2025/2154

27.10.2025

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2025/2154

af 17. oktober 2025

om god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler, i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

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

ud fra følgende betragtninger:

(1) I henhold til forordning (EU) 2019/6 skal veterinærlægemidler, der er fremstillet i Unionen, herunder veterinærlægemidler bestemt til eksport, samt veterinærlægemidler, der importeres til Unionen, fremstilles i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og som udgangsmateriale kun indeholde virksomme stoffer, der er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer.

(2) Kommissionen skal vedtage god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler (»virksomme stoffer«), og som finder anvendelse i Unionen. Det bør sikres, at den gode fremstillingspraksis, som skal anvendes i Unionen, til enhver tid er afstemt med de relevante internationale standarder.

(3) Fremstillere af virksomme stoffer (»fremstillere«) bør sikre overholdelse af de krav til god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der finder anvendelse i Unionen. For at undgå, at der lægges hindringer i vejen for udvikling af nye koncepter eller nye teknologier, bør fremstillere af virksomme stoffer have mulighed for at anvende andre tilgange end dem, der fastlægges ved denne forordning; dog kun hvis de kan eftervise, at den pågældende alternative tilgang gør det muligt at opfylde de samme mål, og at de virksomme stoffers kvalitet og renhed er sikret.

(4) Fremstilling af sterile virksomme stoffer indebærer særlige risici, som bør adresseres med henblik på at sikre kvaliteten af sådanne virksomme stoffer. Med henblik herpå bør sterilisering og aseptisk forarbejdning af sterile virksomme stoffer udføres i overensstemmelse med kravene i bilag I til Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 ([2]) om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.

(5) Fremstilling af virksomme stoffer af biologisk oprindelse indebærer særlige risici, som bør adresseres for at sikre kvaliteten af sådanne virksomme stoffer. Med henblik herpå bør kravene i bilag II til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler anvendes, hvor det er relevant.

(6) Fremstilling af virksomme stoffer af vegetabilsk oprindelse indebærer særlige risici, som bør adresseres for at sikre kvaliteten af sådanne virksomme stoffer. Med henblik herpå bør kravene i bilag III til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler anvendes, hvor det er relevant.

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

([2]) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 af 17. oktober 2025 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 (EUT L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Virksomme stoffer, der anvendes i veterinærlægemidler mod parasitter til målarten bier, og virksomme stoffer, der anvendes i veterinærlægemidler mod ektoparasitter til udvortes brug, produceres ofte til anvendelse i andre produkttyper, og den mængde, der er nødvendig til produktion af veterinærlægemidler, er for lille til at være økonomisk rentabel. For at sikre tilgængelighed af veterinærlægemidler mod parasitter til bier og veterinærlægemidler mod ektoparasitter bør denne forordning ikke finde anvendelse på produktion af sådanne virksomme stoffer. Fremstillingsprocessen for disse stoffer bør dog være tilstrækkelig til at sikre de virksomme stoffers kvalitet og renhed. Desuden bør fremstillerens specifikationer for veterinærlægemidlet overholdes.

(8) Hvor der finder en kontinuerlig proces sted fra oprindelse eller isolering af et virksomt stof fra en biologisk kilde til fremstilling af en færdigvare, som f.eks. veterinærlægemidler bestående af celler, virusbaserede vacciner eller fager, er hele fremstillingsprocessen omfattet af gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, og nærværende forordning bør derfor ikke finde anvendelse på dem.

(9) Hvor der finder en kontinuerlig proces sted fra fremstilling af gas som virksomt stof til fremstilling af en færdigvare, er hele fremstillingsprocessen omfattet af Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, og nærværende forordning bør derfor ikke finde anvendelse på dem.

(10) Fremstillere bør sikre virksomme stoffers identitet, integritet, sporbarhed og ensartede kvalitet under produktionen af dem. Fremstillere bør med henblik på at nå dette mål indføre et omfattende kvalitetssikringssystem.

(11) Fremstillere bør ved hjælp af produktkvalitetsgennemgang verificere de eksisterende processers ensartethed og hensigtsmæssigheden af de gældende specifikationer, observere tendenser og udpege produkt- og procesforbedringer. Resultaterne af denne gennemgang bør som fornødent føre til gennemførelse af korrigerende eller forebyggende foranstaltninger.

(12) For at sikre, at virksomme stoffer lever op til de krævede kvalitetsstandarder samt overholder betingelserne i markedsføringstilladelsen og god fremstillingspraksis, bør fremstillere udføre regelmæssige selvinspektioner.

(13) Med henblik på at sikre kvaliteten af de virksomme stoffer bør fremstillerne råde over et tilstrækkeligt antal kompetente medarbejdere med klare ansvarsområder. Personalet bør gennemgå grundlæggende og fornyet træning som relevant for de opgaver, de varetager.

(14) Der bør til enhver tid opretholdes passende hygiejnestandarder under fremstillingsprocessen.

(15) Med henblik på at sikre kvaliteten af de virksomme stoffer bør fremstillerne have passende lokaler og udstyr til fremstilling af og kontrol med de virksomme stoffer samt passende lokaler til opbevaring af materialer og produkter. De pågældende lokaler og det pågældende udstyr bør vedligeholdes på passende vis. Kvalificering og validering af lokaler og udstyr, herunder forsyningsinfrastruktur og systemer, der anvendes under fremstilling af virksomme stoffer, bør være et helt grundlæggende krav for så vidt angår god fremstillingspraksis.

(16) For at sikre, at anvendelsen af IT-systemer ikke øger risikoen for forringelse af virksomme stoffers kvalitet, bør der fastsættes visse krav til anvendelsen af sådanne systemer.

(17) Der bør som et centralt element i kvalitetssikringssystemet indføres et omfattende dokumentationssystem. Dokumentationssystemet bør sikre, at der opereres med passende instruktioner og specifikationer, herunder de relevante kontrol- og monitoreringsprocedurer, med henblik på at sikre kvaliteten af virksomme stoffer. Dokumentationssystemet bør desuden sikre, at alle aktiviteter, der direkte eller indirekte kan påvirke kvaliteten af virksomme stoffer, registreres behørigt, og at dataenes integritet opretholdes i hele den relevante opbevaringsperiode.

(18) Der bør fastsættes krav vedrørende håndtering af materialer og produkter, kvalificering af leverandører, forebyggelse af krydskontaminering og pakning.

(19) Der bør foretages produktions- og in process-kontroller med henblik på at sikre kvaliteten af et virksomt stof og intermediater heraf.

(20) Der bør indføres laboratoriekontrolprocedurer med det formål at sikre, at materialer ikke frigives til brug og at produkter ikke frigives til levering, før deres kvalitet er blevet verificeret. Laboratoriekontrol bør derfor omfatte prøveudtagning, specifikationer og testning samt organisatoriske foranstaltninger, dokumentation og frigivelsesprocedurer.

(21) Korrekt prøveudtagning er af afgørende betydning for at sikre kvaliteten af de fremstillede produkter. Referenceprøver bør opbevares som en registrering vedrørende den pågældende batch af det virksomme stof og med henblik på vurdering i forbindelse med kvalitetsundersøgelser.

(22) For at sikre, at kvalitetsproblemer hurtigt opdages og adresseres, bør fremstillere indføre et system til registrering og gennemgang af mistanke om kvalitetsfejl og kvalitetsrelaterede klager. Der bør desuden fastlægges tilbagekaldelsesprocedurer.

(23) Der bør fastsættes visse krav med henblik på at sikre, at outsourcing af aktiviteter vedrørende fremstilling og kontrol af virksomme stoffer ikke øger risikoen for forringelse af deres kvalitet. Først og fremmest bør outsourcing ske på grundlag af skriftlige aftaler og med en klar ansvarsfordeling mellem parterne.

(24) Fremstillingen af visse typer virksomme stoffer kræver særlige overvejelser. Der bør knyttes supplerende krav til fremstilling af virksomme stoffer eller intermediater heraf, som fremstilles ved hjælp af cellekultur eller fermentering, og til fremstilling af gasser som virksomme stoffer. Det er derfor nødvendigt på visse punkter at justere kravene til god fremstillingspraksis eller, hvor det er relevant, fastsætte supplerende krav til de nævnte produkter.

(25) Selv om de krav til god fremstillingspraksis, der fastsættes ved denne forordning, er i overensstemmelse med de gældende krav i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ([3]), bør de kompetente myndigheder og berørte interessenter have tid til at gøre sig bekendt med bestemmelserne i denne forordning. Anvendelsen heraf bør derfor udsættes.

(26) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

1. Ved denne forordning fastsættes kravene til god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmaterialer i veterinærlægemidler (»virksomme stoffer«).

2. Denne forordning finder kun anvendelse på fremstilling af sterile virksomme stoffer indtil det trin, der er umiddelbart før det trin, hvor det virksomme stof gøres sterilt. Sterilisering og aseptisk forarbejdning skal udføres i overensstemmelse med kravene i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.

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

3. Fremstilling af biologiske virksomme stoffer skal overholde de supplerende krav, der er fastsat i bilag II til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, med undtagelse af virksomme stoffer som omhandlet i stk. 7.

4. Fremstilling af droger eller drogetilberedninger som virksomme stoffer er omfattet af de supplerende krav, der er fastsat i bilag III til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.

5. Nærværende forordning, undtagen kapitel XVII, finder anvendelse på fremstillere af andre virksomme stoffer end de i denne artikels stk. 7 omtalte stoffer.

6. Kapitel XVII finder anvendelse på enheder, der er involveret i ompakning eller ommærkning af andre virksomme stoffer end de i denne artikels stk. 7 omtalte stoffer.

7. Denne forordning finder ikke anvendelse på følgende virksomme stoffer:

a) virksomme stoffer, der anvendes i veterinærlægemidler mod parasitter til målarten bier

b) virksomme stoffer, der anvendes i veterinærlægemidler mod ektoparasitter til udvortes brug hos dyr

c) biologiske virksomme stoffer, hvor der finder en kontinuerlig proces sted fra oprindelse eller isolering af det virksomme stof fra en biologisk kilde til fremstilling af færdigvaren

d) gasser, hvor der finder en kontinuerlig fremstilling sted, og hvor mellemliggende opbevaring af gas fra fremstilling af det virksomme stof til fremstilling af veterinærlægemidlet ikke er mulig.

8. Kapitel VII finder ikke anvendelse på gasser som virksomt stof, der er produceret ved hjælp af luftseparation.

9. Artikel 48 og 49 finder ikke anvendelse på produktion af gasser som virksomt stof, for hvilke de indledende stabilitetsundersøgelser er blevet erstattet af bibliografiske data.

10. Artikel 50 finder ikke anvendelse på produktion af gasser som virksomt stof, medmindre andet er angivet.

11. Opfyldelse af kravene i denne forordning er ensbetydende med overholdelse af god fremstillingspraksis, men en fremstiller af virksomme stoffer (»fremstilleren«) kan anvende alternative tilgange i forhold til denne forordnings krav, hvis det på tilfredsstillende vis er godtgjort, at den alternative tilgang gør det muligt at opfylde de samme mål, og at det pågældende virksomme stofs kvalitet og renhed er sikret.

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

1) »underskrevet«: registrering af den person, der udførte en bestemt handling eller gennemgang. Denne registrering kan være initialer, en fuldstændig, håndskreven underskrift, et personligt stempel eller en avanceret elektronisk signatur som defineret i artikel 3, nr. 11), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 910/2014 ([4]).

