarar kvaliteten på den medicinska gasen, att standarderna för god tillverkningsd upprätthålls och att tillvägagångssättet är motiverat i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering.
- V.4.3 Ett gemensamt system för leverans av gas till grenkopplingar för medicinsk och icke-medicinsk gas är godtagbart endast om det finns en validerad metod för att förhindra återflöde från ledningar för icke-medicinsk gas till ledningar för medicinsk gas.
- V.4.4 Grenkopplingar för fyllning ska vara avsedda för en enda medicinsk gas eller för en viss blandning av medicinska gaser. I undantagsfall kan det godtas att gaser för icke-medicinska ändamål fylls i grenkopplingar som används för medicinska gaser, om det är vederbörligen motiverat och utförs under kontroll. I dessa fall ska den icke-medicinska gasens kvalitet minst motsvara den kvalitet som krävs för den medicinska gasen och standarderna för god tillverkningsd ska upprätthållas. Dessutom ska i sådana fall fyllningen ske på kampanjbasis.
- V.4.5 Reparation och underhåll (inklusive rengöring och rensning <sup>(8)</sup>) av utrustning får inte inverka negativt på de medicinska gasernas kvalitet. I synnerhet ska förfarandena beskriva de åtgärder som ska vidtas efter sådana reparationer och sådant underhåll som innebär att systemets integritet påverkas. Det ska särskilt visas att utrustningen är fri från all kontaminering som kan inverka negativt på slutprodukten kvaliteten innan den frisläpps för användning. Register ska föras över detta.
- V.4.6 Ett förfarande ska beskriva de åtgärder som ska vidtas när en fordonstank åter tas i bruk för medicinsk gas (efter transport av icke-medicinsk gas enligt de villkor som anges i avsnitt V.4.2 eller efter underhållsarbete), vilket ska inbegripa lämpliga analytiska tester.

#### V.5 Dokumentation

- V.5.1 De uppgifter som ingår i registren för varje sats av medicinska gaser ska säkerställa att varje fylld behållare kan spåras tillbaka till viktiga aspekter i de relevanta fyllningsförfarandena. Följande uppgifter ska ingå, när så är lämpligt:
- Produktens namn.
  - Satsnummer.

<sup>(4)</sup> I detta avsnitt avses med *behållare* ett kryokärl (tank, fordonstank eller annan typ av mobilt kryokärl), en flaska, ett flaskpaket eller någon annan förpackning som är i direkt kontakt med gasen.

<sup>(5)</sup> I detta avsnitt avses med *grenkoppling* utrustning eller apparater som utformats för att göra det möjligt att tömma eller fylla en eller flera gasbehållare samtidigt.

<sup>(6)</sup> I detta avsnitt avses med *tank* en statisk, termiskt isolerad behållare avsedd för lagring av en kondenserad eller kryogen gas. En tank kan också benämnas ett *stationärt kryokärl*.

<sup>(7)</sup> I detta avsnitt avses med *fordonstank* en statisk, termiskt isolerad behållare som är fastsatt på ett fordon för transport av en kondenserad eller kryogen gas.

<sup>(8)</sup> I detta avsnitt avses med *rensning* att resthalter av gas avlägsnas från en behållare/ett system genom att först trycksätta och sedan ventiler ut den gas som används för rensning till 1,013 bar.

- Datum och tidpunkt för fyllningsförfarandet.
- Identifiering av den eller de personer som utför varje viktigt steg (t.ex. linjerensning, mottagning, förberedelse före fyllning, fyllning osv.).
- Referenser för den eller de satser av den eller de gaser som används vid fyllningsförfarandet, inklusive status.
- Använd utrustning (t.ex. grenkopplingar för fyllning).
- Antal flaskor/mobila kryokärl före fyllning, inklusive individuella identifieringsreferenser och vattenkapacitet.
- Utförda förfaranden före fyllning.
- Viktiga parametrar som behövs för att säkerställa korrekt fyllning vid standardförhållanden.
- Resultat av lämpliga kontroller för att säkerställa att flaskorna/de mobila kryokärlen har fyllts.
- En referensetikett för satsen.
- Specifikation av slutprodukten och resultat av kvalitetskontrollen (inklusive hänvisning till testutrustningens kalibreringsstatus).
- Antalet kasserade flaskor/mobila kryokärl, med individuella identifieringsreferenser och skäl till att de kasserats.
- Uppgifter om eventuella problem eller ovanliga händelser och undertecknade tillstånd vid avvikelser från anvisningarna för fyllning.
- En förklaring om certifiering av den sakkunniga personen, datum och underskrift.

V.5.2 Register ska föras över varje sats gas som är avsedd att levereras till tankar i hälso- och sjukvårdsinrättningar. Följande uppgifter ska ingå i dessa register, när så är lämpligt:

- Produktens namn.
- Satsnummer.
- Identifieringsreferens för tanken.
- Datum och tidpunkt för fyllningsförfarandet.
- Identifiering av den eller de personer som utför fyllningen av tanken (fordonstanken).
- Referens till levererande tankfordon (tank), referens till gasens källa, beroende på vad som är tillämpligt.
- Relevanta uppgifter om fyllningsförfarandet.
- Specifikation av slutprodukten och resultat av kvalitetskontrollen (inklusive hänvisning till testutrustningens kalibreringsstatus).
- Uppgifter om eventuella problem eller ovanliga händelser och undertecknade tillstånd vid avvikelser från anvisningarna för fyllning.
- En förklaring om certifiering av den sakkunniga personen, datum och underskrift.

## V.6 Produktion

V.6.1 Överföring och leverans av kryogen och kondenserad gas <sup>(9)</sup> ska ske i enlighet med följande krav:

- a) Överföringen av kryogena eller kondenserade gaser från primärlagringen, inklusive kontrollerna före överföringen, ska ske i enlighet med validerade förfaranden som är utformade för att undvika en risk för kontaminering. Ledningar för överföring ska vara utrustade med backventiler <sup>(10)</sup> eller andra lämpliga alternativ. Flexibla kopplingar, kopplingsslangar och anslutningsdon ska spolas med den berörda gasen före användning.
- b) De överföringsslangar som används för att fylla tankar och fordonstankar ska vara utrustade med produktspecifika kopplingar. Användningen av adaptrar som gör det möjligt att ansluta tankar och fordonstankar och som inte är avsedda för samma gaser ska kontrolleras på lämpligt sätt.
- c) Gasleveranser får överföras till tankar som innehåller gas av samma fastställda kvalitet, förutsatt att ett prov testas för att säkerställa att kvaliteten på den levererade gasen är godtagbar. Provet får tas från den gas som ska levereras eller från den mottagande tanken efter leverans.
- d) Fyllning av tankar som kunder förvarar i egna lokaler ska ske i enlighet med avsnitt V.7.3.

V.6.2 Fyllning och märkning av flaskor och mobila kryokärl ska ske i enlighet med följande krav:

- a) Innan flaskor och mobila kryokärl fylls ska en eller flera satser av gasen eller gaserna bestämmas, kontrolleras enligt specifikationerna och godkännas för fyllning.
- b) Vid kontinuerliga processer ska lämpliga processkontroller genomföras för att säkerställa att gasen uppfyller specifikationerna.
- c) Flaskor, mobila kryokärl och ventiler ska uppfylla lämpliga tekniska specifikationer och relevanta krav i godkännandet för försäljning. De ska vara avsedda för en enda medicinsk gas eller för en viss blandning av medicinska gaser. Flaskor ska vara färgkodade enligt relevanta standarder. De ska helst vara försedda med resttrycksventiler <sup>(11)</sup> med en mekanism för återströmningsskydd för att ge lämpligt skydd mot kontaminering.
- d) Flaskor, mobila kryokärl och ventiler ska kontrolleras innan de används för första gången i produktionen och ska underhållas på lämpligt sätt. Om CE-märkta medicintekniska produkter används ska underhållet ske i enlighet med tillverkarens anvisningar.
- e) Kontroller och underhåll får inte påverka läkemedlets kvalitet och säkerhet. Det vatten som används för kontroll av det hydrostatiska trycket i flaskor ska åtminstone vara av dricksvattenkvalitet.
- f) Som en del av kontrollerna och underhållet ska flaskornas genomgå en visuell kontroll av deras insida innan ventilen monteras, för att säkerställa att de inte är kontaminerade med vatten eller andra kontaminanter. Detta krävs särskilt när de är nya och tas i bruk för medicinsk gas för första gången, efter en föreskriven kontroll av hydrostatiskt tryck eller en likvärdig kontroll där ventilen tas bort, eller när ventilen byts ut.

<sup>(9)</sup> I detta avsnitt avses med *kondenserad gas* en gas som när den packas för transport är delvis flytande (eller fast) vid en temperatur över  $-50^{\circ}\text{C}$ .

<sup>(10)</sup> I detta avsnitt avses med *backventil* en ventil som endast tillåter flöde i en riktning.

<sup>(11)</sup> I detta avsnitt avses med *resttrycksventil* en ventil som bibehåller ett övertryck över atmosfärtrycket i en gasflaska efter användning för att förhindra kontaminering av flaskans inre.

- g) Efter montering ska ventilen hållas stängd för att förhindra att flaskans insida kontamineras. Om det råder tvivel om skicket på flaskans insida ska ventilen tas bort och flaskans insida kontrolleras för att säkerställa att den inte har kontaminerats.
- h) Läkemedelstillverkaren ansvarar för underhåll och reparation av flaskor, mobila kryokärl och ventiler. Om arbetet läggs ut på underleverantörer ska det endast utföras av godkända underleverantörer och kontrakt (inklusive tekniska specifikationer) ska upprättas. Underleverantörer ska vara föremål för revision för att säkerställa att lämpliga standarder upprätthålls.
- i) Ett system för att säkerställa spårbarheten för flaskor, mobila kryokärl och ventiler ska inrättas.
- j) De kontroller som ska utföras före fyllning omfattar följande:

- För flaskor ska en kontroll enligt ett fastställt förfarande utföras för att säkerställa att det finns ett positivt resttryck i varje flaska.

Om flaskan är utrustad med en resttrycksventil och det inte finns någon signal som visar att det finns ett positivt resttryck, ska ventilens korrekta funktion kontrolleras. Om det visas att ventilen inte fungerar korrekt ska flaskan skickas för underhåll.

Om flaskan inte är utrustad med en resttrycksventil och det inte finns något positivt resttryck, ska flaskan läggas undan för ytterligare åtgärder för att säkerställa att den inte är kontaminerad med vatten eller andra kontaminanter. Ytterligare åtgärder såsom visuell kontroll av insidan följt av rengöring med en validerad metod kan övervägas.

- En kontroll för att säkerställa att alla tidigare satsetiketter har tagits bort.
  - En kontroll för att verifiera att eventuella skadade produktetiketter har tagits bort och ersatts.
  - En visuell inspektion av utsidan av varje flaska, mobilt kryokärl och ventil för bucklor, skador från svetsning, skräp, andra skador och kontaminering med olja eller fett. Rengöring ska utföras vid behov.
  - En kontroll av varje flaskas eller mobila kryokärlets utloppskoppling för att fastställa att den är av rätt typ för den berörda gasen.
  - En kontroll av datumet för nästa kontroll av ventilen (för ventiler som måste kontrolleras regelbundet).
  - En kontroll av flaskorna eller de mobila kryokärlen för att säkerställa att alla kontroller som krävs enligt nationella eller internationella bestämmelser (t.ex. kontroll av hydrostatiskt tryck eller motsvarande för flaskor) har utförts och fortfarande är giltiga.
  - En kontroll för att fastställa att varje flaska är färgkodad i enlighet med vad som anges i godkännandet för försäljning (färgkodning enligt relevanta nationella/internationella standarder).
- k) Flaskor som har returnerats för påfyllning ska förberedas med försiktighet för att minimera risken för kontaminering, i enlighet med de förfaranden som anges i godkännandet för försäljning. Dessa förfaranden, som ska omfatta tömning <sup>(12)</sup> och/eller rensning, ska valideras <sup>(13)</sup>.
  - l) Mobila kryokärl som har returnerats för påfyllning ska förberedas med försiktighet för att minimera risken för kontaminering, i enlighet med de förfaranden som anges i godkännandet för försäljning. I synnerhet ska mobila kärl utan resttryck förberedas med en validerad metod.