2) »kvalitetsrisikostyring«: en systematisk proces, der anvendes både proaktivt og retrospektivt, til vurdering, kontrol, kommunikation og gennemgang af risici for kvaliteten af det virksomme stof

3) »intermediat«: et materiale frembragt under forarbejdningen til et virksomt stof, og som undergår yderligere molekylære ændringer eller oprensning, inden det bliver et virksomt stof

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

4) »kvalificering«: processen med at eftervise, at enheder, lokaler, udstyr, forsyningsinfrastruktur, systemer eller materialer er egnede til den påtænkte opgave og kan yde det forventede

5) »in process-kontrol«: den kontrol, der udføres under produktionen for at monitorere og om nødvendigt justere processen med henblik på at sikre, at intermediatet eller det virksomme stof er i overensstemmelse med de krævede specifikationer

6) »validering«: en proces til eftervisning af, at en metode eller proces er egnet til den påtænkte anvendelse

7) »batch«: en bestemt mængde materialer eller produkter, som undergår de(n) samme proces(ser), således at den kan forventes at være homogen. Ved kontinuerlig fremstilling svarer en batch til en nærmere bestemt del af produktionen, som er karakteriseret ved den tilsigtede homogenitet

8) »råvare«: udgangsmaterialer, reagenser og opløsningsmidler bestemt til brug ved produktion af intermediater eller virksomme stoffer

9) »område«: et bestemt areal. En gruppe lokaler i en bygning, som benyttes i forbindelse med fremstilling af et eller flere produkter, og som er tilsluttet den samme enhed på et ventilationsanlæg, betragtes som ét område

10) »krydskontaminering«: kontaminering af et materiale eller et produkt med et andet materiale eller produkt

11) »karantæne«: isolering – fysisk eller på anden effektiv vis – af materialer, intermediater eller virksomme stoffer, i afventning af en afgørelse om enten frigivelse eller kassering

12) »reprocessering«: genintroduktion af et intermediat eller et virksomt stof, herunder et, der ikke opfylder standarder eller specifikationer, til fremstillingsprocessen, og med gentagelse af krystallisationstrin eller anden passende kemisk eller fysisk manipulation, der indgår i den etablerede fremstillingsproces, undtagen videreførelse af et procestrin, efter det ved en in process-kontrol er blevet påvist, at trinnet er ufuldstændigt

13) »kampagnefremstilling«: fremstilling af en serie af batcher af samme produkt inden for et bestemt tidsrum, efterfulgt af nøje overholdelse af på forhånd fastsatte kontrolforanstaltninger inden skift til et andet produkt. Det er muligt at anvende det samme udstyr til flere forskellige produkter ved kampagnefremstilling, forudsat at der træffes passende kontrolforanstaltninger

14) »bulk«: ethvert produkt, for hvilket alle procestrin, bortset fra den endelige pakning, er afsluttet

15) »blanding«: en proces, der består i at kombinere materialer, der opfylder de samme specifikationer, med henblik på at opnå et homogent intermediat eller virksomt stof

16) »primær referencestandard«: et stof, som ved et omfattende sæt analysetest er påvist at være et autentisk materiale af høj renhed, og som er udvundet fra en officielt anerkendt kilde, fremstillet ved uafhængig syntese, udvundet fra et eksisterende produktionsmateriale af høj renhed eller fremstillet ved yderligere oprensning af eksisterende produktionsmateriale

17) »sekundær referencestandard«: et stof, hvis kvalitet og renhed er blevet fastlagt ved sammenligning med en primær referencestandard, og som anvendes som referencestandard ved rutinemæssig laboratorieanalyse

18) »referenceprøve«: en prøve af en batch af materialer, der er anvendt til fremstillingen eller til de virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmaterialer i veterinærlægemidler, og som opbevares med henblik på om nødvendigt at kunne underkastes analyser inden for den pågældende batchs holdbarhedstid

19) »omarbejdning«: gennemførelse af et eller flere procestrin, der er forskellige fra den etablerede fremstillingsproces, for et intermediat eller et virksomt stof, der ikke er i overensstemmelse med standarder eller specifikationer, med henblik på at opnå et intermediat eller et virksomt stof af acceptabel kvalitet

20) »moderlud«: den restvæske, der er tilbage efter krystallisations- eller isoleringsprocessen

21) »klassisk fermentering«: processer, der benytter mikroorganismer, som forekommer i naturen, eller som er modificeret ved konventionelle metoder som bestråling eller kemisk mutagenese, til produktion af virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmaterialer.

Artikel 3

Udgangspunkt for fremstilling af virksomme stoffer

1. Det udgangspunkt, hvor fremstillingen af et virksomt stof påbegyndes, bestemmes i overensstemmelse med bilaget til denne forordning. Begrundelserne for den implementerede tilgang skal dokumenteres.

2. Kravene, der er fastsat i denne forordning, gælder fra det punkt, der fastlægges i henhold til stk. 1.

KAPITEL II

KVALITETSSIKRINGSSYSTEM

Artikel 4

Implementering af et kvalitetssikringssystem

1. Fremstillere skal operere med et omfattende kvalitetssikringssystem, der er udformet med henblik på at sikre kvaliteten af de virksomme stoffer.

2. Overholdelse af god fremstillingspraksis og betingelserne i markedsføringstilladelsen skal i givet fald være et hovedelement i kvalitetssikringssystemet.

Artikel 5

Krav til kvalitetssikringssystemet

1. Udformningen af kvalitetssikringssystemet skal bygge på følgende risikostyringsprincipper:

a) Vurderingen af risiko for forringelse af kvaliteten baseres på videnskabelig viden, erfaringer med processen og i sidste ende sammenhængen med beskyttelse af brugeren og de behandlede dyrs sikkerhed,

b) indsatsniveauet og omfanget af formalisering og dokumentation af kvalitetsrisikostyringsprocessen står i et rimeligt forhold til risikoniveauet.

2. Fremstilleren skal dokumentere kvalitetssikringssystemet og monitorere dets effektivitet.

3. Kvalitetssikringssystemet skal specificere:

a) fremstillerens organisationsstruktur

b) de procedurer, processer, ressourcer og aktiviteter, der er nødvendige for at sikre kvaliteten og renheden af det virksomme stof

c) de personer, der er autoriseret til at frigive virksomme stoffer og intermediater heraf.

4. Kvalitetssikringssystemet skal sikre:

a) at der er et tilstrækkeligt antal medarbejdere med de nødvendige kvalifikationer og den fornødne træning, og at der er en klar ansvarsfordeling, herunder af ledelsesansvaret

b) at der er oprettet en kvalitetsenhed, som er uafhængig af produktionen, og som har ansvar for både kvalitetssikring og kvalitetskontrol

c) at lokaler og udstyr er egnede til den påtænkte anvendelse og vedligeholdes på passende vis

d) at alle kvalitetsrelaterede aktiviteter registreres på det tidspunkt, de udføres, og at det fremgår af fortegnelserne, hvem der har foretaget registreringen

e) at der opereres med et passende dokumentationssystem, som sikrer fastsættelse af passende specifikationer for de materialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof og intermediater heraf, at produktions- og kvalitetskontrolprocedurerne er klart defineret, og at der føres passende fortegnelser

f) at fremstillingsprocessen gennemgås systematisk med henblik på at sikre, at den konsekvent sikrer levering af et produkt af den fornødne kvalitet i overensstemmelse med de relevante specifikationer

g) at der foretages passende kontroller, herunder in process-kontrol og validering

h) at der tages hensyn til resultaterne af produkt- og procesmonitoreringen i forbindelse med batchfrigivelse og undersøgelse af afvigelser

i) at kvalitetsfejl, afvigelser og andre problemer eller usædvanlige hændelser, som vil kunne påvirke kvaliteten af det virksomme stof, identificeres, at årsagerne undersøges, og at der træffes passende korrigerende og/eller forebyggende foranstaltninger

j) at der er indført ordninger for fremadrettet evaluering af planlagte ændringer og for godkendelse heraf forud for gennemførelsen af dem under hensyntagen til gældende forskriftsmæssige krav samt for evaluering af gennemførte ændringer (ændringskontrol)

k) at ingen materialer frigives eller anvendes, før der foreligger en tilfredsstillende afsluttet evaluering fra kvalitetsenheden, medmindre der er indført passende systemer til at muliggøre en sådan anvendelse

l) at der er indført procedurer for rettidig underretning af ledelsen om myndighedsinspektioner, alvorlige mangler vedrørende god fremstillingspraksis, defekte produkter og tilsvarende handlinger

m) at der opereres med en proces for selvinspektion og/eller kvalitetsaudit til løbende vurdering af kvalitetssikringssystemets effektivitet.

Artikel 6

Kvalitetsenhedens ansvarsområder

1. Kvalitetsenheden skal være ansvarlig for både kvalitetssikring og kvalitetskontrol.

2. Kvalitetsenhedens ansvarsområder skal bl.a. omfatte følgende:

a) frigivelse eller kassering af virksomme stoffer og intermediater heraf

b) fastlæggelse af et system for frigivelse eller kassering af råvarer, intermediater samt materialer til pakning og mærkning

c) gennemgang af produktionsbatchfortegnelser og laboratoriekontrolfortegnelser for kritiske procesparametre før frigivelse af et virksomt stof

d) godkendelse af:

   i) specifikationer og masterproduktionsinstruktioner

   ii) procedurer med indvirkning på kvaliteten af virksomme stoffer eller intermediater heraf

   iii) kontraktfremstillere af intermediater og virksomme stoffer

   iv) ændringer, der kan have betydning for kvaliteten af et virksomt stof eller intermediater heraf

e) gennemgang og godkendelse af alle relevante kvalitetsrelaterede dokumenter

f) sikring af, at

   i) kritiske afvigelser undersøges og afhjælpes

   ii) der udføres selvinspektioner og/eller interne audit

   iii) kvalitetsrelaterede klager undersøges og afhjælpes

   iv) der anvendes effektive systemer til vedligeholdelse og kalibrering af kritisk udstyr

v) materialer testes på passende vis, og at resultaterne rapporteres

vi) stabilitetsdata til at understøtte retestning af virksomme stoffer eller intermediater er tilgængelige, hvis det er relevant

g) gennemførelse af produktkvalitetsgennemgang, jf. artikel 8.

3. Kvalitetsenhedens ansvarsområder skal dokumenteres skriftligt og må ikke uddelegeres.

Artikel 7

Produktionsenhedens ansvarsområder

De produktionsrelaterede ansvarsområder skal dokumenteres skriftligt og som minimum omfatte følgende elementer:

— udarbejdelse, gennemgang, godkendelse og distribution af instruktioner om produktion af virksomme stoffer og intermediater heraf i overensstemmelse med skriftlige procedurer

— produktion af virksomme stoffer og, i relevante tilfælde, intermediater i overensstemmelse med forhåndsgodkendte instruktioner

— gennemgang af alle batchproduktionsfortegnelser og sikring af, at de er udfyldt og underskrevet

— rapportering og evaluering af alle produktionsafvigelser, undersøgelse af kritiske afvigelser og registrering af konklusionerne

— rengøring og, om nødvendigt, desinfektion af produktionslokaler

— udførelse af kalibreringer og føring af fortegnelser over disse kalibreringer

— vedligeholdelse af lokaler og udstyr samt føring af fortegnelser over vedligeholdelsesaktiviteterne

— gennemgang og godkendelse af valideringsprotokoller og rapporter

— evaluering af foreslåede ændringer af et produkt, en proces eller af udstyr

— sikring af kvalificering af nye og modificerede faciliteter samt nyt og modificeret udstyr.

Artikel 8

Produktkvalitetsgennemgang

1. Der skal hvert år for hvert enkelt virksomt stof foretages en dokumenteret produktkvalitetsgennemgang under hensyntagen til tidligere gennemgange, idet den som minimum skal omfatte en gennemgang af følgende elementer:

a) kritiske in process-kontroller og kritiske testresultater af virksomme stoffer

b) alle batcher, der ikke opfyldte fastsatte specifikationer

c) alle kritiske afvigelser eller uoverensstemmelser samt undersøgelse heraf

d) alle ændringer i fremstillingsprocessen eller analysemetoder

e) resultaterne af stabilitetsmonitoreringsprogrammet

f) alle kvalitetsrelaterede returneringer, klager og tilbagekaldelser

g) tilstrækkeligheden af korrigerende foranstaltninger.

2. Resultaterne af produktkvalitetsgennemgangen skal evalueres, og det skal vurderes, hvorvidt der er behov for korrigerende og/eller forebyggende foranstaltninger. Årsagerne til korrigerende foranstaltninger skal dokumenteres, og vedtagne korrigerende foranstaltninger skal gennemføres rettidigt og effektivt.

Artikel 9

Selvinspektion

1. Der skal gennemføres regelmæssige selvinspektioner til monitorering af implementeringen af ordninger vedrørende personale, lokaler, udstyr, dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, kvalitetssikringssystem, batchfrigivelse og ordninger for behandling af kvalitetsrelaterede klager og tilbagekaldelser.

2. Gennem selvinspektioner verificeres egnetheden af de i stk. 1 omtalte ordninger, og det sikres, at de virksomme stoffer lever op til de krævede kvalitetsstandarder og overholder god fremstillingspraksis.

3. Selvinspektionerne skal registreres. Den relevante rapportering skal indeholde fremsatte bemærkninger og eventuelle forslag til korrigerende foranstaltninger. De foranstaltninger, der træffes efterfølgende, skal ligeledes registreres.

KAPITEL III

PERSONALE

Artikel 10

Generelle krav til personalet

1. Der skal på hvert fremstillingssite være et tilstrækkeligt antal medarbejdere med de nødvendige kvalifikationer og den nødvendige praktiske erfaring i forhold til de påtænkte processer. De enkelte medarbejderes respektive ansvarsområder skal være klart beskrevet.

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

Artikel 11

Træning

1. Alt personale skal gennemgå grundlæggende og fortsat træning, som er relevant for de opgaver, de varetager. Personale, der som led i deres arbejde har deres gang i produktions- og lagerområder eller i kontrollaboratorier, skal trænes i kvalitetssikringssystemet og god fremstillingspraksis. Personale, der arbejder i områder, hvor der er fare for kontaminering, f.eks. rene områder eller områder, hvor der håndteres højaktive, giftige, infektiøse eller sensibiliserende materialer, skal gennemgå særlig træning. Træningen skal også omfatte de i artikel 12 omhandlede hygiejneprogrammer.

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

Artikel 12

Hygiejne

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

2. Personer, der er ramt af en infektionssygdom eller har åbne sår på de eksponerede dele af kroppen, må ikke være involveret i aktiviteter, der kan kompromittere sikkerheden eller kvaliteten af de virksomme stoffer.

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

4. Direkte kontakt mellem operatøren og det eksponerede produkt eller det udstyr, der kommer i kontakt med produkterne, skal undgås.

5. Det er forbudt at spise, drikke, tygge eller ryge eller opbevare fødevarer, drikkevarer eller rygeprodukter i produktions- og lagerområder.

KAPITEL IV

LOKALER

Artikel 13

Generelle krav til lokaler

1. Lokaler, der anvendes til fremstilling virksomme stoffer, skal være egnede til de påtænkte processer. Lokalerne skal først og fremmest være udformet eller tilpasset, være udstyret samt anvendes, rengøres og vedligeholdes med henblik på at minimere risikoen for udefrakommende kontaminering, krydskontaminering, fejl og enhver negativ indvirkning på de virksomme stoffers kvalitet.

2. Strømmen af materialer og personale skal over alt i lokalerne være udformet således, at forveksling eller kontaminering undgås.

3. Der skal være fastlagt afgrænsede områder eller indført kontrolsystemer for følgende handlinger:

a) modtagelse, identifikation, prøveudtagning og karantæne for indgående materialer indtil deres frigivelse eller kassering

b) produktionsprocesser

c) laboratorieprocesser

d) pakning og mærkning

e) karantæne før frigivelse eller kassering af virksomme stoffer og intermediater heraf

f) prøveudtagning af virksomme stoffer og intermediater heraf

g) opbevaring af frigivne materialer

h) opbevaring af kasserede materialer før efterfølgende disponering (f.eks. returnering, reprocessering eller destruktion).

4. Personalet skal tilbydes passende vaske- og toiletfaciliteter. Vaskefaciliteter skal holdes i rengjort stand og udstyres med varmt og koldt vand som fornødent, sæbe samt håndtørrere eller engangshåndklæder. Vaske- og toiletfaciliteterne skal være adskilt fra fremstillingsområder.

5. Der skal, som fornødent, være passende bruse- og omklædningsfaciliteter.

6. Laboratorieområder og -processer skal generelt være adskilt fra produktionsområder.

7. Uanset stk. 6 kan laboratorieområder være placeret i produktionsområder, forudsat at følgende betingelser er opfyldt:

a) Aktiviteter i produktionsprocesser indvirker ikke negativt på nøjagtigheden af laboratoriemålingerne.

b) Laboratoriet og processerne deri indvirker ikke negativt på produktionsprocessen, de virksomme stoffer eller intermediater heraf.

8. Alle forsyningsinfrastrukturer, som påvirker produktkvaliteten, skal kvalificeres og monitoreres (f.eks. damp, gasser, trykluft, opvarmning, ventilation og luftkonditionering). Der skal indføres foranstaltninger, når grænser for disse forsyningsinfrastrukturer overskrides. Plantegninger for forsyningsinfrastrukturerne skal være til rådighed.

9. Der skal være udluftning, luftfiltrering og udsugningssystemer som fornødent. Disse systemer skal være udformet og konstrueret til at minimere risiko for kontaminering og krydskontaminering, og de skal omfatte udstyr til kontrol af lufttryk, mikroorganismer, om fornødent, støv, luftfugtighed og temperatur, alt efter hvad der er relevant for fremstillingstrinnet. Der skal lægges særlig vægt på at minimere risikoen for kontaminering og krydskontaminering i områder, hvor virksomme stoffer eksponeres for det omgivende miljø.

10. Hvis luften recirkuleres til produktionsområder, skal der indføres passende foranstaltninger til at kontrollere risiko for kontaminering og krydskontaminering.

11. Faste rørinstallationer skal være identificeret på passende vis enten ved identifikation af de enkelte ledninger, dokumentation, computerkontrolsystemer eller på anden måde.

12. Afløb skal have en passende størrelse og være forsynet med en luftgab eller en egnet anordning for at forhindre tilbagestrømning, hvor det er relevant.

13. Der skal være passende belysning i alle områder for at lette rengøring, vedligeholdelse og korrekte arbejdsprocesser.

14. Spildevand, rest- og spildprodukter samt andet affald i og fra bygninger og det umiddelbart omkringliggende område skal bortskaffes rettidigt på en sikker og hygiejnisk måde. Containere og rørledninger til affaldsmateriale skal være tydeligt mærket.

15. Der skal udarbejdes en masterfil for ethvert fremstillingssite, der skal omfatte en overordnet beskrivelse af lokalerne, de aktiviteter, der udføres på fremstillingssitet, og det anvendte kvalitetssystem. Sitemasterfilen skal følge modellen i bilag VI til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.

Artikel 14

Vand

1. Vand, der anvendes i fremstillingsprocessen for virksomme stoffer, skal være egnet til den påtænkte anvendelse.

2. Vand, der anvendes til fremstilling af virksomme stoffer, skal som minimum være af drikkevandskvalitet, medmindre andet er begrundet.

3. Hvis drikkevandskvaliteten er utilstrækkelig til at sikre kvaliteten af et virksomt stof, og der er behov for strengere specifikationer for vandkvaliteten, skal der fastlægges passende specifikationer for fysiske, kemiske, mikrobiologiske egenskaber, uønskede organismer og endotoksiner.

4. Når vand, der anvendes til fremstilling af virksomme stoffer, forarbejdes af fremstilleren for at opnå en defineret kvalitet, skal den proces, vandet undergår, være valideret og monitoreres, og der skal fastsættes aktionsgrænser for at sikre vandets kvalitet.

5. Vand, der anvendes i de sidste isolerings- og oprensningstrin i produktionen af et ikke-sterilt virksomt stof bestemt til produktion af et sterilt veterinærlægemiddel, skal monitoreres og kontrolleres for det samlede kimtal, uønskede organismer og endotoksiner.

Artikel 15

Containment

1. Medmindre der er fastlagt og opretholdes validerede inaktiverings- og rengøringsprocedurer, skal der benyttes dedikerede produktionsområder til processer, der involverer infektiøse materialer eller materialer med høj farmakologisk aktivitet eller toksicitet.

2. Der skal være fastlagt og indført passende foranstaltninger for at forhindre krydskontaminering fra bl.a. personale eller materialer, der flyttes fra et område til et andet.

3. Produktionsaktiviteter (herunder afvejning, formaling eller pakning) af meget giftige ikke-farmaceutiske materialer såsom biocider og plantebeskyttelsesmidler må ikke finde sted i lokaler, der anvendes til produktion af virksomme stoffer.

4. Håndtering og opbevaring af meget giftige ikke-farmaceutiske materialer skal være adskilt fra virksomme stoffer.

5. Til at bestemme behovet for og i hvilket omfang produktionsområder kan anvendes til produktion af flere virksomme stoffer og til at afhjælpe risikoen for kontaminering, skal der anvendes et omfattende og effektivt kvalitetssystem med indarbejdede kvalitetskontroller og kvalitetsrisikostyring.

Artikel 16

Hygiejniske forhold og vedligeholdelse

1. Der skal foreligge skriftlige procedurer, hvor ansvaret for de hygiejniske forhold er fastlagt, og som omfatter en rengøringsplan samt beskrivelse af de metoder, det udstyr og de materialer, der skal anvendes ved rengøring af bygninger og lokaler.

2. Der skal foreligge skriftlige procedurer for anvendelsen af egnede rodenticider, insekticider, svampemidler, fumigeringsmidler samt rengørings- og desinfektionsmidler for at forhindre kontaminering af udstyr, råvarer, materialer til pakning eller mærkning, virksomme stoffer eller intermediater heraf.

KAPITEL V

UDSTYR

Artikel 17

Udformning og konstruktion

1. Udstyr til fremstillingsprocesser for virksomme stoffer eller intermediater heraf skal opfylde følgende betingelser:

a) være af passende udformning og tilstrækkelig størrelse, være placeret på et egnet sted og være kvalificeret til den påtænkte anvendelse

b) være rengjort, saniteret, når dette er relevant, og vedligeholdt

c) være konstrueret på en sådan måde, at kontaktfladerne ikke påvirker kvaliteten af produkterne ud over de fastsatte specifikationer for det virksomme stof

d) anvendes inden for udstyrets kvalificerede driftsområde.

2. Større udstyr og permanent installerede proceslinjer, der anvendes under produktion af virksomme stoffer og intermediater heraf, skal være identificeret på passende vis.

3. Stoffer, der er nødvendige for driften af det udstyr, der anvendes i fremstillingsprocesser, såsom smøremidler, opvarmningsvæsker eller kølemidler, må ikke komme i kontakt med virksomme stoffer eller intermediater heraf. Fravigelser fra dette krav skal evalueres for at afgøre, om det har nogen negativ indvirkning på, hvorvidt de virksomme stoffer eller intermediater heraf er egnet til formålet. Der skal så vidt muligt anvendes smøremidler og olier af fødevarekvalitet under driften af det udstyr, der anvendes i fremstillingsprocesserne.

4. Der skal anvendes lukket eller indesluttet udstyr, hvor det er relevant. Når der anvendes åbent udstyr, eller når udstyr åbnes, skal der træffes passende forholdsregler for at minimere risikoen for kontaminering.

5. Fremstilleren skal sikre, at der opbevares ajourførte tegninger af udstyr anvendt i fremstillingsprocesserne og af kritiske installationer såsom instrumenter og forsyningssystemer.

Artikel 18

Vedligeholdelse og rengøring

1. Fremstillere skal udarbejde:

a) tidsplaner og procedurer, herunder tildeling af ansvarsområder, for vedligeholdelse af udstyr, der anvendes i fremstillingsprocesser

b) skriftlige procedurer for rengøring af udstyr og efterfølgende frigivelse af udstyret til brug i fremstillingen af virksomme stoffer og intermediater heraf.

2. Rengøringsprocedurerne skal være tilstrækkeligt detaljerede til, at hver type udstyr rengøres på reproducerbar og effektiv vis, og de skal indeholde en angivelse af følgende:

a) hvem, der har ansvaret for rengøring af udstyr

b) rengøringsplaner, herunder, hvor det er relevant, saniteringsplaner

c) de metoder og materialer, herunder fortynding af rengøringsmidler, der anvendes til rengøring af udstyr

d) instruktioner om demontering og remontering af hver udstyrskomponent for at sikre behørig rengøring, hvor det er relevant

e) instruktioner om, hvordan tidligere batchidentifikation fjernes eller slettes

f) instruktioner om, hvordan rent udstyr beskyttes mod kontaminering før anvendelse

g) inspektion af udstyrs renhed umiddelbart før anvendelse, hvis praktisk muligt

h) hvor lang tid, der maksimalt må forløbe mellem forarbejdningsafslutning og rengøring af udstyr, når det er relevant.

3. Udstyr og redskaber skal rengøres, opbevares og, når det er relevant, saniteres eller steriliseres for at undgå kontaminering eller carry-over af et materiale, der vil kunne påvirke kvaliteten af de virksomme stoffer eller intermediater heraf ud over de fastlagte specifikationer for de virksomme stoffer og intermediater heraf.

4. Hvis udstyr skal indgå i en løbende produktion eller kampagnefremstilling af flere på hinanden følgende batcher af samme virksomme stof eller et intermediat heraf, skal udstyret rengøres med passende intervaller for at forhindre opbygning eller carry-over af kontaminanter.

5. Udstyr, som ikke skal indgå i en løbende produktion eller kampagnefremstilling af flere på hinanden følgende batcher af samme virksomme stof eller intermediat heraf, skal rengøres mellem produktionen af forskellige materialer for at forhindre krydskontaminering.

6. Acceptkriterier for restkoncentrationer og valg af rengøringsprocedurer samt rengøringsmidler skal fastlægges, og valget skal begrundes og dokumenteres.