<sup>(12)</sup> I detta avsnitt avses med tömning att resthalter av gas avlägsnas från en behållare/ett system till ett tryck på mindre än 1,013 bar med hjälp av ett vakuumsystem.

<sup>(13)</sup> För komprimerade gaser bör en högsta teoretisk förorening på 500 ppm (vol./vol.) uppnås vid ett fyllnadstryck på 200 bar vid 15 °C (och motsvarande för andra fyllnadstryck).

- m) Det ska finnas lämpliga kontroller för att säkerställa att varje flaska/varje mobilt kryokärl har fyllts korrekt.
- n) Varje fylld flaska ska genomgå testning för läckor med en lämplig metod innan den försluts med den manipuleringssäkra förseglingen. Testmetoden får inte introducera några kontaminanter i ventilutloppet och ska, i tillämpliga fall, tillämpas efter det att ett eventuellt prov avseende kvalitet har tagits.
- o) Efter fyllning ska flaskans ventiler vara försedda med överdrag för att skydda utloppen mot kontaminering. Flaskor och mobila kryokärl ska vara försedda med manipuleringssäkra förslutningar.
- p) Varje flaska eller mobilt kryokärl ska märkas. Satsnumret och utgångsdatumet får anges på en separat etikett.
- q) När det gäller medicinska gaser som produceras genom blandning av två eller flera olika gaser (*in-line* före fyllning eller direkt i flaskorna) ska blandningsprocessen valideras för att säkerställa att gaserna blandas ordentligt i varje flaska och att blandningen är homogen.

## V.7 Kvalitetskontroll

V.7.1 När det gäller flaskor ska provtagningsplanen och den analys som ska utföras uppfylla följande krav, om inte annat anges i godkännandet för försäljning:

- a) Om en enda medicinsk gas fylls i flaskor genom en grenkoppling för flera flaskor, ska gasen från minst en flaska från varje fyllningscykel i grenkopplingen testas med avseende på identitet och haltbestämning varje gång flaskorna på grenkopplingen byts ut.
- b) Om endast en medicinsk gas fylls åt gången i flaskor, ska gasen från minst en flaska från varje oavbruten fyllningscykel testas med avseende på identitet och haltbestämning. Ett exempel på en oavbruten fyllningscykel är produktionen under ett skift med samma personal, utrustning och sats av gas som ska fyllas.
- c) Om en medicinsk gas produceras genom blandning av två eller flera gaser i en flaska från samma grenkoppling, ska gasen från varje flaska testas med avseende på haltbestämning av och identitet hos varje ingående gas. För hjälpämnen, om sådana finns, får tester avseende identitet utföras på en flaska per fyllningscykel i grenkopplingen (eller per oavbruten fyllningscykel om flaskorna fylls en åt gången). Det är godtagbart att testa färre flaskor om det finns ett validerat automatiskt fyllningssystem.
- d) För förblandade gaser ska samma principer följas som för enskilda gaser när det sker kontinuerlig *in-line*-testning för den blandning som ska fyllas. För förblandade gaser ska samma princip följas som för medicinska gaser som produceras genom blandning av gaser i flaskor när det inte finns någon kontinuerlig *in-line*-testning för den blandning som ska fyllas.

Testning av vattenhalt ska utföras, om inte annat motiveras.

V.7.2 Slutlig testning av mobila kryokärl ska för varje kärl omfatta ett test avseende haltbestämning och identitet, om inte annat anges i godkännandet för försäljning. Det är endast godtagbart med testning av satser om det har visats att de kritiska egenskaperna hos den gas som finns kvar i varje kärl före påfyllning har bibehållits.

V.7.3 Kryokärl som förvaras av kunder (tankar i hälso- och sjukvårdsinrättningar eller kryokärl för hemmabruk) och som fylls på från särskilda fordonstankar på plats behöver inte provtas efter fyllning, förutsatt att ett analysintyg avseende fordonstankens innehåll åtföljer leveransen. Det ska dock visas att specifikationen för gasen i kärlet bibehålls under de på varandra följande påfyllningarna.

V.7.4 Referensprover och retentionsprover behövs inte, om inte annat anges. Studier om fortlöpande hållbarhet behövs inte om initiala hållbarhetsstudier har ersatts med bibliografiska uppgifter <sup>(14)</sup>.

<sup>(14)</sup> Vägledande meddelande CPMP/QWP/1719/00.

VI.       PRODUKTER FÖR INHALATIONSPRAYER

VI.1      **Allmänt**

VI.1.1   Tillverkning av veterinärmedicinska inhalationssprayer med doseringsventil ska ske under förhållanden som minimerar mikrobiell och partikulär kontaminering.

VI.1.2   Det är särskilt viktigt att säkerställa kvaliteten på ventilkomponenterna och, när det gäller suspensioner, enhetligheten.

VI.2      **Lokaler och utrustning**

VI.2.1   När så är möjligt ska tillverkning och fyllning utföras i ett stängt system.

VI.2.2   Om produkter eller rena komponenter exponeras ska området matas med filtrerad luft, uppfylla kraven för minst en klass D-miljö och slussas genom slussar.

VI.3      **Produktion och kvalitetskontroll**

VI.3.1   Specifikationer, provtagning och testning med avseende på mätventiler ska på lämpligt sätt ta hänsyn till deras komplexitet.

VI.3.2   Ventiltillverkaren ska var föremål för revision vad gäller efterlevnaden av kvalitetskraven.

VI.3.3   Alla vätskor (t.ex. flytande eller gasformiga drivmedel) ska filtreras så att partiklar som är större än 0,2 mikrometer avlägsnas. Om möjligt ska ytterligare en filtrering övervägas omedelbart före fyllning.

VI.3.4   Behållare och ventiler ska rengöras med ett validerat förfarande som är lämpligt för användningen av produkten för att säkerställa att det inte förekommer några kontaminanter såsom processhjälpmedel (t.ex. smörjmedel) eller oönskade mikrobiologiska kontaminanter. Efter rengöring ska ventiler förvaras i rena, slutna behållare och försiktighetsåtgärder ska vidtas för att undvika kontaminering vid efterföljande hantering, t.ex. provtagning. Behållarna ska föras in i fyllningslinjen i rent skick eller rengöras i linjen omedelbart före fyllningen.

VI.3.5   Försiktighetsåtgärder ska vidtas för att säkerställa att suspensioner är enhetliga vid fyllningszonen och under hela fyllningsprocessen.

VI.3.6   När en fyllningsprocess med två satsning används är det nödvändigt att säkerställa att båda satsningarna har rätt vikt för att uppnå korrekt sammansättning. För detta ändamål rekommenderas 100 procents viktkontroll i varje steg.

VI.3.7   Kontroller efter fyllning ska säkerställa att det inte förekommer olämpligt läckage. Läckagetest ska utföras på ett sådant sätt att det inte sker någon mikrobiell kontaminering eller finns kvarvarande fukt.

## BILAGA IV

## DATORISERADE SYSTEM

## I. TILLÄMPNINGSSOMRÅDE

Kraven i denna bilaga ska gälla för datoriserade system som används i samband med tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel, i den mån sådan användning omfattas av tillämpningsområdet för god tillverkningsssed. Användningen av datorsystem vid tillverkningsanläggningar för ändamål som inte är kopplade till det farmaceutiska kvalitetssystemet (t.ex. personalfrågor och kommersiella frågor) omfattas inte av kraven i denna bilaga.

## II. ALLMÄNNA KRAV

- II.1 It-infrastruktur<sup>(1)</sup> som används vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel ska vara kvalificerad. Tillhörande programvaruapplikationer ska också vara validerade. Valideringens omfattning ska baseras på riskhanteringsprinciper med hänsyn till behovet av att säkerställa produktkvalitet och dataintegritet.
- II.2 När arbetsuppgifter/verksamhet som rör installering, konfigurerings, validering, underhåll, ändring av ett datoriserat system eller någon tillhörande tjänst eller databehandling läggs ut på entreprenad ska detta göras genom ett skriftligt avtal med en tydlig beskrivning av varje parts ansvarsområde.
- II.3 Uppdragstagarens lämplighet (vid behov även genom revisioner) ska bedömas med tillämpning av riskhanteringsprinciper.
- II.4 Dokumentation som tillhandahålls med allmänt tillgängliga produkter ska granskas av tillverkaren för att kontrollera att användarkraven är uppfyllda.
- II.5 Leverantörer av programvara som särskilt utvecklats/anpassats för användning i tillverkningsprocessen ska vara kvalificerade. Vid behov och på begäran av inspektörer ska tillverkaren av veterinärmedicinska läkemedel kunna tillhandahålla information från kvalitetssystemet hos leverantörerna eller utvecklarna av sådan särskild programvara. Avtalsvillkoren mellan programvaruleverantörerna och tillverkaren av veterinärmedicinska läkemedel ska innehålla lämpliga bestämmelser om detta.

## III. UTVECKLINGSFAS

- III.1 Tillverkaren ska vidta alla rimliga åtgärder för att säkerställa att systemet är lämpligt för att säkerställa produktens kvalitet, en enhetlig tillverkningsprocess och uppfyllande av målen i det farmaceutiska kvalitetssystemet.
- III.2 Specifikationer för användarkrav ska beskriva det datoriserade systemets funktioner och ska baseras på riskbedömningsprinciper. Specifikationer för användarkrav ska kunna spåras under det datoriserade systemets hela livscykel.
- III.3 Standarder, protokoll, acceptanskriterier, förfaranden och register ska motiveras på grundval av en riskbedömning.
- III.4 Valideringsdokumentationen och rapporterna ska omfatta de relevanta stegen i hela livscykeln. Valideringsdokumentationen ska omfatta register över kontroll av förändringar (i förekommande fall) och rapporter om alla avvikelser som observerats under valideringen.
- III.5 Det ska finnas en process för validering av specialanpassade eller skräddarsydda datoriserade system som säkerställer formell bedömning och rapportering av kvalitets- och prestandaparametrar för alla skeden av systemets livscykel.

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med *it-infrastruktur* den maskin- och programvara som krävs för att systemet ska fungera (t.ex. nätverksprogramvara och operativsystem).