7. Udstyr skal identificeres for så vidt angår indhold og renlighedsstatus.

Artikel 19

Kalibrering

1. Fremstillere skal sikre, at følgende krav er opfyldt:

a) Udstyr til kontrol, vejning, måling, monitorering og test, som er afgørende for sikring af kvaliteten af det virksomme stof og intermediater heraf, er kalibreret i overensstemmelse med skriftlige procedurer og en fastlagt tidsplan.

b) Kalibrering af udstyr udføres i henhold til standarder, der kan spores tilbage til certificerede standarder, hvis sådanne findes.

c) Der skal føres fortegnelser over de i litra b) omhandlede kalibreringer.

d) Udstyrets kalibreringsstatus, der er afgørende for kvaliteten af det virksomme stof og intermediater heraf, er kendt og kan verificeres.

e) Der anvendes ikke instrumenter, som ikke opfylder kalibreringskriterierne.

2. Fravigelser fra certificerede standarder ved kalibrering af kritisk udstyr skal undersøges for at fastslå eventuelle indvirkninger på kvaliteten af de virksomme stoffer og intermediater heraf, som er fremstillet ved hjælp af det pågældende udstyr efter den seneste vellykkede kalibrering.

Artikel 20

IT-systemer

1. IT-systemer, der er relateret til god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, skal være valideret under hensyntagen til it-systemets diversitet, kompleksitet og kritikalitet.

2. Computerhardwares og -softwares egnethed til at udføre de opgaver, de er bestemt til, skal eftervises ved passende installationskvalificering og driftskvalificering.

3. Der kræves ikke samme grad af testning for kommercielt tilgængelig software, som er blevet kvalificeret, som for ikke-kommercielt tilgængelig software. Hvis et eksisterende IT-system ikke er valideret på det tidspunkt, hvor det blev installeret, skal der gennemføres en retrospektiv validering, hvis passende dokumentation er tilgængelig.

4. Der skal være indført kontroller i IT-systemer for at forhindre uautoriseret adgang til, ændringer af data og sletning af data. Alle ændringer af data skal registreres og vurderes i auditsporet.

5. Der skal foreligge skriftlige procedurer for drift og vedligeholdelse af IT-systemer.

6. Når der manuelt indtastes kritiske data, skal der udføres en supplerende kontrol af indtastningens nøjagtighed af en anden operatør eller af selve systemet.

7. Hændelser relateret til IT-systemer, der potentielt kan påvirke kvaliteten af virksomme stoffer eller intermediater heraf, pålideligheden af fortegnelser eller testresultater, skal registreres og undersøges.

8. Ændringer til et IT-system skal foretages i overensstemmelse med en procedure for ændringskontrol og skal formelt godkendes, dokumenteres og testes, når det er relevant. Der skal føres fortegnelser over alle ændringer af et IT-system, herunder ændringer og forbedringer af hardware, software og ethvert andet kritisk element i systemet. Disse fortegnelser skal eftervise, at IT-systemet opretholdes i valideret stand.

9. Der skal være indført et system til sikkerhedskopiering for at undgå permanent tab af fortegnelser som følge af nedbrud af eller fejl i et IT-system.

10. Databeskyttelse skal garanteres for alle IT-systemer.

11. Data kan registreres ved hjælp af andre midler end et IT-system.

KAPITEL VI

DOKUMENTATION

Artikel 21

Dokumentationssystem

1. Der skal etableres og opretholdes et dokumentationssystem, der gør det muligt at opfylde målsætningerne for kvalitetssikringssystemet.

2. Dokumentationssystemet skal på fyldestgørende vis omfatte instruktioner og specifikationer vedrørende fremstilling af virksomme stoffer og intermediater heraf samt anden dokumentation af relevans for kvalitetssikringssystemet og skal sikre, at der føres fortegnelser over aktiviteter, der direkte eller indirekte kan påvirke kvaliteten af de virksomme stoffer og intermediaterne heraf. Dokumentationssystemet skal angive opbevaringsperioderne for hvert dokument og alle fortegnelser.

3. Alle produktions-, kontrol- og distributionsfortegnelser vedrørende en batch skal opbevares mindst 1 år efter batchens udløbsdato.

4. Uanset stk. 3 skal fortegnelser for virksomme stoffer med dato for retestning opbevares mindst 3 år efter, at batchen er fuldstændig distribueret.

5. Dokumenternes indhold skal være utvetydigt og holdes ajour.

6. Dokumentationen kan opbevares i forskellige former, og kravene i dette kapitel finder anvendelse uanset formen. Hvor der anvendes elektroniske eller fotografiske systemer, videosystemer eller andre databehandlingssystemer, skal de relevante systemer forinden være valideret for at sikre, at de er egnede til at lagre de pågældende data på passende vis i den krævede opbevaringsperiode.

7. Egnet genkaldelsesudstyr og midler til at generere trykte kopier skal være umiddelbart tilgængelige, såfremt der anvendes reduktionsteknikker såsom mikrofilm eller elektroniske registre til at opbevare specifikationer, instruktioner, procedurer eller fortegnelser.

8. Dokumenter og fortegnelser skal være umiddelbart tilgængelige i opbevaringsperioden i den virksomhed, hvor de aktiviteter, der er beskrevet i de pågældende dokumenter og fortegnelser, fandt sted.

9. Elektroniske underskrifter på dokumenterne og fortegnelserne skal være autentificerede og sikre.

Artikel 22

Specifikationer

1. Der skal udarbejdes og fastlægges specifikationer for:

a) råvarer

b) intermediater

c) virksomme stoffer

d) mærkning og pakkemateriale.

2. Der skal være fastlagte specifikationer for alle øvrige materialer, der anvendes i løbet af produktionen af virksomme stoffer og intermediater heraf, og som i alvorlig grad vil kunne påvirke kvaliteten af de virksomme stoffer og intermediater heraf.

3. Acceptkriterier for in process-kontroller skal være fastlagt og dokumenteret.

Artikel 23

Fortegnelser over rengøring, vedligeholdelse og anvendelse af udstyr

1. Der skal føres fortegnelser over anvendelse, rengøring, sanitering og sterilisering samt vedligeholdelse af større/vigtigt udstyr. Disse fortegnelser skal omfatte:

a) dato og, hvis det er relevant, tidspunkt

b) produkt og batchnummer for hver batch, der er forarbejdet i udstyret

c) den person, som foretog rengøringen og vedligeholdelsen.

2. Der er ikke krav om særskilte fortegnelser for udstyr, der kun anvendes til fremstilling af ét virksomt stof eller intermediat heraf, forudsat at batcher følger i sporbar rækkefølge.

3. Fortegnelser over anvendelse, rengøring, sanitering eller sterilisering og vedligeholdelse af større/vigtigt udstyr kan enten indgå i batchfortegnelsen eller føres separat.

Artikel 24

Fortegnelser over råvarer, intermediater, mærkning af et virksomt stof og pakkematerialer

1. Der skal føres passende fortegnelser, som muliggør tilbagesporing i hele historikken for en batch.

2. For hver leverance af materialer, der anvendes i fremstillingen af en batch, herunder råvarer, intermediater samt materialer til mærkning og pakkemateriale, skal der føres fortegnelser over modtagelse og forarbejdning af batchen. Disse fortegnelser skal omfatte:

a) navnet på fremstilleren af det leverede materiale

b) identitet og kvantitet for hver leverance af hver batch af råvarer, intermediater eller materialer til mærkning af og pakkematerialer til virksomme stoffer

c) leverandørens navn

d) leverandørens identifikationsnummer

e) identifikationsnummer tildelt ved modtagelse og modtagelsesdato

f) resultater af alle test og undersøgelser, der er udført, og konklusioner heraf

g) fortegnelser med sporing af materialeanvendelse

h) dokumentation af undersøgelse og gennemgang af, hvorvidt materialer til mærkning af og pakkematerialer til et virksomt stof er i overensstemmelse med fastlagte specifikationer

i) den endelige beslutning vedrørende kasserede råvarer, intermediater eller materialer til mærkning af og pakkematerialer til et virksomt stof.

3. Masteretiketter skal opbevares med henblik på sammenligning med trykte etiketter.

Artikel 25

Masterproduktionsinstruktioner

1. Masterproduktionsinstruktioner for hvert virksomt stof og intermediat heraf skal udarbejdes, dateres og underskrives af én person og kontrolleres, dateres og underskrives uafhængigt af en person i kvalitetsenheden.

2. De i stk. 1 omhandlede masterproduktionsinstruktioner skal omfatte:

a) navnet på det virksomme stof eller intermediat heraf, der fremstilles, og referencekode til dokumentation af dokumentet, hvis det er relevant

b) en fuldstændig liste over råvarer og intermediater, der er angivet med navne eller koder, som er tilstrækkeligt specifikke til at identificere alle særlige kvalitetsmæssige egenskaber

c) en nøjagtig angivelse af den mængde eller det forhold af hver råvare eller intermediat, der skal anvendes, inklusive måleenhed. Når mængden ikke er fast, skal der foreligge en beregning for hver batchstørrelse eller produktionsrate. Variationer i mængder af anvendte råvarer eller intermediater skal medtages, såfremt de er berettigede

d) produktionssted og det vigtigste produktionsudstyr, der skal anvendes

e) detaljerede produktionsinstruktioner, herunder:

— sekvenser, der skal følges

— intervaller af procesparametre, der skal anvendes

— prøveudtagningsinstruktioner og in process-kontroller med tilhørende acceptkriterier, hvor det er relevant

— tidsfrister for gennemførelse af de enkelte forarbejdningstrin og den samlede proces, hvor det er relevant

— forventede udbytteintervaller ved relevante forarbejdningsfaser eller tidspunkter

— i relevante tilfælde særlige notationer og forholdsregler, der skal følges, eller krydshenvisninger hertil

— instruktioner om opbevaring af det virksomme stof eller et intermediat heraf for at sikre dets egnethed til brug, herunder materialer til mærkning og pakkematerialer samt særlige opbevaringsbetingelser med tidsfrister, hvor det er relevant.

Artikel 26

Fortegnelser over batchproduktion og -kontrol

1. Der skal udarbejdes batchproduktionsfortegnelser for hvert virksomt stof og intermediat heraf. Disse batchproduktionsfortegnelser skal:

a) for hver batch indeholde al information som omhandlet i stk. 2

b) kontrolleres, før fortegnelsen udstedes, for at sikre, at det er den korrekte version, og at det er en læselig og nøjagtig gengivelse af den relevante masterproduktionsinstruktion

c) indeholde en henvisning til de anvendte masterproduktionsinstruktioner, hvis den pågældende batchproduktionsfortegnelse udarbejdes på baggrund af en separat del af masterproduktionsinstruktionen

d) være nummereret med et unikt batch- eller identifikationsnummer samt dateres og underskrives, når de udstedes. I en kontinuerlig produktion kan produktkoden sammen med dato og tidspunkt fungere som unik identifikator, indtil det endelige nummer tildeles.

2. Fortegnelser over batchproduktion og -kontrol skal omfatte:

a) dato og, hvis det er relevant, tidspunkter for produktion og kontrol

b) identifikation af større/væsentligt udstyr (f.eks. reaktorer, tørreanlæg, kværne osv.), der anvendes

c) specifik identifikation af hver batch, herunder vægt, mål og batchnumre for råvarer, intermediater og eventuelle andre genforarbejdede materialer anvendt under fremstillingen

d) registrerede resultater for kritiske procesparametre

e) de udførte prøveudtagninger

f) underskrifter fra de personer, der udfører og fører direkte tilsyn med eller kontrollerer hvert kritisk trin i processen

g) resultater af in process- og laboratorietest

h) udbytte ved relevante forarbejdningsfaser eller tidspunkter

i) beskrivelse af pakning og mærkning af det virksomme stof eller intermediatet heraf

j) en repræsentativ etiket for det virksomme stof eller intermediatet deraf, hvis det gøres kommercielt tilgængeligt

k) enhver afvigelse fra procedurer eller instruktioner og enhver usædvanlig hændelse, som kunne have betydning for fremstillingen eller testningen af det virksomme stof, evaluering heraf, gennemført undersøgelse (hvis det er relevant) eller en henvisning til en sådan undersøgelse, hvis den opbevares separat

l) resultater af frigivelsestestning.

3. Skriftlige procedurer skal være udarbejdet og følges ved undersøgelse af kritiske afvigelser fra procedurer og instruktioner eller ved enhver usædvanlig hændelse, som kunne have betydning for fremstillingen eller testningen af det virksomme stof eller ved en batch af et virksomt stof eller et intermediat, som ikke overholder specifikationerne. Undersøgelsen skal udvides til andre batcher, som kan have haft forbindelse til afvigelsen eller fejlen.

Artikel 27

Laboratoriekontrolfortegnelser

1. Der skal udarbejdes laboratoriekontrolfortegnelser for hvert virksomt stof. Disse laboratoriekontrolfortegnelser skal omfatte fuldstændige data udledt fra alle test, der er udført for at sikre overholdelse af fastlagte specifikationer og standarder, herunder undersøgelser og assays, navnlig følgende aspekter:

a) en beskrivelse af prøver modtaget til testning, herunder materialenavn eller -kilde, batchnummer eller anden unik kode, prøveudtagningsdato og, hvis det er relevant, mængde samt dato for modtagelse af prøve til testning

b) en beskrivelse af eller henvisning til hver anvendt testmetode

c) en erklæring vedrørende den anvendte prøves vægt eller mængde for hver test som beskrevet i metoden; data for eller krydshenvisning til prøveforberedelse og testning af referencestandarder, reagenser og standardopløsninger

d) en fuldstændig fortegnelse over alle rådata, der er genereret under hver enkelt test, ud over grafer, diagrammer og spektre fra laboratorieinstrumenter, behørigt identificeret til at angive det specifikke materiale og den konkrete batch, der blev testet

e) en fortegnelse over alle beregninger, der er foretaget i forbindelse med testen, herunder f.eks. måleenheder, omregningsfaktorer og ækvivalensfaktorer

f) en erklæring vedrørende testresultaterne og en sammenligning heraf med fastlagte acceptkriterier

g) underskrift af den person, der har udført hver test samt datoerne for udførelsen af testene

h) dato og underskrift af en anden person, der viser, at de originale fortegnelser er gennemgået for nøjagtighed, fuldstændighed og overholdelse af etablerede standarder.

2. Laboratoriekontrolfortegnelser skal også omfatte fuldstændige fortegnelser over:

a) alle ændringer foretaget af en fastlagt analysemetode

b) periodisk kalibrering af laboratorieinstrumenter, -apparater, -målere og -registreringsanordninger

c) alle stabilitetstest, der er udført for virksomme stoffer

d) Out of Specification (OOS)-undersøgelser.

Artikel 28

Gennemgang af batchproduktionsfortegnelser og laboratoriekontrolfortegnelser

1. Skriftlige procedurer skal udarbejdes og følges for gennemgang og godkendelse af de i artikel 26 omhandlede batchproduktionsfortegnelser og de i artikel 27 omhandlede laboratoriekontrolfortegnelser for at sikre, at det virksomme stof eller intermediat heraf overholder fastlagte specifikationer, før en batch frigives.

2. Produktions- og laboratoriekontrolfortegnelser over ikke-kritiske procestrin kan gennemgås af kvalificeret produktionspersonale eller andre enheder i henhold til procedurer, som er godkendt af kvalitetsenheden.

3. Alle afvigelses-, undersøgelses- og *Out of Specification*-rapporter skal gennemgås som led i gennemgangen af batchfortegnelsen, før en batch frigives.

4. Kvalitetsenheden kan uddelegere ansvar for og bemyndigelse til at frigive intermediater til produktionsenheden, undtagen for intermediater, der afsendes uden for fremstillerens kontrol.

KAPITEL VII

FORVALTNING AF MATERIALER

Artikel 29

Håndtering af materialer

1. Håndtering af materialer, herunder aspekter vedrørende modtagelse, identifikation, karantæne, opbevaring, håndtering, prøveudtagning, testning samt godkendelse eller kassering, skal ske i overensstemmelse med skriftlige procedurer eller instruktioner og registreres, hvis det er relevant.

2. Leverandører af materialer, der anvendes til fremstilling af et virksomt stof, skal godkendes af kvalitetsenheden efter verifikation af deres egnethed. Hvis der er tale om kritiske materialer, er kvalificering af leverandørerne påkrævet. Tilsynsniveauet skal stå i et rimeligt forhold til de risici, som de enkelte materialer udgør.

3. Alle materialer skal indkøbes i overensstemmelse med den relevante specifikation.

4. Når en leverandør af et kritisk materiale ikke er fremstiller af det pågældende materiale, skal fremstilleren af et intermediat eller et virksomt stof have kendskab til den pågældende fremstillers navn og adresse.

5. Ændringer i en forsyningskilde til kritiske råvarer skal håndteres i henhold til kapitel XIII.

Artikel 30

Modtagelse af og karantæne for indgående materialer

1. Hver beholder eller gruppe af beholdere med materialer skal ved modtagelsen undersøges visuelt for korrekt mærkning, herunder korrelation mellem det navn, leverandøren har anvendt, og det navn, fremstilleren har anvendt, hvis de er forskellige.

2. Skader på beholdere og ethvert andet problem (f.eks. tegn på manipulation med forseglingen eller brud på emballagen), som ville kunne indvirke negativt på materialets kvalitet, skal undersøges.

3. Indgående materialer skal, fysisk eller administrativt, anbringes i karantæne umiddelbart efter modtagelsen, indtil en ansvarlig person giver tilladelse til frigivelse af dem efter at have verificeret, at de opfylder de relevante specifikationer.

4. Før indgående materialer blandes med eksisterende materialer på lager (f.eks. opløsningsmidler eller lagre i siloer), skal de identificeres som korrekte, testes, hvis det er relevant, og frigives. Der skal foreligge foranstaltninger for at forhindre fejlagtig lagring af materialer sammen med eksisterende materialer på lager.

5. Når bulkleverancer ikke leveres i dedikerede tankbeholdere, skal det sikres, at der ikke sker krydskontaminering fra tankbeholderen. Dette kan sikres ved hjælp af én eller flere af følgende elementer:

— et rengøringscertifikat

— testning for spor af urenheder

— audit af leverandøren.

6. Store opbevaringsbeholdere og deres tilhørende manifolder, påfyldnings- og udledningslinjer skal identificeres på passende vis.

7. Hver beholder eller gruppe af beholdere med indgående materialer skal tildeles og identificeres med en unik kode, et batch- eller modtagelsesnummer. Dette nummer skal anvendes til registrering af forbrug af hver batch.

8. Der skal være indført et system til at identificere status for hver batch under modtagelse og karantæne.

Artikel 31

Testning af indgående materialer

1. Der skal udføres mindst én test for at verificere identiteten af hver batch af et indgående materiale. En leverandørs analysecertifikat kan anvendes i stedet for udførelse af test, forudsat at fremstilleren opererer med et system til evaluering af leverandører.

2. Leverandørgodkendelse skal omfatte en evaluering, der giver tilstrækkelig dokumentation (f.eks. overholdelseshistorik) for, at fremstilleren konsekvent leverer materialer, der overholder de relevante specifikationer.

3. Intern testning kan først reduceres, når der er gennemført en fuldstændig analyse af mindst tre batcher af indgående materiale. Den fuldstændige analyse skal udføres med passende mellemrum og sammenlignes med leverandørens analysecertifikater.

4. Analysecertifikaternes pålidelighed skal kontrolleres med regelmæssige mellemrum.

5. Uanset stk. 1 er der ikke krav om testning af tekniske hjælpestoffer, farlige eller meget giftige råvarer, andre særlige materialer eller materialer, der overføres til en anden enhed under fremstillerens kontrol, såfremt leverandørens analysecertifikat er indhentet, og det viser, at de pågældende materialer overholder fastlagte specifikationer. Visuel undersøgelse af beholdere, etiketter samt registrering af batchnumre bidrager til at fastslå identiteten af disse materialer. Såfremt disse materialer ikke testes på stedet, skal dette begrundes og dokumenteres.

Artikel 32

Prøveudtagning af indgående materialer

1. Personale med ansvar for udtagning af prøver skal trænes i prøveudtagningsteknikker og -udstyr, risici for krydskontaminering, forholdsregler, der skal træffes vedrørende ustabile eller sterile stoffer, behovet for at registrere alle uventede eller usædvanlige omstændigheder samt andre aspekter af relevans for gennemførelsen af prøveudtagningsprocedurerne.

2. Prøver skal være repræsentative for den batch af materiale, de er udtaget fra. Udtagningen af prøver skal gennemføres i overensstemmelse med skriftlige procedurer, der som minimum beskriver følgende:

a) antal beholdere, der skal udtages prøver fra

b) hvilken del af beholderen, der skal udtages prøver fra

c) den prøvemængde, der skal udtages fra hver beholder.

3. Antallet af beholdere, der skal udtages prøver fra, og prøvestørrelsen skal baseres på en prøveudtagningsplan, hvor der er taget højde for følgende:

a) det indgående materiales kritikalitet

b) variation i materialet

c) leverandørens overholdelseshistorik

d) den prøvemængde, der er nødvendig for analyse.

4. Prøveudtagning skal foregå på fastlagte steder og i henhold til procedurer, der er udformet med henblik at undgå kontaminering af det materiale, der er udtaget prøver af, og kontaminering af andre materialer.

5. Beholdere, hvorfra prøver udtages, skal åbnes forsigtigt og efterfølgende lukkes igen. De skal markeres for at angive, at der er udtaget en prøve.

6. Prøvebeholdere skal være forsynet med en etiket med angivelse af indhold, batchnummer og prøveudtagningsdato og af, hvilke beholdere prøverne er udtaget fra.

Artikel 33

Revurdering af materialer

Alle materialer skal revurderes som fornødent for at fastslå deres egnethed til anvendelse (f.eks. efter længere tids opbevaring eller eksponering for varme eller fugt).

KAPITEL VIII

PRODUKTIONS- OG IN PROCESS-KONTROLLER

Artikel 34

Produktionsprocesser

1. Råvarer til fremstilling af virksomme stoffer eller intermediater heraf skal afvejes eller afmåles under passende forhold, så deres egnethed til anvendelse ikke påvirkes.

2. Vægte og måleudstyr skal have et sådant målespektrum og en sådan præcision, at der sikres nøjagtige vejninger.

3. Hver gang et materiale deles op med henblik på senere anvendelse i produktionsprocesser, skal den beholder, materialet modtages i, være egnet, og den skal identificeres, således at følgende information er tilgængelig:

a) materialets navn eller varekode

b) modtagelses- eller kontrolnummer

c) materialets vægt eller mål i den nye beholder

d) dato for revurdering eller fornyet testning, hvis det er relevant.

4. Kritiske aktiviteter, herunder kritisk afvejning, afmåling eller opdeling skal verificeres eller underkastes en tilsvarende kontrol. Før anvendelse skal fremstilleren sikre, at produktionspersonalet verificerer, at materialerne svarer til dem, der er anført i batchfortegnelsen for det påtænkte virksomme stof eller intermediat heraf.

5. Det faktiske udbytte skal sammenlignes med det forventede udbytte på bestemte trin i produktionsprocessen. Forventede udbytter, anført med passende intervaller, skal fastlægges på baggrund af tidligere laboratorie-, pilotskala- eller fremstillingsdata. Afvigelser i udbytte forbundet med kritiske procestrin skal undersøges for at fastslå indvirkningen eller den potentielle indvirkning heraf på kvaliteten af de berørte batcher.

6. Enhver afvigelse i udbytte skal dokumenteres og forklares. Enhver kritisk afvigelse skal undersøges.

7. Forarbejdningsstatus for alle større udstyrsenheder skal angives enten på den enkelte udstyrsenhed eller ved hjælp af passende dokumentation, computerkontrolsystemer eller alternative metoder.

8. Materialer, der skal omforarbejdes eller omarbejdes, skal kontrolleres på passende vis for at undgå uautoriseret anvendelse.

Artikel 35

Tidsfrister

Når tidsfrister er angivet i masterproduktionsinstruktionerne, skal disse tidsfrister overholdes for at sikre kvaliteten af virksomme stoffer og intermediater heraf. Afvigelser fra tidsfrister skal dokumenteres og vurderes.

Artikel 36

In process-kontroller og in process-prøveudtagning

1. Der skal være fastlagt skriftlige procedurer for at monitorere status og kontrollere ydeevnen for de forarbejdningstrin, der er årsag til variation i kvaliteten af virksomme stoffer og intermediater heraf. In process-kontroller og acceptkriterierne hertil skal defineres på baggrund af information indhentet i udviklingsfasen eller historiske data.

2. Acceptkriterierne og såvel typen som omfanget af testning kan afhænge af:

a) arten af det intermediat eller virksomme stof, der fremstilles

b) de reaktions- eller procestrin, der udføres

c) i hvilket omfang processen afstedkommer variation i kvaliteten af virksomme stoffer eller intermediater heraf.

3. Mindre strenge in process-kontroller kan være passende i tidlige forarbejdningstrin, hvorimod strengere kontroller kan være passende for senere forarbejdningstrin (f.eks. isolerings- og oprensningstrin).

4. Kritiske in process-kontroller og kritisk procesmonitorering, herunder kontrolpunkter og -metoder, skal foreligge på skrift og godkendes af kvalitetsenheden.