- III.6 Testförfarandenas och testscenariernas lämplighet ska påvisas. Gränsvärden för systemparametrar (processparametrar), datagränser och felhantering ska vederbörligen beaktas. När automatiserade testverktyg används ska en bedömning av deras lämplighet, inklusive av testmiljön, krävas.
- III.7 När data överförs till ett annat dataformat eller system ska det verifieras att migreringsprocessen inte har ändrat dessa data (avseende värde eller betydelse).
- IV. OPERATIV FAS
- IV.1 En uppdaterad förteckning över alla relevanta system och deras funktioner (inventering) ska föras. För kritiska system ska systembeskrivningen redogöra för fysiska och logiska arrangemang, dataflöden och gränssnitt mot andra system eller processer, krav för maskin- och programvaran samt säkerhetsåtgärder.
- IV.2 Datoriserade system som utbyter data elektroniskt med andra system ska innehålla lämpliga inbyggda kontroller för korrekt och säker inmatning och behandling av data.
- IV.3 För kritiska data som matas in manuellt ska en ytterligare kontroll av att dessa data är korrekta göras. Denna kontroll kan göras av en annan operatör eller genom validerade elektroniska medel. Allvarlighetsgraden och de potentiella konsekvenserna av felaktiga eller inkorrekt inmatade data ska hanteras inom ramen för riskhanteringsprinciperna.
- IV.4 Data ska säkras både fysiskt och elektroniskt mot skador. Det ska säkerställas att lagrade data är läsbara och korrekta samt tillgängliga under hela bevarandetiden.
- IV.5 Alla relevanta data ska säkerhetskopieras regelbundet. Integriteten och korrektheten hos säkerhetskopierade data samt möjligheten att återställa data ska kontrolleras under valideringen och regelbundet övervakas.
- IV.6 Det ska säkerställas att elektroniskt lagrade data kan skrivas ut. För register som stöder satsfrisläppning ska det vara möjligt att generera utskrifter som anger om data har ändrats sedan den ursprungliga posten skapades.
- IV.7 Baserat på en riskbedömning kan det vara lämpligt att i systemet skapa ett register över alla ändringar som är relevanta för att påvisa efterlevnad av god tillverkningssed och raderingar (en systemgenererad verifieringskedja). Om relevanta data ändras eller raderas ska skälet till detta dokumenteras. Verifieringskedjor ska vara tillgängliga och kunna omvandlas till en allmänt begriplig form och regelbundet granskas.
- IV.8 Ändringar av ett datoriserat system, inklusive systemkonfigurationer, ska endast göras på ett kontrollerat sätt i enlighet med ett på förhand fastställt förfarande.
- IV.9 Datoriserade system ska utvärderas regelbundet för att bekräfta att de fortfarande är i gott skick och uppfyller kraven i denna bilaga. Sådana utvärderingar ska vid behov omfatta alla nuvarande funktioner, register över avvikelser, incidenter, problem, uppgraderingshistorik, prestanda, tillförlitlighet, säkerhets- och valideringsstatusrapporter.
- IV.10 Fysiska eller logiska kontroller ska införas så att endast behöriga personer har åtkomst till datoriserade system och datalagringsområdet. Lämpliga metoder för att förhindra obehörig åtkomst till systemet, i proportion till hur kritiskt det datoriserade systemet är, ska tillämpas.
- IV.11 Skapande, ändring eller annullering av åtkomstbehörigheter ska dokumenteras.
- IV.12 Identiteten hos operatörer som skapar, ändrar, bekräftar eller raderar data ska dokumenteras, inklusive tid och datum för åtgärderna.

- IV.13 Alla incidenter, inte bara system- och datafel, ska rapporteras och bedömas. Grundorsaken till en kritisk incident ska identifieras och ska ligga till grund för korrigerande och förebyggande åtgärder vid behov.
  - IV.14 Elektroniska register får signeras elektroniskt. Elektroniska signaturer ska vara permanent kopplade till respektive register och ska ange tid och datum då de skapades.
  - IV.15 När ett datoriserat system används för registrering av certifieringar ska systemet vara utformat/kontrolleras för att säkerställa att endast den sakkunniga personen kan certifiera satser.
  - IV.16 Driftskontinuiteten i datoriserade system som stöder kritiska processer ska säkerställas i händelse av systemavbrott (t.ex. genom ett manuellt eller annat alternativt system). Den tid som krävs för att ta det alternativa systemet i bruk ska stå i proportion till riskerna. Införda system ska dokumenteras och testas.
  - IV.17 Data får arkiveras. Dessa data ska kontrolleras med avseende på tillgänglighet, läsbarhet och integritet. Om relevanta ändringar görs i systemet (t.ex. datorutrustning eller program) ska förmågan att hämta data säkerställas och testas.
-

## BILAGA V

## KVALIFICERING OCH VALIDERING

## I. TILLÄMPNINGSSOMRÅDE

Kraven i denna bilaga ska gälla för kvalificering av utrustning, lokaler, mediasystem och andra system som används för tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel samt för validering av tillverkningsprocessen. Datoriserade system som används för tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel ska valideras i enlighet med kraven i bilaga IV.

## II. ALLMÄNNA KRAV

- II.1 Beslut om kvalificeringens/valideringens räckvidd och omfattning ska fattas på grundval av en dokumenterad riskbedömning. Retrospektiv kvalificering/validering godtas inte. Uppgifter som styrker kvalificerings-/valideringsstudier som kommer från andra källor än tillverkarnas egna program får användas förutsatt att detta är motiverat och att det finns tillräckliga garantier för dessa uppgifters tillförlitlighet när det gäller att styrka kvalificeringen/valideringen i fråga.
- II.2 Vid kvalificering och validering ska hänsyn tas till livscykeln för utrustningen, lokalerna, mediasystemen och de andra systemen samt för det veterinärmedicinska läkemedlet.
- II.3 Alla planerade förändringar vad gäller utrustning, lokaler, mediasystem och andra system eller tillverkningsprocessen som kan påverka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet ska dokumenteras formellt och dess inverkan på den validerade statusen eller kontrollstrategin ska bedömas.
- II.4 Kvalificerings- och valideringsverksamhet får endast utföras av personal med lämplig utbildning som följer godkända förfaranden, inklusive för rapportering. Lämplig tillsyn ska utövas under valideringens hela livscykel.
- II.5 De viktigaste delarna av anläggningens kvalificerings- och valideringsprogram ska tydligt fastställas och dokumenteras i en översiktsplan för validering eller i ett motsvarande dokument, som åtminstone ska innehålla eller hänvisa till följande:
- a) Den allmänna kvalificerings- och valideringsmetod som tillämpas av tillverkaren.
  - b) Organisationsstrukturen, inklusive roller och ansvarsområden vad gäller kvalificerings- och valideringsverksamhet.
  - c) En sammanfattning av utrustningen, lokalerna, mediasystemen och de andra systemen samt tillverkningsprocesserna vid anläggningen, och deras kvalificerings- och valideringsstatus.
  - d) Strategin för genomförande av förändringar (kontroll av förändringar) och hantering av avvikelser för kvalificering och validering.
  - e) Vägledning om utarbetande av acceptanskriterier.
  - f) Hänvisningar till dokument som stöder/dokumenterar kvalificering och validering.
  - g) Strategin/planen för kvalificering och validering av utrustning, lokaler, mediasystem och andra system eller processer, inklusive rekvalificering, vid behov.
- II.6 En strategi för kvalitetsriskhantering ska användas för kvalificerings- och valideringsverksamhet. Om nya rön framkommer under livscykeln ska riskbedömningarna upprepas. Det sätt på vilket riskbedömningar används till stöd för kvalificerings- och valideringsverksamhet ska dokumenteras.
- II.7 Adekvata kontroller ska införas i kvalificerings- och valideringsarbetet för att säkerställa integriteten hos alla uppgifter som erhålls.

### III. DOKUMENTATION

- III.1 Alla dokument som skapas under kvalificeringen och valideringen ska godkännas av lämplig personal i enlighet med det farmaceutiska kvalitetssystemet.
- III.2 Förhållandet mellan dokument i komplexa kvalificerings-/valideringsprojekt ska beskrivas tydligt.
- III.3 Kvalificerings-/valideringsprotokoll som fastställer kritiska system, egenskaper och parametrar samt tillhörande acceptanskriterier ska utarbetas.
- III.4 Kvalificeringsdokument får kombineras vid behov, t.ex. installationskvalificering och funktionskvalificering.
- III.5 Om kvalificerings-/valideringsprotokoll och annan dokumentation lämnas av en tredje part som tillhandahåller valideringstjänster ska lämplig personal vid tillverkningsanläggningen bekräfta deras lämplighet och överensstämmelse med interna förfaranden innan de godkänns. Leverantörers protokoll får kompletteras med ytterligare dokumentation/testprotokoll före användning.
- III.6 Alla betydande förändringar vad gäller det godkända protokollet under genomförandet (acceptanskriterier, driftsparametrar osv.) ska dokumenteras som avvikelser och vara vetenskapligt motiverade.
- III.7 Resultat som inte uppfyller de på förhand fastställda acceptanskriterierna ska dokumenteras som avvikelser och undersökas fullt ut. Konsekvenserna för kvalificerings-/valideringsstatusen ska diskuteras i rapporten.
- III.8 Granskningen och slutsatserna av kvalificeringen/valideringen ska rapporteras och resultaten ska sammanfattas i förhållande till acceptanskriterierna. Eventuella efterföljande förändringar av acceptanskriterierna ska vara vetenskapligt motiverade och en slutlig rekommendation ska lämnas om resultatet av kvalificeringen/valideringen.
- III.9 Formell frisläppning till nästa steg i kvalificerings-/valideringsprocessen ska godkännas av berörd ansvarig personal antingen som en del av godkännandet av kvalificerings-/valideringsrapporten eller som ett separat sammanfattande dokument. Villkorligt godkännande att gå vidare till nästa kvalificerings-/valideringssteg kan ges om vissa acceptanskriterier eller avvikelser inte har åtgärdats fullt ut och det finns en dokumenterad bedömning som visar att det inte finns någon betydande inverkan på nästa verksamhet.

### IV. KVALIFICERINGSSTEG FÖR UTRUSTNING, LOKALER, MEDIASYSTEM OCH ANDRA SYSTEM

- IV.1 Vid kvalificering ska hänsyn tas till alla steg, från det första utarbetandet av specifikationerna för användarkrav till slutanvändningen av utrustning, lokaler, mediasystem eller andra system. De specifika stegen/kriterierna ska anpassas till det särskilda projektet, men huvudstegen och vissa kriterier som kan ingå i varje steg anges i avsnitten IV.2–IV.7 som vägledning.

#### IV.2 **Specifikationer för användarkrav**

Specifikationer för utrustning, lokaler, mediasystem eller andra system ska fastställas i ett dokument med specifikationer för användarkrav eller funktionsspecifikationer. Väsentliga kvalitetsfaktorer ska ingå i detta steg och alla risker ska minskas till en godtagbar nivå. Specifikationerna för användarkrav är en referenspunkt under hela valideringen.

#### IV.3 **Utformningskvalificering**

Utformningskvalificering innebär dokumenterad verifiering av att den föreslagna utformningen av utrustning, lokaler, mediasystem eller andra system är lämplig för det avsedda ändamålet. Genom utformningskvalificering ska överensstämmelse med god tillverkningssed också visas och dokumenteras. Kraven i specifikationerna för användarkrav ska verifieras under utformningskvalificeringen.

#### IV.4 Acceptansprovning inför leverans och acceptansprovning efter leverans

Vid behov får utrustning utvärderas vid leverantörens anläggning före leverans. Detta kan särskilt vara relevant för ny eller komplex teknik.

Före installationen ska det bekräftas att utrustningen överensstämmer med specifikationerna för användarkrav/funktionsspecifikationerna vid leverantörens anläggning, i tillämpliga fall.

Om så är lämpligt och motiverat får dokumentationsgranskning och vissa provningar utföras som en del av acceptansprovningen inför leverans (*factory acceptance testing*, FAT) eller andra steg utan att detta behöver upprepas vid anläggningen som en del av installationskvalificeringen eller funktionskvalificeringen, förutsatt att det visas att funktionen inte påverkas av transporten och installationen.

Acceptansprovning inför leverans får kompletteras med acceptansprovning efter leverans (*site acceptance testing*, SAT) när utrustningen har levererats till tillverkningsanläggningen.

#### IV.5 Installationskvalificering

Installationskvalificering innebär dokumenterad verifiering av att utrustningen, lokalerna, mediasystemen eller de andra systemen, såsom de installerats eller ändrats, överensstämmer med den godkända utformningen och tillverkarens rekommendationer.

Installationskvalificering ska omfatta, men inte vara begränsad till, följande:

- a) Verifiering av korrekt installation av komponenter, instrument, utrustning, rörledning och anordningar jämfört med de tekniska ritningarna och specifikationerna.
- b) Verifiering av korrekt installation jämfört med de på förhand fastställda kriterierna.
- c) Insamling och sammanställning av leverantörens drifts- och arbetsinstruktioner samt underhållskrav.
- d) Kalibrering av instrument.
- e) Verifiering av konstruktionsmaterial.

#### IV.6 Funktionskvalificering

Funktionskvalificering innebär dokumenterad verifiering av att utrustningen, lokalerna, mediasystemen eller de andra systemen, såsom de installerats eller ändrats, uppnår avsedd prestanda inom alla väntade driftområden. Funktionskvalificeringen brukar göras efter installationskvalificeringen, men beroende på utrustningens komplexitet kan en kombinerad installations-/funktionskvalificering utföras.

Funktionskvalificering ska omfatta, men inte vara begränsad till, följande:

- Tester som har utvecklats utifrån kunskap om processer, system och utrustning för att säkerställa att systemet fungerar som avsett.
- Tester för att bekräfta övre och undre driftgränser, inklusive värsta tänkbara förhållanden.

#### IV.7 Prestandakvalificering

Prestandakvalificering innebär dokumenterad verifiering av att utrustningen, lokalerna, mediasystem eller de andra systemen kan prestera på ett effektivt och reproducerbart sätt på grundval av de godkända specifikationerna och tillverkningsprocessen. Prestandakvalificeringen brukar göras efter installations- och funktionskvalificeringen, men i vissa fall kan det vara lämpligt att utföra den samtidigt som funktionskvalificeringen eller processvalideringen.

Prestandakvalificering ska omfatta tester med användning av produktionsmaterial, kvalificerade substitut eller en simulerad produkt som har visats ha likvärdiga egenskaper under normala driftförhållanden med värsta tänkbara satsstorlekar. Den provtagningsfrekvens som används för att bekräfta processkontroller ska motiveras.

Tester ska omfatta den avsedda processens driftområde, såvida det inte finns dokumenterade bevis från utvecklingsfaserna som bekräftar driftområdena.

*Övriga krav*

- IV.8 Kvaliteten på ånga, vatten, luft och andra gaser ska bekräftas efter installationen i enlighet med ovannämnda metod. Kvalificeringens varaktighet och omfattning ska ta vederbörlig hänsyn till säsongsvariationer (i förekommande fall) och mediasystemets avsedda användning.
- IV.9 En riskbedömning ska utföras i fall av direkt kontakt med produkten (t.ex. genom system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering) eller indirekt kontakt (t.ex. genom värmeväxlare) för att minska risken för misslyckanden.
- IV.10 Kvalificering av utrustning som används för läkemedelsbehållare ska utföras vid de minimala och maximala driftområden som fastställts för kritiska processparametrar såsom temperatur, maskinhastighet och förslutningstryck.

V. REKVALIFICERING

- V.1 Utrustning, lokaler, mediasystem och andra system ska utvärderas på nytt med lämpliga intervall för att bekräfta att de fortfarande är lämpliga för den avsedda verksamheten.
- V.2 Behovet av rekvalificering (t.ex. efter förändringar vad gäller utrustning/system) ska utvärderas på grundval av principer för kvalitetsriskhantering.

VI. PROCESSVALIDERING

VI.1 **Allmänna krav**

- VI.1.1 Processvalidering innebär dokumenterad bevisning för att processen, inom de fastställda parametrarna, på ett effektivt och reproducerbart sätt kan producera ett veterinärmedicinskt läkemedel som överensstämmer med erforderliga specifikationer och kvalitetsegenskaper samt villkoren för godkännandet för försäljning.
- VI.1.2 Under processvalideringen ska det visas att alla kvalitetsegenskaper och processparametrar som är viktiga för att säkerställa den erforderliga produktkvaliteten konsekvent kan uppnås genom processen. Klassificeringen av processparametrar och kvalitetsegenskaper som kritiska eller icke-kritiska ska utföras med hänsyn till tillgänglig produkt- och processkunskap <sup>(1)</sup> och på grundval av en riskbedömning. Detta ska dokumenteras på vederbörligt sätt.
- VI.1.3 Tillverkningsprocesser ska visas kunna säkerställa enhetlig produktion av en produkt av erforderlig kvalitet och i överensstämmelse med kraven i godkännandet för försäljning innan de veterinärmedicinska produkterna släpps ut på marknaden. Retrospektiv validering godtas inte.
- VI.1.4 Processvalidering av nya produkter ska omfatta alla avsedda saluförda styrkor och tillverkningsställen. Bracketing kan vara motiverat för nya produkter på grundval av omfattande processkunskap från utvecklingsstadiet tillsammans med ett lämpligt program för kontinuerlig verifiering.
- VI.1.5 För processvalidering av produkter som överförs från en anläggning till en annan eller inom samma anläggning får antalet valideringssatser minskas genom en metod med bracketing. Denna metod ska vara vetenskapligt motiverad på grundval av befintlig produktkunskap. Bracketing får också användas för olika styrkor, satsstorlekar och förpackningsstorlekar/förpackningstyper, om detta är motiverat.
- VI.1.6 Satser som används för processvalidering ska vanligtvis vara av samma storlek som de avsedda satserna i kommersiell skala. Användning av andra satsstorlekar ska vederbörligen motiveras.

<sup>(1)</sup> Tillräcklig processkunskap är särskilt viktig om begreppet *kvalitetssäkrat område (design space)* används, och för utvecklingen av matematiska modeller.

VI.1.7 Utrustning, lokaler, mediasystem och andra system som används för processvalidering ska vara kvalificerade. Testmetoder som används för processvalidering ska dessutom vara validerade för den avsedda användningen.

VI.1.8 Valideringssatser får släppas ut på marknaden endast om detta har fastställts på förhand och om de överensstämmer med god tillverkningssed (inklusive acceptanskriterierna för validering eller kriterierna för fortlöpande processverifiering) och med villkoren för godkännandet för försäljning.

## VI.2 Traditionell processvalidering

VI.2.1 Enligt den traditionella metoden tillverkas ett antal satser av slutprodukten under rutinförhållanden för att bekräfta reproducerbarheten.

VI.2.2 I allmänhet anses en process kunna valideras med minst tre på varandra följande satser som tillverkas under rutinförhållanden, men det antal satser som används för processvalidering ska motiveras på grundval av en riskbedömning som tar hänsyn till processens komplexitet och variationen i processresultaten samt andra relevanta faktorer.

Ett annat antal satser kan motiveras med hänsyn till om standardiserade tillverkningsmetoder används och om liknande produkter eller processer redan tillverkas/används vid anläggningen. En första validering med tre satser kan behöva kompletteras med ytterligare data från senare satser som en del av en kontinuerlig processverifiering.

VI.2.3 Ett processvalideringsprotokoll ska utarbetas där det ska fastställas kritiska processparametrar (dvs. processparametrar vars variabilitet påverkar kritiska kvalitetsegenskaper och som därför ska övervakas eller kontrolleras för att säkerställa den önskade produktkvaliteten), kritiska kvalitetsegenskaper (dvs. fysikaliska, kemiska, biologiska eller mikrobiologiska egenskaper som ska kontrolleras för att säkerställa den önskade produktkvaliteten) samt tillhörande acceptanskriterier på grundval av utvecklingsdata eller processkunskap.

VI.2.4 Processvalideringsprotokoll ska omfatta, men inte vara begränsade till, följande:

- a) En kort beskrivning av processen och en hänvisning till respektive satsregister.
- b) Funktioner och ansvarsområden.
- c) En sammanfattning av de kritiska kvalitetsegenskaper som ska undersökas.
- d) En sammanfattning av kritiska processparametrar och tillhörande gränsvärden.
- e) En sammanfattning av andra (icke-kritiska) egenskaper och parametrar som ska undersökas eller övervakas under valideringen, och skälen till att de inkluderas.
- f) En förteckning över den utrustning/de lokaler som ska användas (inklusive utrustning för mätning/övervakning/dokumentering) tillsammans med kalibreringsstatusen.
- g) En förteckning över analysmetoder och metodvalidering, i tillämpliga fall.
- h) Föreslagna processkontroller med acceptanskriterier och skälen till valet av varje processkontroll.
- i) Ytterligare tester som ska utföras med acceptanskriterier.
- j) Provtagningsplanen och motiveringen till den.
- k) Metoder för dokumentering och utvärdering av resultat.
- l) Processen för frisläppning och certifiering av satser (i tillämpliga fall).

## VI.3 Fortlöpande processverifiering

VI.3.1 Fortlöpande processverifiering får användas som ett alternativ till traditionell processvalidering för produkter som utvecklats enligt strategin *quality by design*, där det under utvecklingsfasen vetenskapligt har fastställts att kontrollstrategin i hög grad kan garantera produktens kvalitet.

VI.3.2 Det ska fastställas vilken metod som kommer att användas för att verifiera processen. Det ska finnas en vetenskapsbaserad kontrollstrategi för de egenskaper som krävs för inkommande material, kritiska kvalitets-egenskaper och kritiska processparametrar. Kontrollstrategin ska utvärderas regelbundet. Processanalytisk teknik (PAT) och multivariata statistiska processkontroller får användas som verktyg.

VI.3.3 Det antal satser som krävs för att visa att processen konsekvent resulterar i en produkt som håller den kvalitet som krävs och uppfyller villkoren för godkännandet för försäljning ska fastställas från fall till fall med hänsyn till produktens särskilda egenskaper och med användning av principer för kvalitetsriskhantering.

#### VI.4 **Hybridstrategi**

VI.4.1 En hybrid av den traditionella metoden och fortlöpande processverifiering får användas om det finns omfattande produkt- och processkunskap från tidigare tillverkning och historiska satsuppgifter.

VI.4.2 Denna metod får också användas för validering efter förändringar eller under kontinuerlig processverifiering även om produkten ursprungligen validerades med hjälp av den traditionella metoden.

#### VI.5 **Kontinuerlig processverifiering under livscykeln**

VI.5.1 Kontinuerlig processverifiering (även kallad *fortsatt processverifiering*) innebär dokumenterad bevisning för att tillverkningsprocessen kan säkerställa enhetlig produktion av en produkt av erforderlig kvalitet och i överensstämmelse med kraven i godkännandet för försäljning. Kontinuerlig processverifiering är tillämplig oavsett vilken metod som används för processvalidering (traditionell, fortlöpande eller hybrid).

VI.5.2 Den kontinuerliga processverifieringens omfattning och frekvens ska ses över regelbundet med hänsyn till nivån av processförståelse och processprestanda.

VI.5.3 Kontinuerlig processverifiering ska utföras enligt ett godkänt protokoll eller motsvarande dokument, och en rapport ska utarbetas för att dokumentera resultaten. Statistiska verktyg ska vid behov användas för att stödja slutsatser.