5. In process-kontroller kan udføres af kvalificeret personale fra produktionsafdelingen. Processen kan justeres uden forudgående godkendelse af kvalitetsenheden, såfremt disse justeringer er inden for fastsatte grænser, der er godkendt af kvalitetsenheden. Alle test og resultater skal dokumenteres fuldstændigt som led i batchfortegnelsen.

6. Prøveudtagningsmetoder for in process-materialer, intermediater og virksomme stoffer skal være beskrevet i skriftlige procedurer. Disse procedurer skal være udformet til at forhindre kontaminering af det materiale, der udtages prøve af, og af andre intermediater eller virksomme stoffer. Der skal fastlægges procedurer for at sikre prøvers integritet efter udtagning.

7. Der skal gennemføres *Out of Specification*-undersøgelser.

8. Uanset stk. 7 er der ikke krav om *Out of Specification*-undersøgelser for in process-test, der udføres med henblik på at monitorere eller justere processen.

Artikel 37

Blanding af batcher af intermediater eller virksomme stoffer

1. *Out of Specification*-batcher må ikke blandes med andre batcher med henblik på at opfylde specifikationer.

2. Hver batch, der indgår i blandingen, skal:

a) være fremstillet i henhold til en fastlagt proces og

b) være testet individuelt og fundet i overensstemmelse med relevante specifikationer forud for blandingen.

3. Acceptable blandingsprocesser omfatter:

a) blanding af små batcher for at øge batchstørrelsen

b) blanding af *tailings* (dvs. relativt små mængder isoleret materiale) fra batcher af samme intermediat eller virksomme stof til at udgøre en enkelt batch.

4. Blandingsprocesser skal kontrolleres og dokumenteres på passende vis, og den blandede batch skal testes for, om den overholder fastlagte specifikationer, hvor det er relevant.

5. Batchfortegnelsen for blandingsprocessen skal gøre det muligt at spore den tilbage til de individuelle batcher, som blandingen består af.

6. Når det virksomme stofs fysiske egenskaber er kritiske (f.eks. virksomme stoffer, som er bestemt til anvendelse i faste orale doseringsformer eller (orale) suspensioner), skal blandingsprocesserne være valideret for at eftervise homogeniteten i den kombinerede batch. Validering skal omfatte testning af kritiske egenskaber (f.eks. partikelstørrelsesfordeling, bulkdensitet og massefylde), som kan være blevet påvirket af blandingsprocessen.

7. Hvis blandingen kan påvirke stabiliteten negativt, skal der udføres en stabilitetstest af de endeligt blandede batcher.

8. Udløbsdatoen eller retestdatoen for den blandede batch skal være baseret på fremstillingsdatoen for de ældste *tailings* eller den ældste batch i blandingen.

Artikel 38

Kontamineringskontrol

1. Carry-over af restkoncentrationer af materialer til efterfølgende batcher må ikke resultere i carry-over af nedbrydningsprodukter eller mikrobiel kontaminering, der kan påvirke den fastlagte urenhedsprofil for det virksomme stof negativt.

2. Produktionsprocesser skal gennemføres på en måde, der forhindrer kontaminering af virksomme stoffer eller intermediater heraf med andre materialer.

3. Der skal træffes forholdsregler for at undgå kontaminering i forbindelse med håndtering af virksomme stoffer efter oprensning.

KAPITEL IX

PAKNING OG MÆRKNING

Artikel 39

Generelle krav vedrørende pakning og mærkning

1. Der skal være indført skriftlige procedurer med beskrivelse af modtagelse, identifikation, karantæne, prøveudtagning, undersøgelse eller testning, frigivelse og håndtering af pakke- og mærkningsmaterialer.

2. Pakke- og mærkningsmaterialer skal overholde fastlagte specifikationer. Pakke- og mærkningsmaterialer, som ikke overholder disse specifikationer, skal kasseres for at undgå, at de bliver anvendt i processer, som de ikke er egnede til.

Artikel 40

Beholdere

1. Beholdere skal yde passende beskyttelse mod forringelse eller kontaminering af virksomme stoffer eller intermediater heraf, som kan forekomme under transport og opbevaring.

2. Beholdere skal være rene og, hvis det er påkrævet som følge af arten af virksomme stoffer eller intermediater heraf, saniterede for at sikre, at de er egnede til den påtænkte anvendelse. Disse beholdere må ikke være reaktive, additive eller absorberende for så vidt angår påvirkning af kvaliteten af virksomme stoffer eller intermediater heraf ud over de fastlagte specifikationsgrænser.

3. Når beholdere genanvendes, skal de rengøres i overensstemmelse med dokumenterede procedurer, og alle tidligere etiketter skal fjernes eller gøres ulæselige.

Artikel 41

Udstedelse og kontrol af etiketter

1. Adgang til områder, hvor etiketter opbevares, skal være forbeholdt autoriseret personale.

2. Der skal anvendes procedurer for at afstemme antal udstedte, anvendte og returnerede etiketter og for at registrere uoverensstemmelser mellem antal beholdere med påsatte etiketter og antal udstedte etiketter. Sådanne uoverensstemmelser skal undersøges, og undersøgelsen skal godkendes af kvalitetsenheden.

3. Alle overskydende etiketter med påtrykt batchnummer og andre batchrelaterede udskrifter skal destrueres. Returnerede etiketter skal bibeholdes og opbevares på en sådan måde, at de kan identificeres korrekt, og forveksling med andre etiketter undgås.

4. Forældede og uaktuelle etiketter skal destrueres, og destruktionen skal registreres.

5. Apparater, der anvendes til at udskrive etiketter til pakkeprocessen, skal kontrolleres med henblik på at sikre, at alle udskrevne etiketter er i overensstemmelse med den skrift, der er specificeret i batchproduktionsfortegnelsen.

6. Trykte etiketter, der er udstedt for en batch, skal undersøges nøje for korrekt identitet og overensstemmelse med specifikationer i masterproduktionsfortegnelsen. Resultaterne af denne undersøgelse skal dokumenteres.

7. Batchproduktionsfortegnelsen skal omfatte en trykt etiket, som den anvendes for den pågældende batch.

Artikel 42

Pakning og mærkning

1. Der skal være indført dokumenterede procedurer for at sikre, at der anvendes korrekte pakkematerialer og etiketter.

2. Der skal træffes passende foranstaltninger for at undgå sammenblanding af pakkematerialer og etiketter. Processer, der involverer andre intermediater eller virksomme stoffer, skal være fysisk eller rumligt adskilt.

3. Etiketter, der anvendes på beholdere med intermediater eller virksomme stoffer, skal angive navn eller identifikationskode, produktets batchnummer og opbevaringsforhold, når disse oplysninger er kritiske for at sikre kvaliteten af det virksomme stof eller intermediater heraf.

4. Når et intermediat eller et virksomt stof er bestemt til overførsel og ikke længere vil være under fremstillerens kontrol, skal etiketten desuden indeholde fremstillerens navn og adresse, indholdsmængde, særlige transportbetingelser og eventuelle særlige lovgivningsmæssige krav. For så vidt angår intermediater eller virksomme stoffer med udløbsdato, skal udløbsdatoen være angivet på etiketten og i analysecertifikatet. For så vidt angår intermediater eller virksomme stoffer med dato for fornyet testning, skal denne dato være angivet på etiketten og på analysecertifikatet.

5. Lokaler til pakning og mærkning skal inspiceres umiddelbart før, de anvendes, for at sikre, at alle materialer, der ikke er nødvendige i forbindelse med pakningen, er blevet fjernet. Denne inspektion skal dokumenteres i batchproduktionsfortegnelserne, i en logbog for lokalet eller i et andet dokumentationssystem.

6. Pakkede og mærkede intermediater eller virksomme stoffer skal undersøges for at sikre, at beholdere og emballager i batchen er påført den korrekte etiket. Denne undersøgelse skal indgå i pakkeprocessen. Resultaterne af disse undersøgelser skal registreres i batchproduktionsfortegnelsen eller kontrolfortegnelsen.

7. Beholdere med et intermediat eller et virksomt stof, som transporteres og ikke længere er under fremstillerens kontrol, skal forsegles på en sådan måde, at modtageren, hvis forseglingen er brudt eller mangler, bliver gjort opmærksom på, at indholdet kan være blevet ændret.

KAPITEL X

OPBEVARING OG DISTRIBUTION

Artikel 43

Opbevaringsbetingelser og oplagringsprocedurer

1. Alle materialer, der anvendes til fremstilling af virksomme stoffer, skal opbevares og håndteres under passende forhold (f.eks. kontrolleret temperatur og luftfugtighed, hvor det er relevant) for at sikre materialernes kvalitet og forhindre nedbrydning, kontaminering og krydskontaminering.

2. Når opbevaringsforhold er kritiske for opretholdelsen af materialets egenskaber, skal der føres fortegnelser over disse forhold.

3. Materialer, der opbevares i beholdere, poser eller kasser af fibermateriale, skal opbevares væk fra gulvet og skal, når det er relevant, anbringes med passende indbyrdes afstand, således at der er mulighed for rengøring og inspektion.

4. Materialer skal opbevares for en periode, der ikke påvirker kvaliteten af dem negativt. Der skal føres kontrol med materialer, således at de ældste anvendes først.

5. Visse materialer i egnede beholdere kan opbevares udendørs, forudsat at identificerende etiketter fortsat er læselige, og at beholdere rengøres på behørig vis før åbning og anvendelse.

6. Kasserede materialer skal identificeres og kontrolleres i henhold til et karantænesystem, der er udformet med henblik på at forhindre uautoriseret brug af dem i fremstillingsprocessen.

7. Der skal være særskilte områder til opbevaring af karantæneanbragte, kasserede, returnerede eller tilbagekaldte materialer.

Artikel 44

Distributionsprocedurer

1. Virksomme stoffer og intermediater heraf må kun frigives til distribution til tredjeparter, efter at kvalitetsenheden har frigivet dem.

2. Virksomme stoffer og intermediater heraf kan overføres under karantæne til en anden enhed under fremstillerens kontrol, når det er godkendt af kvalitetsenheden, og hvis der er indført relevante kontroller, og der foreligger relevant dokumentation.

3. Virksomme stoffer og intermediater heraf skal overføres på en måde, at deres kvalitet ikke påvirkes negativt.

4. Et virksomt stofs eller intermediats særlige transport- og opbevaringsbetingelser skal være angivet på etiketten.

5. For så vidt angår outsourcede aktiviteter, som omhandlet i kapitel XVI, skal fremstilleren (»kontraktgiveren«) sikre, at kontrahenten (»kontrakttageren«) modtager de fornødne oplysninger med henblik på udførelse af de outsourcede aktiviteter, og at kontrakttageren følger de relevante transport- og opbevaringsbetingelser.

6. Der skal være indført et system, der sikrer, at distributionen af hver batch af et intermediat eller et virksomt stof kan spores, således at det er muligt at foretage tilbagekaldelse.

KAPITEL XI

LABORATORIEKONTROLLER

Artikel 45

Generelle kontroller

1. Alle specifikationer, prøveudtagningsplaner og testprocedurer skal være videnskabeligt begrundede og egnede til at sikre, at råvarer, intermediater, virksomme stoffer, etiketter og pakkematerialer overholder fastlagte kvalitets- og renhedsstandarder.

2. Specifikationer og testprocedurer skal være i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Der kan foreligge yderligere specifikationer ud over dem i betingelserne i markedsføringstilladelsen.

3. Specifikationer, prøveudtagningsplaner og testprocedurer, herunder ændringer hertil, skal udarbejdes af den relevante organisatoriske enhed samt vurderes og godkendes af kvalitetsenheden.

4. Der skal være fastlagt passende specifikationer for virksomme stoffer i overensstemmelse med accepterede standarder, og de skal være i overensstemmelse med fremstillingsprocessen.

5. Specifikationerne for et virksomt stof skal indeholde kontrol af urenheder (f.eks. organiske urenheder, uorganiske urenheder og restkoncentrationer af opløsningsmidler). Hvis der for et virksomt stof foreligger en specifikation vedrørende mikrobiologisk renhed, skal der være fastlagt og overholdes passende aktionsgrænser for det samlede kimtal og problematiske organismer. Hvis der for et virksomt stof foreligger en specifikation vedrørende endotoksiner, skal der være fastlagt og overholdes passende aktionsgrænser.

6. Laboratoriekontroller skal monitoreres og dokumenteres på tidspunktet for udførelsen.

7. Der skal være fastlagt procedurer for undersøgelse og dokumentation af *Out of Specification*-resultater. Disse procedurer skal indeholde krav om analyse af dataene, vurdering af kritikaliteten af *Out of Specification*-resultaterne, tildeling af opgaver vedrørende afhjælpende foranstaltninger samt konklusioner. Enhver ny prøveudtagning og fornyet testning efter *Out of Specification*-resultater skal udføres i overensstemmelse med en dokumenteret procedure.

8. Der skal være fastlagt procedurer for forberedelse af reagenser og standardopløsninger samt mærkning heraf. Udløbsdatoer skal anføres som fornødent for analytiske reagenser eller standardopløsninger.

9. Primære referencestandarder skal være egnede til den påtænkte anvendelse. Kilden til hver primær referencestandard skal dokumenteres. Der skal føres fortegnelser over opbevaring og anvendelse af hver primær referencestandard i overensstemmelse leverandørens anbefalinger.

10. Primære referencestandarder, som er indhentet fra en officielt anerkendt kilde, kan anvendes uden testning, hvis de opbevares under betingelser, der er i overensstemmelse med leverandørens anbefalinger.

11. Når det ikke er muligt at indhente en primær referencestandard fra en officielt anerkendt kilde, skal der fastlægges en »intern primær referencestandard«. Der skal udføres passende testning med henblik på fuldstændig at fastlægge identitet af og renhed for den interne primære referencestandard. Der skal opbevares relevant dokumentation vedrørende denne testning.

12. Sekundære referencestandarder skal forberedes, identificeres, testes, godkendes og opbevares på passende vis. For hver batch af en sekundær referencestandard skal egnetheden fastlægges før første anvendelse ved at sammenholde den med en primær referencestandard. Hver batch af en sekundær referencestandard skal rekvalificeres regelmæssigt i henhold til en skriftlig protokol.

Artikel 46

Testning

1. Der skal udføres passende laboratorietest for at fastslå overensstemmelse med specifikationer for hver batch af et virksomt stof og intermediater heraf.

2. For hvert virksomt stof skal der udarbejdes en urenhedsprofil med beskrivelse af de identificerede og uidentificerede urenheder, der findes i en typisk batch produceret i henhold til en bestemt kontrolleret produktionsproces. Urenhedsprofilen skal omfatte:

a) urenhedens identitet eller en kvalitativ analytisk angivelse (f.eks. retentionstid)

b) størrelsesordnen for hver identificeret urenhed

c) klassificering af hver identificeret urenhed (f.eks. uorganisk, organisk eller opløsningsmiddel).

3. Uanset stk. 2 er der ikke krav om urenhedsprofiler for virksomme stoffer udvundet af planter eller dyrevæv.

4. Urenhedsprofilen skal med passende mellemrum sammenlignes med urenhedsprofilen i betingelserne i markedsføringstilladelsen eller sammenlignes med historiske data for at detektere ændringer af det virksomme stof, der skyldes ændringer i råvarer, i driftsparametre for udstyr eller i produktionsprocessen.

5. Når der er anført en mikrobiel kvalitet, skal der udføres passende mikrobiologiske test for hver batch af et intermediat eller et virksomt stof.

Artikel 47

Analysecertifikater

1. Efter anmodning skal der udstedes analysecertifikater for hver batch af et intermediat eller et virksomt stof.

2. Et analysecertifikat skal som minimum indeholde:

a) navnet på intermediatet eller det virksomme stof, herunder, hvis det er relevant, materialets eller stoffets klasse

b) batchnummer

c) frigivelsesdato

d) udløbsdato for intermediater eller virksomme stoffer med udløbsdato

e) dato for retestning for intermediater eller virksomme stoffer med dato retestning

f) hver test, der er udført i henhold til vedtagne krav eller krav fra kunden, herunder acceptgrænser, og de numeriske resultater af testen, hvis det er relevant.

3. Certifikater skal dateres og underskrives af autoriseret personale i kvalitetsenheden og skal omfatte navn, adresse og telefonnummer på den oprindelige fremstiller.

4. Når en analyse udføres af enheder, der er involveret i ompakning og reprocessering, skal analysecertifikatet indeholde navn, adresse og telefonnummer på den enhed, der er involveret i ompakning eller reprocessering samt en henvisning til navnet på den oprindelige fremstiller.

5. Når der udstedes nye certifikater af eller på vegne af enheder involveret i ompakning eller reprocessering, skal disse certifikater indeholde navn, adresse og telefonnummer på det laboratorium, som udførte analysen. Certifikaterne skal også indeholde en henvisning til navnet og adressen på den oprindelige fremstiller samt til det oprindelige batchcertifikat, af hvilket der skal vedhæftes en kopi.

Artikel 48

Løbende stabilitetsmonitoreringsprogrammer

1. Fremstillere skal indføre et dokumenteret, løbende stabilitetsprogram for at monitorere stabilitetsdata for virksomme stoffer. Resultaterne skal anvendes til at bekræfte passende opbevaringsbetingelser samt retestdatoer eller udløbsdatoer.

2. De testprocedurer, der anvendes i stabilitetsundersøgelser, skal være egnede til det virksomme stof og være validerede.

3. Stabilitetsprøver skal opbevares i beholdere, der simulerer markedsbeholdere.

4. Det løbende stabilitetsprogram skal gennemføres for de første tre batcher af produktionsstørrelse for at bekræfte retestdatoen eller udløbsdatoen.

5. Uanset stk. 4 kan der anvendes færre end tre batcher, hvis data fra tidligere undersøgelser viser, at det virksomme stof forventes at forblive stabilt i mindst to år.

6. Efter gennemførelsen af det løbende stabilitetsprogram for de første tre batcher af produktionsstørrelse, skal det løbende stabilitetsprogram gennemføres for mindst én batch om året af det fremstillede virksomme stof, medmindre det ikke produceres i et givet år, eller medmindre andre forhold berettiger en anden hyppighed.

7. Hvis et virksomt stof har en kort holdbarhed, skal der oftere udføres en stabilitetstest. Når der foreligger data, der bekræfter, at stabiliteten af et virksomt stof ikke er kompromitteret, kan det overvejes at eliminere bestemte testintervaller.

8. I relevante tilfælde skal stabilitetstesten af virksomme stoffer gennemføres i overensstemmelse med betingelserne i Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products ([5]).

Artikel 49

Udløbsdato og retestdato

1. Hvis et intermediat er bestemt til overførsel og ikke længere er under fremstillerens kontrol, og der er fastlagt en udløbsdato eller en retestdato, skal understøttende stabilitetsinformation stilles til rådighed (f.eks. offentliggjorte data eller testresultater).

2. En udløbsdato eller retestdato for et virksomt stof skal være baseret på en evaluering af data fra stabilitetsundersøgelser.

3. Foreløbige udløbsdatoer eller retestdatoer for et virksomt stof kan være baseret på batcher i pilotskala, når følgende betingelser er opfyldt:

a) Pilotbatcherne er produceret i henhold til en fremstillingsmetode og en procedure, der simulerer den endelige proces, som skal anvendes i produktionsskala.

b) Kvaliteten af det virksomme stof repræsenterer det materiale, der skal fremstilles i produktionsskala.

Artikel 50

Opbevaring af prøver

1. Der skal opbevares referenceprøver med henblik på eventuel fremtidig vurdering af kvaliteten af batcher af et virksomt stof og ikke med henblik på fremtidig stabilitetstestning.

2. Referenceprøver af hver batch af et virksomt stof skal opbevares ét år efter batchens udløbsdato eller tre år efter distribution af batchen, afhængig af hvilken periode der er den længste.

3. For virksomme stoffer med retestdato skal referenceprøver opbevares tre år efter, at fremstilleren har distribueret hele batchen.

4. Referenceprøver skal opbevares i samme emballagesystem som det system, det virksomme stof opbevares i, eller et system, der svarer til eller er mere beskyttende end det markedsførte emballagesystem.

5. Der skal opbevares tilstrækkelige mængder til at udføre mindst to fuldstændige analyser i henhold til gældende monografi eller, hvis der ikke foreligger en farmakopémonografi, to fuldstændige specifikationsanalyser.

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

KAPITEL XII

VALIDERING

Artikel 51

Valideringspolitik og -metode

1. Fremstilleren skal have en fastlagt og dokumenteret en overordnet valideringspolitik og -metode, herunder validering af produktionsprocesser, rengøringsprocedurer, analysemetoder, testprocedurer for in process-kontrol, IT-systemer og udpegning af personer med ansvar for udformning, gennemgang, godkendelse og dokumentation af hver valideringsfase.

2. Virksomme stoffers kritiske procesparametre eller egenskaber skal identificeres i udviklingstrinnet eller på baggrund af historiske data, og de intervaller, der er nødvendige for en reproducerbar proces, skal defineres, herunder:

a) det virksomme stofs kritiske produktegenskaber

b) procesparametre, der kan påvirke det virksomme stofs kritiske kvalitetsegenskaber

c) de grænser for hvert kritisk procesparameter, der forventes at blive anvendt under rutinemæssig fremstilling og proceskontrol.

3. Validering skal omfatte de processer, der er fastlagt som kritiske for det virksomme stofs kvalitet og renhed.

Artikel 52

Dokumentation af validering

1. Der skal fastlægges en skriftlig valideringsprotokol med angivelse af, hvordan validering af en bestemt proces skal gennemføres. Protokollen skal gennemgås og godkendes af kvalitetsenheden og andre udpegede enheder.

2. Følgende skal være angivet i valideringsprotokollen:

a) kritiske procestrin og acceptkriterier

b) den valideringstype, der skal udføres (f.eks. prospektiv eller sideløbende)

c) antal procesgennemløb.

3. Der skal udarbejdes en valideringsrapport, der henviser til valideringsprotokollen. Valideringsrapporten skal indeholde:

a) et resumé af de opnåede resultater

b) eventuelle observerede afvigelser fra valideringsprotokollen

c) bemærkninger til og konklusioner vedrørende afvigelserne under litra b)

d) anbefalinger om ændringer for at korrigere afvigelser.

4. Alle afgivelser fra valideringsprotokollen skal dokumenteres og begrundes behørigt.

Artikel 53

Kvalificering

1. Før procesvalideringen påbegyndes, skal der gennemføres en passende kvalificering af kritisk udstyr og hjælpesystemer.

2. Kvalificering kan udføres ved at gennemføre følgende aktiviteter hver for sig eller samlet:

a) Kvalificering af udformning: Dokumenteret verifikation af, at den foreslåede udformning af faciliteter, udstyr eller systemer er egnet til det tiltænkte formål.

b) Kvalificering af installationer: Dokumenteret verifikation af, at udstyr eller systemer, som de er installeret eller modificeret, overholder den godkendte udformning, fremstillerens anbefalinger og/eller brugerens krav.

c) Proceskvalificering: Dokumenteret verifikation af, at udstyr eller systemer, som de er installeret eller modificeret, fungerer efter hensigten ved alle forventede driftsintervaller.

d) Ydeevnekvalificering: Dokumenteret verifikation af, at udstyr og hjælpesystemer, således som de er forbundet med hinanden, kan fungere på en effektiv og reproducerbar måde baseret på den godkendte procesmetode og specifikationer.

Artikel 54

Procesvalidering

1. Der skal anvendes prospektiv validering for alle processer vedrørende et virksomt stof.

2. Der skal gennemføres en prospektiv validering af processen vedrørende et virksomt stof, før det veterinærlægemiddel, der fremstilles fra det pågældende virksomme stof, distribueres kommercielt.

3. Uanset stk. 1 kan der i følgende tilfælde udføres en sideløbende validering:

a) data fra gentagende produktionsgennemløb er utilgængelige, fordi der kun er produceret et begrænset antal batcher af det virksomme stof

b) batcher af det virksomme stof produceres sjældent, eller

c) batcher af det virksomme stof produceres ved en valideret proces, der er blevet modificeret.

4. Forud for gennemførelsen af en sideløbende validering, kan batcher frigives og anvendes i fremstillingen af et veterinærlægemiddel på baggrund af grundig monitorering og testning af batcherne af det virksomme stof.

5. Uanset stk. 1 kan retrospektiv validering desuden udføres for veletablerede processer, som har været anvendt, uden at kvaliteten af det virksomme stof er blevet væsentlig påvirket som følge af ændringer i råvarer, udstyr, systemer, lokaler eller produktionsproces. Denne valideringstilgang kan anvendes, hvis alle følgende betingelser er opfyldt:

a) Kritiske kvalitetsegenskaber og kritiske procesparametre er blevet identificeret.

b) Der er fastlagt passende in proces-acceptkriterier og -kontroller.

c) Der ikke har været væsentlige proces- eller produktfejl relateret til andre operatørfejl eller udstyrsfejl end fejl, der er uafhængige af udstyrets egnethed.

d) Der er fastlagt urenhedsprofiler for det eksisterende virksomme stof.

6. Batcher udvalgt til retrospektiv validering skal være:

a) repræsentative for alle batcher, der er lavet i løbet af den periode, der revideres, herunder alle batcher, som ikke opfyldte specifikationerne

b) tilstrækkelige i antal til at eftervise ensartethed i processen.