VI.5.4 Kontinuerlig processverifiering ska användas under produktens hela livscykel för att stödja produktens validerade status, med hänsyn till resultatet av produktkvalitetskontrollen. Gradvisa förändringar över tid ska också beaktas och behovet av ytterligare åtgärder, t.ex. ökad provtagning, ska bedömas.

#### VI.6 **Pågående validering**

VI.6.1 I undantagsfall, om det finns ett starkt nytta/riskförhållande för det behandlade djuret, kan det vara godtagbart att inte slutföra ett valideringsprogram innan rutinmässig produktion påbörjas, och pågående validering får användas. Beslutet att utföra pågående validering måste dock motiveras, dokumenteras och godkännas av behörig personal.

VI.6.2 Om en metod med pågående validering används ska det finnas tillräckliga uppgifter som stöder slutsatsen att en viss produktsats är enhetlig och uppfyller de fastställda acceptanskriterierna. Resultatet och slutsatserna ska dokumenteras formellt och göras tillgängliga för den sakkunniga personen före certifieringen av satsen.

## VII. VALIDERING AV TESTMETODER

- VII.1 Analysmetoder som används för tillverkning eller kontroll av veterinärmedicinska läkemedel (inklusive sådana som stöder validering och kvalificering) ska valideras. Valideringen ska visa att analysmetoderna är lämpliga för det avsedda ändamålet.
- VII.2 Analysmetoder som antingen beskrivs i Europeiska farmakopén, en medlemsstats farmakopé eller är kopplade till en produktspecifik monografi och utförs enligt monografin anses i allmänhet vara validerade. I sådana fall ska det verifieras att det validerade testet är lämpligt för det avsedda ändamålet.
- VII.3 Om mikrobiell produkttestning utförs ska metoden valideras för att bekräfta att produkten inte påverkar utbytet av mikroorganismer.
- VII.4 Om mikrobiell testning av ytor i renrum utförs ska testmetoden valideras för att bekräfta att användningen av desinficeringsmedel inte påverkar utbytet av mikroorganismer.

## VIII. RENGÖRINGSVALIDERING

- VIII.1 Rengöringsvalidering innebär dokumenterad bevisning för att ett visst rengöringsförfarande på ett reproducerbart avlägsnar kontaminanter, rester från tidigare produkter och rengöringsmedel under ett på förhand fastställt tröskelvärde. Rengöringsvalidering krävs för att bekräfta att rengöringsförfarandena är effektiva för all produktberörande utrustning.
- VIII.2 Simuleringsmedel (dvs. material med egenskaper som i hög grad liknar den relevanta produktens särskilda egenskaper) får användas under förutsättning att det är vetenskapligt motiverat.
- VIII.3 Rengöringsvalidering av liknande typer av utrustning får grupperas tillsammans under förutsättning att det är vederbörligen motiverat.
- VIII.4 En visuell kontroll av renheten är en del av acceptanskriterierna för rengöringsvalidering, men detta kriterium är i allmänhet inte tillräckligt. Upprepad rengöring och omanalys tills godtagbara restresultat erhålls anses inte heller vara en godtagbar metod.
- VIII.5 Det erkänns att rengöringsvalidering kan ta tid och att det i så fall krävs verifiering<sup>(\*)</sup> efter varje sats tills valideringen har slutförts. När denna metod tillämpas ska det finnas tillräckliga uppgifter från verifieringen för att stödja slutsatsen att utrustningen är ren och tillgänglig för vidare användning.
- VIII.6 Vid validering ska rengöringsprocessens automatiseringsnivå beaktas. Om en automatisk process används ska det angivna normala driftområdet för mediasystemen och utrustningen vara validerat.
- VIII.7 En bedömning ska göras för att bestämma de variabla faktorer som påverkar effektiviteten och utförandet av rengöringsförfarandet (operatörer, detaljnivån i förfaranden såsom sköljningstider osv.). Om variabla faktorer har fastställts ska värsta tänkbara situationer användas som grund för rengöringsvalideringsstudierna.

(\*) I denna bilaga avses med *rengöringsverifiering* insamling av bevis genom kemisk analys efter varje sats/kampanj för att visa att resterna från tidigare produkter eller rengöringsmedel har minskats till under det vetenskapligt fastställda gränsvärdet.

- VIII.8 Gränsvärden för överföring av produktrester ska baseras på en toxikologisk utvärdering <sup>(\*)</sup>. Motiveringen till de valda gränsvärdena ska dokumenteras i en riskbedömning med alla stödjande referenser. Gränsvärden ska också fastställas för avlägsnande av de rengöringsmedel som använts. Acceptanskriterier ska beakta den potentiella kumulativa effekten när flera utrustningar används. Följande anpassningar är dock möjliga:
- a) Terapeutiska makromolekyler och peptider bryts ned och denatureras när de utsätts för extrema pH-värden och/eller värme och kan bli farmakologiskt inaktiva. En toxikologisk utvärdering kanske därför inte är tillämplig under dessa omständigheter.
  - b) Om det inte är möjligt att testa specifika produktrester kan andra representativa parametrar väljas, t.ex. totalt organiskt kol (TOC) och konduktivitet.
- VIII.9 Risken med mikrobiell och endotoxin kontaminering ska beaktas vid utarbetandet av rengöringsvalideringsprotokoll.
- VIII.10 Effekten av tiden mellan tillverkningen och rengöringen samt tiden mellan rengöringen och användningen ska beaktas för att definiera smutsiga och rena ståtider för rengöringsprocessen.
- VIII.11 Om kampanjtillverkning utförs ska det beaktas hur lätt det är att utföra rengöringen i slutet av kampanjen, och den längsta varaktigheten för en kampanj (i tid och/eller antal satser) ska utgöra grunden för rengöringsvalideringen.
- VIII.12 Om en metod med en produkt som bedöms vara den värsta (*worst case*) används som rengöringsvalideringsmodell ska en vetenskaplig motivering tillhandahållas för valet av den produkten och inverkan av nya produkter ska bedömas. Kriterierna för *worst case* kan omfatta löslighet, toxicitet, styrka och hur lätt rengöringen är.
- VIII.13 Rengöringsvalideringsprotokoll ska ange eller hänvisa till de platser där proven ska tas och motiveringen till valet av dessa platser, och ska fastställa acceptanskriterierna.
- VIII.14 Prover kan tas genom svabbning, sköljning eller andra metoder, beroende på produktionsutrustningen. De provtagningsmaterial och den provtagningsmetod som används får inte påverka resultatet. Utbyte ska visas vara möjligt från alla produktberörande material som provtas i utrustningen med provtagningsmetoderna.
- VIII.15 Rengöringsförfarandet ska utföras ett lämpligt antal gånger på grundval av en riskbedömning och uppfylla acceptanskriterierna för att visa att rengöringsmetoden är validerad.
- VIII.16 Om en rengöringsprocess är ineffektiv eller inte är lämplig för viss utrustning ska särskild utrustning användas eller andra lämpliga åtgärder vidtas.
- VIII.17 Om utrustning rengörs manuellt ska den manuella processens effektivitet bekräftas med en motiverad frekvens.

---

<sup>(\*)</sup> Se EMA:s riktlinje *Setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*.

## BILAGA VI

## FÖRLAGA TILL MASTER FILE FÖR ANLÄGGNINGEN

- Anmärkning 1:* Master file för anläggningen gäller den läkemedelsverksamhet som utförs vid en viss anläggning. Om endast en del av en tillverkningsprocess utförs vid en anläggning behöver master file för anläggningen endast gälla den relevanta verksamheten (t.ex. analys, förpackning).
- Anmärkning 2:* Master file för anläggningen ska innehålla tillräcklig information men i möjligaste mån inte mer än 25–30 sidor, plus bilagor. Dokumentet ska vara läsbart när det skrivs ut på A4-papper.
- Anmärkning 3:* Master file för anläggningen ska hållas uppdaterad och vara representativ för aktuell verksamhet. Master file för anläggningen ska ange versionsnummer, det datum då den blir giltig och det datum då den måste ses över. Varje tillägg kan ha ett eget giltighetsdatum och ett eget översynsdatum.

**1. ALLMÄNNA UPPGIFTER OM TILLVERKAREN****1.1 Tillverkarens kontaktuppgifter**

- Tillverkarens namn och officiella adress.
- Namn och gatuadress för anläggningen samt byggnader och produktionsenheter vid anläggningen.
- Tillverkarens kontaktuppgifter, inklusive telefonnummer till den personal som ska kontaktas vid produktfel eller indragningar (som alltid ska kunna nås på detta nummer, även utanför kontorstid).
- Anläggningens id-nummer, med användning av ett geolokaliseringssystem som Galileo eller GPS. Dessutom är OMS <sup>(1)</sup> obligatorisk för inlämningar inom EES.

**1.2 Godkänd läkemedelstillverkning vid anläggningen**

- En kopia av ett giltigt tillverkningstillstånd som utfärdats av den relevanta behöriga myndigheten ska lämnas som tillägg 1. Alternativt kan en hänvisning till EudraGMDP-databasen tillhandahållas (i tillämpliga fall). Om den relevanta behöriga myndigheten inte har utfärdat något tillverkningstillstånd ska detta förklaras.
- En kort beskrivning av tillverkning, kontroll, lagring, import, export, transport eller annan verksamhet som godkänts av den eller de relevanta behöriga myndigheterna, inklusive utländska myndigheter, med uppgift om godkända läkemedelsformer/verksamheter, om detta inte omfattas av tillverkningstillståndet.
- En förteckning över den typ av produkter som för närvarande tillverkas vid anläggningen ska lämnas som tillägg 2, om detta inte omfattas av tillägg 1 eller EudraGMDP-uppgiften.
- En förteckning över inspektioner avseende god tillverkningssed vid anläggningen som utförts under de senaste fem åren, inklusive datum och namn/land för den behöriga myndighet som utfört inspektionen.
- En kopia av det gällande intyget om god tillverkningssed eller en hänvisning till EudraGMDP-databasen ska lämnas som tillägg 3.

**1.3 Annan tillverkningsverksamhet som utförs vid anläggningen**

- Beskrivning av annan verksamhet än läkemedelsverksamhet vid anläggningen, om sådan förekommer.

<sup>(1)</sup> <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. TILLVERKARENS KVALITETSSTYRNINGSSYSTEM

### 2.1 Tillverkarens kvalitetsstyrningssystem

- En kort beskrivning av företagets kvalitetsstyrningssystem och hänvisning till de standarder som används.
- Ansvar i samband med underhåll av kvalitetssystemet, inklusive för företagsledningen.
- Information om den verksamhet som anläggningen är ackrediterad och certifierad för, inklusive datum och innehåll för ackrediteringarna och namn på ackrediteringsorganen.

### 2.2 Förfarande för frisläppning av slutprodukter

- En detaljerad beskrivning av krav på kvalifikationer (utbildning och arbetslivserfarenhet) för den eller de behöriga/sakkunniga personer som ansvarar för förfarandet för certifiering och frisläppning av satser.
- En allmän beskrivning av förfarandet för certifiering och frisläppning av satser.
- En kort beskrivning av satsfrisläppningsprocessen, inklusive den behöriga/sakkunniga personens särskilda arbetsuppgifter samt rutinerna för att säkerställa överensstämmelse med godkännandet för försäljning (i tillämpliga fall).
- Arbetsfördelningen mellan de behöriga/sakkunniga personerna när flera behöriga/sakkunniga personer är inblandade.
- Uppgift om huruvida kontrollstrategin använder processanalytisk teknik (PAT) eller realtidsfrisläppning eller parametrisk frisläppning.

### 2.3 Leverantörer och underleverantörer

- En kort beskrivning av leveranskedjan och det externa revisionsprogrammet.
- En kort beskrivning av kvalificeringssystemet för underleverantörer, tillverkare av aktiva läkemedels-substanser och andra leverantörer av kritiska material.
- Åtgärder för att säkerställa att produkter som tillverkas uppfyller riktlinjerna för TSE (transmissibel spongiform encefalopati), i tillämpliga fall.
- Åtgärder för att hantera misstänkta eller konstaterade fall av förfälskade produkter, bulkprodukter (dvs. opackade tabletter), aktiva läkemedelssubstanser eller hjälpämnen.
- Användning av vetenskapligt, analytiskt eller annat tekniskt stöd i samband med tillverknings- eller kontrollverksamhet.
- En förteckning över kontraktstillverkare och kontraktslaboratorier, inklusive adresser och relevanta kontaktuppgifter, samt flödesscheman över leveranskedjor för tillverkning och kvalitetskontroll som lagts ut på entreprenad (t.ex. sterilisering av material till läkemedelsbehållare för aseptiska processer, testning av råmaterial som är utgångsmaterial osv.) ska lämnas som tillägg 4.
- En kort översikt över ansvarsfördelningen mellan kontraktsgivaren och kontraktstagaren när det gäller efterlevnaden av godkännandet för försäljning (om detta inte omfattas av punkt 2.2).

### 2.4 Kvalitetsriskhantering

- En kort beskrivning av de metoder för kvalitetsriskhantering som används av tillverkaren.
- Kvalitetsriskhanterings omfattning och inriktning, inklusive en kort beskrivning av den verksamhet som utförs på organisationsnivå och den verksamhet som utförs lokalt. All användning av kvalitetsriskhanterings-systemet för att undvika leveransavbrott i samband med tillverkningsproblem ska anges.

## 2.5 Produktkvalitetskontroller

- En kort beskrivning av de metoder som används.

## 3. PERSONAL

- En organisationsplan som redogör för tjänster/befattningar vad gäller kvalitetsstyrning, produktion och kvalitetskontroll ska lämnas som tillägg 5, och denna ska omfatta företagsledningen och sakkunniga personer.
- Antal anställda som arbetar med kvalitetsstyrning, produktion, kvalitetskontroll respektive lagring.

## 4. LOKALER OCH UTRUSTNING

### 4.1 Lokaler

- En kort beskrivning av anläggningen, inklusive dess storlek och en förteckning över byggnader. Om produktion för olika länder äger rum i olika byggnader vid anläggningen ska byggnaderna förtecknas med uppgifter om destinationsmarknader (om detta inte anges i punkt 1.1).
- En enkel karta eller beskrivning av tillverkningsområdena med uppgift om skalan (arkitekturritningar eller tekniska ritningar krävs inte).
- Ritningar till och flödesscheman över produktionsområdena ska lämnas som tillägg 6 och visa rumsklassificeringen och tryckskillnaderna mellan angränsande områden och ange vilken produktionsverksamhet (dvs. blandning, fyllning, lagring, förpackning osv.) som sker i rummen.
- Ritningar till lager och lagringsområden ska ingå i tillägg 6, och eventuella särskilda områden för lagring och hantering av högtoxiska, farliga och sensibiliserande material ska märkas ut.
- En kort beskrivning av särskilda lagringsvillkor, i tillämpliga fall, såvida inte dessa redan anges på ritningarna.

#### 4.1.1 En kort beskrivning av system för uppvärmning, ventilation och luftkonditionering.

- Principer för bestämning av tilluft, temperatur, luftfuktighet, tryckskillnader och luftväxlingsfrekvenser, riktlinjer för återcirkulation av luft (%).

#### 4.1.2 En kort beskrivning av vattensystemen.

- Kvalitetsuppgifter för det producerade vattnet.
- Schematiska ritningar till systemen ska lämnas som tillägg 7.

#### 4.1.3 En kort beskrivning av andra relevanta mediasystem, såsom för ånga, komprimerad luft, kväve osv.

### 4.2 Utrustning

#### 4.2.1 En förteckning över viktig utrustning för produktion och kontrollaboratorier med angivande av kritiska utrustningsdelar ska lämnas som tillägg 8.

#### 4.2.2 Rengöring och sanering:

- En kort beskrivning av rengörings- och saneringsmetoderna för produktberörande ytor (dvs. manuell rengöring, automatisk rengöring på plats [CIP] osv.).

#### 4.2.3 Datoriserade system som är kritiska för god tillverkningsd:

- En beskrivning av datoriserade system som är kritiska för god tillverkningsd (med undantag för utrustnings-specifika programmerbara styrsystem).

## 5. DOKUMENTATION

- En kort beskrivning av dokumentationssystemet (dvs. elektroniskt, manuellt).
- I tillämpliga fall ska en förteckning över de typer av dokument/register som sparas eller arkiveras utanför anläggningen (inklusive säkerhetsdata, i tillämpliga fall) lämnas, samt lagringsanläggningens namn och adress och en uppskattning av den tid som krävs för att hämta dokumenten från arkivet utanför anläggningen.

## 6. PRODUKTION

### 6.1 Typ av produkter <sup>(2)</sup>

- Typ av produkter som tillverkas, inklusive en förteckning över läkemedelsformer.
- Toxiska eller farliga ämnen som hanteras (t.ex. med hög farmakologisk aktivitet och/eller med sensibiliserande egenskaper).
- Produkttyper som tillverkas i en särskild anläggning eller på kampanjbasis, i tillämpliga fall.
- Processanalytisk teknik (PAT) som används, i tillämpliga fall: en allmän redogörelse för relevant teknik och tillhörande datoriserade system.

### 6.2 Processvalidering

- En kort beskrivning av de allmänna riktlinjerna för processvalidering.
- En kort beskrivning av riktlinjerna för reprocessing eller omarbetning.

### 6.3 Materialhantering och lagerhållning

- En kort beskrivning av förfarandena för hantering av material som används i produktionen (inklusive förpackningsmaterial), bulkprodukter och slutprodukter. Provtagning, karantän, frisläppning och lagring ska också beskrivas.
- En kort beskrivning av förfarandena för hantering av kasserade material och produkter.

## 7. KVALITETSKONTROLL

- En kort beskrivning av den kvalitetskontroll som utförs på anläggningen med avseende på fysisk, kemisk, mikrobiologisk och biologisk testning.

## 8. TRANSPORT, REKLAMATIONER, PRODUKTFEL OCH INDRAGNINGAR

### 8.1 Transport (beroende på tillverkarens roll)

- Typer (innehavare av partihandelslicenser, innehavare av tillverkningslicenser osv.) av och platser (EU/EES, Förenta staterna osv.) för de företag till vilka produkterna transporteras från anläggningen.
- En beskrivning av det system som används för att verifiera att varje kund/mottagare har laglig rätt att ta emot produkterna från tillverkaren.
- En kort beskrivning av det system som säkerställer lämpliga miljöförhållanden under transitering, t.ex. temperaturövervakning/temperaturkontroll.
- Förfaranden för produktdistribution och metoder för att se till att produkterna kan spåras.
- Åtgärder som vidtas för att förhindra att tillverkarnas produkter hamnar i illegala leveranskedjor.

<sup>(2)</sup> Korshänvisningar till information som anges i tilläggen 1 eller 2 godtas.

**8.2 Reklamationer, produktfel och indragningar**

- En kort beskrivning av systemet för att hantera reklamationer, produktfel och indragningar.

**9. EGENINSPEKTIONER**

- En kort beskrivning av systemet för egeninspektion med fokus på kriterierna för att välja ut de områden som ska omfattas av planerade inspektioner, praktiska arrangemang och uppföljningsåtgärder.

*Tillägg*

- Tillägg 1: Kopia av giltigt tillverkningstillstånd.
  - Tillägg 2: Förteckning över tillverkade läkemedelsformer, inklusive INN-namn eller gängse benämning (i förekommande fall) på de aktiva läkemedelssubstanser som används.
  - Tillägg 3: Kopia av giltigt intyg om god tillverkningssed.
  - Tillägg 4: Förteckning över kontraktstillverkare och kontraktslaboratorier, inklusive adresser och kontaktuppgifter, samt flödesscheman över leveranskedjor för verksamhet som lagts ut på entreprenad.
  - Tillägg 5: Organisationsplaner.
  - Tillägg 6: Ritningar till produktionsområden, inklusive material och personalflöden samt allmänna flödesscheman över tillverkningsprocesser för varje produkttyp (läkemedelsform), och ritningar till lager och lagringsområden.
  - Tillägg 7: Schematiska ritningar till vattensystem.
  - Tillägg 8: Förteckning över viktig produktions- och laboratorieutrustning.
-

## BILAGA VII

## ANVÄNDNING AV JONISERANDE STRÅLNING FÖR TILLVERKNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

## I. ALLMÄNT

Kraven i denna bilaga ska gälla vid användning av joniserande strålning för tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel. De särskilda kraven i denna bilaga ska endast gälla processen med joniserande strålning, och andra aspekter av tillverkningsprocessen ska i förekommande fall uppfylla kraven i denna förordning.

Den stråldos som ska tillämpas, inklusive relevanta gränsvärden, ska anges i godkännandet för försäljning.

## II. LOKALER

Lokalerna ska utformas och användas så att bestrålade behållare avskiljs från icke-bestrålade behållare för att undvika korskontaminering mellan dem. Om material hanteras i slutna behållare för bestrålning är det kanske inte nödvändigt att avskilja material som är avsett att användas vid tillverkningen av läkemedel från andra typer av material, förutsatt att det inte finns någon risk för att det förstnämnda materialet kontamineras av det sistnämnda. All risk för kontaminering av produkterna med radionuklider från källan ska uteslutas.

## III. UTRUSTNING

## III.1 Dosimetrar

III.1.1 De dosimetrar som används ska kalibreras enligt relevanta standarder. Kalibreringens giltighetstid ska dokumenteras skriftligen med lämplig motivering och följas.

III.1.2 Normalt sett ska samma instrument användas för att fastställa kalibreringskurvan för dosimetrarna och för att mäta förändringen av deras absorptions efter bestrålning. Om ett annat instrument används ska den absoluta absorptionsen för varje instrument fastställas.

III.1.3 Beroende på vilken typ av dosimeter som används ska vederbörlig hänsyn tas till möjliga orsaker till felaktigheter, inklusive förändrad fukthalt, förändrad temperatur, den tid som förflutit mellan bestrålning och mätning eller dosrat.

III.1.4 Våglängden för det instrument som används för att mäta förändringen i absorptions hos dosimetrar och det instrument som används för att mäta tjockleken ska genomgå regelbundna kalibreringskontroller med intervall som fastställts med hänsyn till stabilitet, syfte och användning.

## III.2 Bestrålare

## III.2.1 Kvalificering

III.2.1.1 Det ska genom lämplig dokumentation visas att bestrålare kan prestera på ett enhetligt sätt inom förutbestämda gränsvärden när de används i enlighet med processspecifikationerna. I detta sammanhang är förutbestämda gränsvärden de högsta och lägsta doser som den bestrålade behållaren ska absorbera. Det ska vara omöjligt att, utan operatörens vetskap, ändra driften av bestrålaren så att behållaren får en dos utanför dessa gränsvärden.

III.2.1.2 Om processen eller bestrålaren ändras på ett sätt som kan påverka stråldosfördelningen till den bestrålade behållaren (t.ex. byte av källstavar), ska det på nytt bedömas om bestrålaren fortsätter att prestera på ett enhetligt sätt inom de förutbestämda gränsvärdena. Hur omfattande bedömningen måste vara beror på omfattningen av förändringen av bestrålaren eller av lasten.

### III.2.2 *Gammastrålar*

#### III.2.2.1 Utformning

Bestrålaren ska vara utformad med hänsyn till att den dos som en viss del av en bestrålad behållare absorberar vid någon specifik plats i bestrålaren kan påverkas av följande faktorer:

- Källans aktivitet och geometri.
- Avståndet från källan till behållaren.
- Tidslängden för bestrålning, som styrs av timerinställningen eller transportörens hastighet.
- Sammansättning och densitet för materialet (inklusive andra produkter) placerat mellan källan och den särskilda delen av behållaren.
- Behållarnas bana genom en kontinuerlig bestrålar eller lastningsmönstret i en satsvis bestrålar.
- Antalet exponeringscykler.

#### III.2.2.2 Kartläggning av dos

Resultaten av förfarandet för kartläggning av dos ska ge lägsta och högsta absorberade doser i produkten och på behållarens yta för en viss uppsättning bestrålningsparametrar, produktens densitet och lastningsmönster.

Vid förfarandet för kartläggning av dos ska följande gälla:

- a) Bestrålaren ska fyllas med bestrålade behållare som är packade med simulerade produkter eller en representativ produkt med enhetlig densitet. Dosimetrar ska placeras i minst tre fyllda bestrålade behållare som passerar genom bestrålaren och som är omgivna av liknande behållare eller simulerade produkter. Om produkten inte är enhetligt förpackad ska dosimetrar placeras i ett större antal behållare.
- b) Dosimetrarnas placering ska bero på de bestrålade behållarnas storlek. Exempelvis kan ett tredimensionellt rutnät på 20 cm i hela behållaren, inklusive ytterytorna, vara lämpligt för behållare på upp till 1 × 1 × 0,5 m. Om de förväntade positionerna för den lägsta och högsta dosen är kända från en tidigare karakterisering av strålningsprestanda kan vissa dosimetrar avlägsnas från områden med genomsnittlig dos och istället placeras så att ett rutnät på 10 cm bildas i områden med extrem dos.
- c) Helst ska referensdosimetrar användas på grund av den större precisionen. Rutindosimetrar är tillåtna, men det rekommenderas att referensdosimetrar placeras bredvid dem vid de förväntade positionerna för lägsta och högsta dos och vid platsen för rutinmässig övervakning i varje replikat av de bestrålade behållarna. De observerade dosvärdena kommer att ha en slumpmässig osäkerhet som kan uppskattas utifrån variationerna vid mätningen av replikat.
- d) Den lägsta observerade dosen, mätt med rutindosimetrar, som krävs för att säkerställa att alla bestrålade behållare får den lägsta föreskrivna dosen ska fastställas med beaktande av den slumpmässiga variationen hos de rutindosimetrar som används.
- e) Bestrålningsparametrar ska vara konstanta, övervakas och dokumenteras under kartläggningen av dos. Dokumentationen, tillsammans med resultaten av dosimetrin och alla andra uppgifter som genereras, ska sparas.

### III.2.3 *Elektronstrålar*

#### III.2.3.1 Utformning

Bestrålaren ska vara utformad med hänsyn till att den dos som en viss del av en bestrålad produkt absorberar vid någon specifik plats i bestrålaren kan påverkas av följande faktorer:

- Strålens egenskaper, som är elektronenergi, genomsnittlig stråltröm, svepbredd och svepenhetlighet.
- Transportörens hastighet.

- Produktens sammansättning och densitet.
- Sammansättning, densitet och tjocklek för material placerat mellan strålningsfönstret och den specifika delen av produkten.
- Avståndet mellan strålningsfönster och behållare.

### III.2.3.2 Kartläggning av dos

Resultaten av förfarandet för kartläggning av dos ska ge lägsta och högsta absorberade doser i produkten och på behållarens yta för en viss uppsättning bestrålningsparametrar, produktens densitet och lastningsmönster.

Vid förfarandet för kartläggning av dos ska dosimetrar placeras mellan lager av homogena absorberande skikt som bildar en simulerad produkt, eller mellan lager av representativa produkter med enhetlig densitet, så att minst tio mätningar kan göras inom elektronernas maximala intervall. Kraven i avsnitt III.2.2.2 b–d ska också tillämpas.

## IV. DOKUMENTATION

- IV.1 Antalet mottagna, bestrålade och avsända behållare ska stämmas av mot varandra och mot tillhörande dokumentation. Eventuella avvikelser ska rapporteras och åtgärdas.
- IV.2 Operatören som sköter bestrålaren ska skriftligen intyga vilka doser som varje bestrålad behållare fått inom en sats eller en leverans.
- IV.3 Protokoll över processer och kontroller för varje sats som bestrålas ska kontrolleras och undertecknas av en utsedd ansvarig person samt sparas.
- IV.4 Den dokumentation som rör validering/kvalificering av bestrålaren ska sparas i ett år efter utgångsdatumet eller i minst fem år efter frisläppningen av den sista produkt som behandlats med bestrålaren, beroende på vilket som är längst.

## V. HANTERING

### V.1 Allmänt

- V.1.1 Bestrålade behållare ska fyllas i enlighet med det eller de angivna lastningsmönster som fastställts under valideringen.
- V.1.2 Under processen ska stråldosen till de bestrålade behållarna övervakas med validerade dosimetrieförfaranden. Förhållandet mellan denna dos och den dos som produkten absorberar i behållaren måste ha fastställts under processvalideringen och som en del av kvalificeringen av bestrålaren.
- V.1.3 Bestrålningsindikatorer ska användas som ett hjälpmedel för att skilja bestrålade från icke-bestrålade behållare. De får dock varken användas som det enda sättet för att skilja dem åt eller som en indikation på tillfredsställande behandling.
- V.1.4 Behandling av blandade laster av behållare i bestrålningscellen får endast utföras om det finns belägg för att den strålningsdos som enskilda behållare får håller sig inom de angivna gränsvärdena.

V.1.5 När den föreskrivna stråldosen uppnås genom att avsiktligt utföra mer än en exponering eller passage, ska detta anges som en del av kontraktet, inklusive relevanta uppgifter om den förutbestämda tidslängden. Oplanerade avbrott under bestrålningen som förlänger bestrålningsprocessen utöver de specifikationer som anges i kontraktet ska anmälas till kontraktsgivaren, som ska underrätta den sakkunniga personen om detta.

V.1.6 Icke-bestrålade produkter ska alltid hållas åtskilda från bestrålade produkter. Metoder för att uppnå detta omfattar användning av bestrålningsindikatorer och lämplig utformning av lokaler.

## V.2 **Gammastrålare**

V.2.1 För kontinuerliga behandlingar <sup>(1)</sup> ska följande gälla:

- a) Dosimetrar ska placeras så att minst två alltid utsätts för bestrålning.
- b) Det ska finnas en positiv indikation på källans korrekta placering och en synkronisering mellan källans placering och transportörens rörelse. Transportörens hastighet ska övervakas kontinuerligt och dokumenteras.

V.2.2 För behandling av sats <sup>(2)</sup> ska följande gälla:

- a) Minst två dosimetrar ska exponeras i positioner förknippade med platsen med lägst dos.
- b) Källans förflyttning och exponeringstiden för varje sats ska övervakas och dokumenteras.

V.2.3 För en given önskad dos ska timerinställningen eller transportörens hastighet justeras för källans sönderfall och tillsats. Giltighetstiden för inställningen eller hastigheten ska dokumenteras och följas.

## V.3 **Elektronstrålare**

V.3.1 En dosimeter ska placeras på varje behållare.

V.3.2 Genomsnittlig strålström, elektronenergi, svepbredd och transportörens hastighet ska dokumenteras kontinuerligt. Dessa variabler, med undantag för transportörens hastighet, ska kontrolleras med avseende på de gränsvärden som fastställts på förhand i enlighet med avsnitt III.2.1.

## VI. **PROCESSVALIDERING**

VI.1 Genom processvalidering ska det visas att tillförseln av den avsedda absorberade dosen till produkten kommer att ge de förväntade resultaten.

VI.2 Valideringen ska omfatta kartläggning av dosen för att fastställa fördelningen av absorberad dos inom den bestrålade behållaren när den packas med en produkt i enlighet med en fastställd konfiguration.

VI.3 Processspecifikationen för bestrålning ska omfatta minst följande:

- a) Uppgifter om produktens förpackning.
- b) Produktens lastningsmönster i den bestrålade behållaren. När en blandning av produkter är tillåten i den bestrålade behållaren ska särskild noggrannhet iaktas så att inte täta produkter underdoseras eller att täta produkter täcker andra produkter. Varje kombination av blandade produkter ska fastställas och valideras.

<sup>(1)</sup> I denna bilaga avses med *kontinuerlig behandling* en typ av bestrålningsprocess där ett automatiskt system transporterar produkterna till strålningscellen, förbi den exponerade strålningskällan längs en fastställd bana och med lämplig hastighet, och ut ur cellen.

<sup>(2)</sup> I denna bilaga avses med *behandling av sats* en typ av bestrålningsprocess där produkten är placerad på fasta platser runt strålningskällan och inte kan lastas eller lastas ur medan strålningskällan är exponerad.

- c) De bestrålade behållarnas lastningsmönster runt källan (behandling av sats) eller banan genom cellen (kontinuerlig behandling).
- d) De högsta och lägsta gränsvärdena för produktens absorberade dos och tillhörande rutindosimetri.
- e) De högsta och lägsta gränsvärdena för den bestrålade behållarens absorberade dos och tillhörande rutindosimetri för att kontrollera den absorberade dosen.
- f) Andra processparametrar, inklusive dosrat, längsta exponeringstid, antal exponeringar osv.

När bestrålning läggs ut på tredje part ska leden d och e utgöra en del av kontraktet.

#### VII. MIKROBIOLOGISK PROVTAGNING

Det är tillverkaren av det veterinärmedicinska läkemedlet som ansvarar för den mikrobiologiska provtagningen. Miljöprovtagning och provtagning avseende mängden mikroorganismer (*bioburden*) före bestrålning kan krävas i enlighet med vad som anges i godkännandet för försäljning.

#### VIII. UNDERLEVERANTÖRER

VIII.1 När bestrålningen läggs ut på underleverantörer ska underleverantören inneha ett ändamålsenligt tillverknings-tillstånd.

VIII.2 Det är tillverkaren av det veterinärmedicinska läkemedlet som ansvarar för produktens kvalitet, inklusive för att syftet med bestrålningen uppnås. Underleverantören för strålningsprocessen ska säkerställa att den bestrålade behållaren (dvs. den yttersta behållare i vilken produkter bestrålas) får den strålningsdos som tillverkaren kräver.

## BILAGA VIII

**I. Förlaga till bekräftelse av partiell tillverkning**

[BREVHUVUD FÖR DEN TILLVERKARE SOM UTFÖRT TILLVERKNINGSVERKSAMHETEN]

1. Produktnamn och beskrivning av tillverkningssteget (t.ex. paracetamoltabletter, läkemedelsbehållare till tryckförpackningar).
2. Satsnummer.
3. Namn på och adress till den anläggning som utför den partiella tillverkningen.
4. Hänvisning till det skriftliga avtal där ansvarsfördelningen mellan de båda parterna anges (i enlighet med artikel 43).
5. Bekräftelse:  
  
Jag bekräftar härmed att de tillverkningssteg som anges i det skriftliga avtal som avses i avsnitt 4 har utförts i full överensstämmelse med de krav på god tillverkningssed som gäller i EU och villkoren i avtalet från [kontraktsgivaren/den tillverkare som certifierar och frisläpper satsen].
6. Namn på den sakkunniga person som bekräftar den partiella tillverkningen.
7. Underskrift av den sakkunniga person som bekräftar den partiella tillverkningen.
8. Datum för undertecknandet.

**II. Förlaga till satsfrisläppningsintyg**

[BREVHUVUD FÖR DEN TILLVERKARE SOM CERTIFIERAR OCH FRISLÄPPER SATSEN]

1. Namn, styrka, läkemedelsform och förpackningsstorlek (identiskt med texten på slutproduktsförpackningen).
2. Slutprodukts satsnummer.
3. Namn på satsens destinationsland/destinationsländer, åtminstone om de är belägna inom EU.
4. Intygsförklaring:  
  
Jag intygar härmed att alla steg i tillverkningen av denna sats av slutprodukt har utförts i full överensstämmelse med de krav på god tillverkningssed som gäller i EU och med kraven i godkännandet för försäljning [läggs till endast om satsen exporteras: i destinationslandet/destinationsländerna].
5. Namn på den sakkunniga person som certifierar satsen.
6. Underskrift av den sakkunniga person som certifierar satsen.
7. Datum för undertecknandet.

## BILAGA IX

## TESTNING I FORM AV REALTIDSFRISLÄPPNING OCH PARAMETRISK FRISLÄPPNING

## I. TESTNING I FORM AV REALTIDSFRISLÄPPNING

- I.1 Om en metod med testning i form av realtidsfrisläppning används kan en kombination av processövervakning och processkontroller ersätta testning av slutprodukten i samband med satsfrisläppning. Denna metod får endast användas om det är godkänt i godkännandet för försäljning.
- I.2 Vid utformningen av strategin för testning i form av realtidsfrisläppning ska följande minimikriterier beaktas:
- Den föreslagna realtidsmätningen och realtidskontrollen av relevanta materialegenskaper och processparametrar under processen ska vara en korrekt prediktor för motsvarande egenskaper hos slutprodukten.
  - Det ska vara vetenskapligt påvisat att kombinationen av relevanta bedömda materialegenskaper och processkontroller är lämplig för att ersätta testning av slutprodukten.
  - De kombinerade mätningarna under processen (processparametrar och materialegenskaper) och eventuella andra testdata som genereras under tillverkningsprocessen ska utgöra en robust grund för beslutet om satsfrisläppning.
- I.3 En strategi för testning i form av realtidsfrisläppning ska ingå i det farmaceutiska kvalitetssystemet och kontrolleras som en del av det systemet, särskilt när det gäller följande:
- a) Personal: Genomförandet av testning i form av realtidsfrisläppning kräver medverkan av ett tvärfunktionellt/tvärvetenskapligt team med relevant ämneserfarenhet, såsom teknik, analys, kemometrisk modellering eller statistik.
  - b) Kontrollstrategi: Vid genomförandet av testning i form av realtidsfrisläppning är det av största vikt att säkerställa att de kontroller som utförs under tillverkningsprocessen är robusta och lämpliga för att säkerställa produktens kvalitet och en enhetlig produktion. Kontrollstrategin ska anpassas under hela livscykeln mot bakgrund av förvärvad kunskap och i enlighet med principerna för kvalitetsriskhantering.
  - c) Hantering av förändringar: Kraven i artikel 26.3 är särskilt relevanta vid genomförande av testning i form av realtidsfrisläppning.
  - d) Validerings- och kvalificeringsriktlinjer: Kvalificering och validering av analysmetoder *in-line* <sup>(1)</sup> och *on-line* <sup>(2)</sup> är särskilt relevant när testning i form av realtidsfrisläppning genomförs, särskilt när avancerade analysmetoder används. Särskild uppmärksamhet ska ägnas den plats där provtagningssonden placeras i tillverkningsutrustningen.
  - e) Eventuella avvikelser eller processfel ska undersökas noggrant och varje negativ trend som tyder på en förändring av kontrollen vad gäller processen, utrustningen eller utrymmena ska följas upp på lämpligt sätt.
  - f) Det är viktigt med ett kontinuerligt lärande genom datainsamling och analys under en produkts livscykel. Tillverkare ska vetenskapligt utvärdera data (inklusive datatrender) för att bedöma möjligheterna att förbättra kvaliteten och/eller enhetligheten. Vid genomförandet av förändringar ska artikel 26.3 tillämpas.

<sup>(1)</sup> Testutrustningen är integrerad i linjen och analysen genomförs under tillverkningsförhållanden. Efter mätningen rör sig provet kontinuerligt framåt längs flödet. Detta var den ursprungliga metoden för realtidsanalys.

<sup>(2)</sup> Provet extraheras från linjen på ett statistiskt representativt sätt och förs in i mätzonen. Förhållandena för mätningen liknar dem i linjen. Efter mätningen kan provet dräneras som avfall eller föras tillbaka till linjen.

- I.4 När testning i form av realtidsfrisläppning har godkänts i godkännandet för försäljning ska denna metod rutinmässigt användas för satsfrisläppning och får inte ersättas med testning av slutprodukten (såvida inte villkoren för godkännandet för försäljning ändras). Om resultaten från testning i form av realtidsfrisläppning är misslyckade eller trenden för resultaten pekar mot ett misslyckande ska en grundlig undersökning göras. Resultaten av undersökningen ska vederbörligen beaktas vid beslut om satsfrisläppning (frisläppning får endast ske om det kan fastställas att produkten överensstämmer med villkoren för godkännandet för försäljning och god tillverkningssed). Trender ska följas upp på lämpligt sätt.
- I.5 Egenskaper (t.ex. innehållets enhetlighet) som indirekt kontrolleras genom godkänd testning i form av realtidsfrisläppning ska anges i analysintyget för sats. Den godkända metoden för testning av slutprodukten ska anges och resultaten ska anges som "Överensstämmer vid testning" med en fotnot: "Kontrollerad genom godkänd testning i form av realtidsfrisläppning".
- II. PARAMETRISK FRISLÄPPNING
- II.1 Parametrisk frisläppning för slutsteriliserade produkter är frisläppning av en sats på grundval av en kontroll av kritiska processkontrollparametrar i stället för en sterilitetstestning av slutprodukten. Kraven avseende slutsterilisering i bilaga I ska tillämpas.
- II.2 Ett sterilitetstest av slutprodukten är begränsat när det gäller dess förmåga att påvisa kontaminering, eftersom endast ett litet antal prover testas i förhållande till den totala satsstorleken, och eftersom odlingsmedier endast kan stimulera tillväxt av vissa, men inte alla, mikroorganismer. Ett sterilitetstest av slutprodukten kan därför endast påvisa ett större misslyckande vad gäller sterilitetsgarantin (dvs. ett misslyckande som leder till kontaminering av ett stort antal produktenheter eller som leder till kontaminering med de specifika mikroorganismer som växer på de föreskrivna odlingsmedierna). Till skillnad från detta kan uppgifter som erhålls vid processkontroller (t.ex. mängden mikroorganismer (*bioburden*) hos produkten före sterilisering eller miljöprovtagning) och vid övervakning av relevanta steriliseringsparametrar ge mer korrekt och relevant information som garanterar att produkten är steril.
- II.3 Parametrisk frisläppning får endast tillämpas på produkter som steriliseras i den slutliga behållaren med hjälp av fuktig värme, torrvärme eller joniserande strålning (dosimetrisk frisläppning), i enlighet med kraven i Europeiska farmakopén. Dessutom krävs det att tillverkaren har goda tidigare resultat när det gäller efterlevnaden av god tillverkningssed och ett robust sterilitetsgarantiprogram för att visa på konsekvent processkontroll och en förståelse av processerna.
- II.4 Sterilitetsgarantiprogrammet ska dokumenteras och omfatta åtminstone identifiering och övervakning av de kritiska processparametrarna, utarbetande och validering av steriliseringscykeln, validering av behållarens/förpackningens integritet, kontroll av mängden mikroorganismer (*bioburden*), miljöprovtagningsprogrammet samt de relevanta aspekter som rör personal, lokaler, utrustning och mediasystem.
- II.5 Riskhantering är en viktig aspekt av parametrisk frisläppning och ska vara inriktad på att minska de faktorer som ökar risken för att steriliteten inte uppnås och bibehålls i varje enhet av varje sats. Om en ny produkt eller process övervägs för parametrisk frisläppningen ska en riskbedömning göras under processutvecklingen, inklusive en utvärdering av produktionsdata från befintliga produkter i tillämpliga fall. Om en befintlig produkt eller process övervägs ska riskbedömningen omfatta en utvärdering av historiska data.
- II.6 Personal som deltar i parametrisk frisläppning ska ha erfarenhet av följande områden: mikrobiologi, sterilitetsgaranti, teknik, produktion och sterilisering. Kvalifikationer, erfarenhet och utbildning för personal som deltar i parametrisk frisläppning ska dokumenteras.
- II.7 Eventuella föreslagna förändringar som kan påverka sterilitetsgarantin ska hanteras i enlighet med artikel 26.3 av lämplig personal som är kvalificerad och har erfarenhet av sterilitetsgaranti.

- II.8 Ett program för provtagning före sterilisering av mängden mikroorganismer (*bioburden*) hos produkten och materialet till läkemedelsbehållare ska utvecklas till stöd för parametrisk frisläppning. Varje sats ska provtas och provtagningsplatserna för fyllda enheter före sterilisering ska baseras på värsta tänkbara scenario och vara representativa för satsen. Alla organismer som påträffas ska identifieras för att bekräfta att de inte är sporbildande, vilket kan innebära att de är mer resistenta mot steriliseringsprocessen.
- II.9 Lämplig mätning av kritiska processparametrar under sterilisering är ett kritiskt krav i ett program för parametrisk frisläppning. De standarder som används för processens mätutrustning ska anges och kalibreringen ska kunna spåras till nationella eller internationella standarder.
- II.10 Kritiska processparametrar ska fastställas, definieras och genomgå regelbunden omutvärdering. Driftområdena ska utvecklas på grundval av steriliseringsprocessen, processens kapacitet, toleransgränserna för kalibreringen och kritikaliteten hos parametrarna.
- II.11 Rutinövervakning av steriliseringsutrustningen ska visa att de validerade förhållanden som krävs för den angivna processen uppnås i varje cykel. Kritiska processer ska i synnerhet övervakas under steriliseringsfasen.
- II.12 Ett steriliseringsregister ska föras som ska omfatta alla kritiska processparametrar. Steriliseringsregistret ska kontrolleras med avseende på överensstämmelse med specifikationerna med användning av minst två oberoende system. Dessa system kan bestå av två personer eller ett validerat datorsystem plus en person.
- II.13 När parametrisk frisläppning har godkänts som en del av godkännandet för försäljning ska beslut om frisläppning eller kassering av en sats grundas på de godkända specifikationerna och granskningen av uppgifter om kritisk processkontroll. Rutinkontroller av steriliseringsutrustningen, förändringar, avvikelser, oplanerat och planerat underhåll ska dokumenteras, bedömas och godkännas före frisläppningen av produkterna på marknaden. Bristande överensstämmelse med specifikationen för parametrisk frisläppning får inte åsidosättas genom ett sterilitetstest.
-