7. Opbevarede prøver kan anvendes til testning af retrospektiv validering.

Artikel 55

Procesvalideringsprogram

1. Antallet af proceskørsler til validering skal afhænge af processens kompleksitet eller af kritikaliteten af den procesændring, der overvejes.

2. Der skal anvendes mindst tre på hinanden følgende batcher til prospektiv og sideløbende validering. I situationer, hvor der er behov for yderligere procesgennemløb for at dokumentere ensartethed i processen (f.eks. komplekse processer vedrørende et virksomt stof eller processer vedrørende et virksomt stof med længere gennemførelsestider), skal dette antal øges.

3. Ved retrospektiv validering skal der anvendes data fra 10-30 på hinanden følgende batcher til at vurdere ensartethed i processen.

4. Uanset stk. 3 er det ved retrospektiv validering tilladt at undersøge færre batcher, hvis det begrundes.

5. Kritiske procesparametre skal kontrolleres og monitoreres under procesvalideringsundersøgelser. Procesparametre, som ikke har indvirkning på kvalitet, såsom variabler, der kontrolleres for at minimere strømforbrug eller anvendelse af udstyr, kan udelukkes fra procesvalideringen.

6. Procesvalidering skal bekræfte, at urenhedsprofilen for hvert virksomt stof er inden for de fastsatte grænser. Urenhedsprofilen skal være sammenlignelig med eller bedre end historiske data og, hvor det er relevant, sammenlignelig med eller bedre end den profil, der blev defineret under procesudviklingen eller for batcher, der anvendes til centrale kliniske og toksikologiske studier.

Artikel 56

Regelmæssig gennemgang af validerede systemer

1. Validerede systemer og processer skal regelmæssigt tages op til revision.

2. Når der ikke er foretaget nogen væsentlige ændringer af et system eller en proces, og det ved en kvalitetsgennemgang er bekræftet, at der med systemet eller processen konsekvent produceres materiale, som opfylder specifikationerne for materialet, er der ikke behov for nogen revalidering.

Artikel 57

Rengøringsvalidering

1. Rengøringsprocedurer skal være validerede. Rengøringsvalidering skal være målrettet situationer eller procestrin, hvor kontaminering eller carry-over af materialer udgør den største risiko for kvaliteten af et virksomt stof.

2. Validering af rengøringsprocedurer skal afspejle faktiske brugsmønstre for udstyr. Når der på samme udstyr fremstilles forskellige virksomme stoffer eller intermediater, og udstyret rengøres i henhold til samme proces, kan der udvælges et repræsentativt intermediat eller virksomt stof til validering af rengøring. Denne udvælgelse skal være baseret på:

a) intermediatets eller det virksomme stofs opløselighed

b) vanskeligheder i forbindelse med rengøring

c) beregning af grænser for restkoncentration baseret på styrke, toksicitet og stabilitet.

3. Valideringsprotokollen for rengøring skal indeholde beskrivelser af:

a) det udstyr, der skal rengøres

b) procedurerne

c) materialerne

d) accepterede rengøringsniveauer

e) de parametre, der skal monitoreres og kontrolleres

f) de analysemetoder, der skal anvendes

g) typen af prøver, der skal udtages, og hvordan de skal indsamles og mærkes.

4. Prøveudtagning skal omfatte svaberprøver, skylleprøver eller alternative metoder (f.eks. direkte ekstraktion), alt efter hvad der er relevant, for at påvise såvel uopløselige som opløselige restkoncentrationer. De anvendte prøveudtagningsmetoder skal gøre det muligt kvantitativt at måle niveauer af restkoncentrationer på udstyrsoverflader efter rengøring.

5. Der skal anvendes validerede analysemetoder, der er følsomme for påvisning af restkoncentrationer eller kontaminanter. Påvisningsgrænsen for hver analysemetode skal være tilstrækkeligt følsom til at kunne påvise det fastsatte acceptniveau for en restkoncentration eller en kontaminant. Metodens opnåelige genfindingsniveau skal være fastlagt. Grænser for restkoncentration skal være praktikable, opnåelige, verificerbare og baseret på den mest skadelige restkoncentration. Grænser kan fastsættes på baggrund af den mindste kendte farmakologiske, toksikologiske eller fysiologiske aktivitet af et virksomt stof eller dets mest skadelige komponent.

6. Rengøring af udstyr og saniteringstest skal omfatte mikrobiologisk og endotoksin kontaminering for processer, hvor der er et behov for at reducere det samlede mikrobiologiske kimtal eller antal endotoksiner i det virksomme stof, eller andre processer, hvor en sådan kontaminering kunne være problematisk (f.eks. ikke-sterile virksomme stoffer, der anvendes til at fremstille sterile produkter).

7. Rengøringsprocedurer skal monitoreres med passende intervaller efter validering for at sikre, at disse procedurer er effektive, når de anvendes under rutineproduktioner. Udstyrs renlighed kan monitoreres ved hjælp af analytiske test og visuel undersøgelse, når det er muligt. Visuel inspektion kan gøre det muligt at påvise alvorlig kontaminering på små områder, der ellers eventuelt ikke ville blive påvist ved prøveudtagning eller analyse.

Artikel 58

Validering af analysemetoder

1. Analysemetoder skal være valideret, medmindre den anvendte metode er optaget i den relevante farmakopé eller en anden anerkendt standardreference. Alle anvendte testmetoders egnethed skal verificeres under faktiske anvendelsesbetingelser, og denne verifikation af egnethed skal dokumenteres.

2. Valideringen af analysemetoderne skal udføres i overensstemmelse med kravene i retningslinje for validering af analyseprocedurer: metode ([6]). Graden af den udførte analysevalidering skal afspejle formålet med analysen og trinnet i produktionsprocessen for det virksomme stof.

3. Der skal føres fuldstændige fortegnelser over enhver modifikation af en valideret analysemetode. Disse fortegnelser skal omfatte årsagen til modifikationen og data, der er gør det muligt at verificere, at modifikationen giver resultater, der er lige så nøjagtige og pålidelige som den fastlagte metode.

KAPITEL XIII

ÆNDRINGSKONTROL

Artikel 59

Generelle krav til ændringskontrol

1. Der skal udarbejdes et formelt ændringskontrolsystem til at vurdere alle ændringer, der ville kunne påvirke produktion af og kontrol med et intermediat eller virksomt stof.

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

2. Skriftlige procedurer skal beskrive identifikation, dokumentation, passende gennemgang og godkendelse af ændringer i råvarer, specifikationer, analysemetoder, lokaler, støttesystemer, udstyr (herunder hard- og software), procestrin samt materialer til mærkning og pakkemateriale.

3. Alle forslag til ændringer af relevans for god fremstillingspraksis skal udarbejdes, gennemgås og godkendes af den relevante organisatoriske enhed og vurderes samt godkendes af kvalitetsenheden.

4. De foreslåede ændringers potentielle indvirkninger på kvaliteten af virksomme stoffer eller intermediater heraf skal vurderes. En klassificeringsprocedure kan bidrage til at fastslå det test-, validerings- og dokumentationsniveau, der er nødvendigt for at begrunde ændringer i en valideret proces. Ændringer skal klassificeres (f.eks. som mindre eller større) afhængigt af ændringernes art og omfang samt de virkninger, som disse ændringer kan have på processen.

5. Der skal foretages en videnskabelig vurdering for at afgøre, hvilke supplerende test og valideringsundersøgelser der er relevante for at begrunde en ændring i en valideringsproces.

6. Alle dokumenter, der berøres af en ændring, skal revideres og ajourføres, hvis en godkendt ændring implementeres.

7. Efter implementering af en sådan ændring skal der gennemføres en evaluering af de første batcher, der produceres eller testes efter ændringen.

8. Det skal vurderes, hvorvidt kritiske ændringer kan påvirke de fastlagte retestdatoer eller udløbsdatoer. Hvor det er relevant, skal prøver af virksomme stoffer eller intermediater heraf, som er produceret i henhold til den modificerede proces, inkluderes i et accelereret stabilitetsprogram og inkluderes i det løbende stabilitetsprogram.

9. Ændringer i etablerede produktions- og proceskontrolprocedurer, der kan have en indvirkning på kvaliteten af et virksomt stof, der anvendes i et veterinærlægemiddel, skal meddeles fremstilleren af det pågældende veterinærlægemiddel.

KAPITEL XIV

KASSERING OG GENANVENDELSE AF MATERIALER

Artikel 60

Kassering

Virksomme stoffer og intermediater heraf, som ikke opfylder de fastlagte specifikationer, skal identificeres som sådanne og anbringes i karantæne. Den endelige bortskaffelse af kasserede materialer skal registreres.

Artikel 61

Reprocessering

1. Et intermediat eller et virksomt stof, herunder et, som ikke er i overensstemmelse med standarder eller specifikationer, kan reintroduceres til fremstillingsprocessen og reprocesseres ved at gentage et krystallisationstrin eller andet relevant kemisk eller fysisk manipulationstrin (f.eks. destillation, filtrering, kromatografi eller formaling), som indgår i den etablerede fremstillingsproces. Når de fleste batcher gennemgår en sådan reprocessering, skal den inkluderes i standardfremstillingsprocessen.

2. Reintroduktion af et ureageret materiale til en proces og gentagelse af en kemisk reaktion betragtes som reprocessering, medmindre det indgår i den etablerede proces. Der skal foretages en grundig vurdering før en sådan reprocessering for at sikre, at den ikke påvirker det virksomme stof eller intermediater heraf negativt som følge af eventuel dannelse af biprodukter og overreagerede materialer.

Artikel 62

Omarbejdning

1. Batcher, der ikke er i overensstemmelse med etablerede standarder eller specifikationer, må ikke omarbejdes, medmindre der er foretaget en undersøgelse af årsagerne til den manglende overensstemmelse.

2. Batcher, der er blevet omarbejdet, skal underkastes en relevant evaluering, testning, stabilitetstestning, hvis det er berettiget, og dokumentation for at påvise, at kvaliteten af det omarbejdede produkt svarer til kvaliteten af et produkt, der er produceret i henhold til den originale proces.

3. Sideløbende validering kan anvendes som valideringsmetode for omarbejdningsprocedurer. Hvis kun én batch skal omarbejdes, kan der skrives en rapport, og batchen må først frigives, når det er påvist, at den er acceptabel.

4. Der skal være procedurer for sammenligning af urenhedsprofilen for hver omarbejdet batch med batcher fremstillet i henhold til den etablerede proces. Når rutinemæssige analysemetoder er utilstrækkelige til at karakterisere den omarbejdede batch, skal der anvendes yderligere metoder.

Artikel 63

Genanvendelse (recovery) og opløsningsmidler

1. Reaktanter, intermediater eller et virksomt stof kan genanvendes (f.eks. fra en moderlud eller filtrater), forudsat at der foreligger godkendte genanvendelsesprocedurer, og at de materialer, der genanvendes, opfylder de påkrævede specifikationer.

2. Opløsningsmidler kan genanvendes og genbruges i de samme processer eller i andre processer, forudsat at genanvendelsesprocedurerne kontrolleres og monitoreres for at sikre, at opløsningsmidlerne opfylder de fastsatte standarder, før de genanvendes eller blandes sammen med andre godkendte materialer.

3. Det er tilladt at blande friske og genfundne opløsningsmidler og reagenser, forudsat at det ved relevant testning er påvist, at de er egnede til den påtænkte anvendelse.

4. Anvendelse af genfundne opløsningsmidler, moderlud og andre genfundne materialer skal dokumenteres på passende vis.

Artikel 64

Returneringer

1. Returnerede intermediater eller virksomme stoffer skal tydeligt mærkes som sådanne og anbringes i karantæne.

2. Hvis de forhold, som de returnerede intermediater eller virksomme stoffer har været opbevaret eller er transporteret under før eller i løbet af returneringen, eller hvis standen af de beholdere, de har været opbevaret eller er blevet transporteret i, rejser tvivl om deres kvalitet, skal returnerede intermediater eller virksomme stoffer reprocesseres, omarbejdes eller destrueres, afhængigt af, hvad der er relevant.

3. Der skal føres optegnelser over returnerede intermediater og virksomme stoffer i overensstemmelse med artikel 21, stk. 4, i Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/1280 ([7]).

([7]) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/1280 af 2. august 2021 for så vidt angår foranstaltninger vedrørende god distributionspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler, i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 (EUT L 279 af 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITEL XV

KLAGER OG TILBAGEKALDELSER

Artikel 65

Procedurer for klager og tilbagekaldelser for fremstillere

1. Der skal være indført et system til at sikre, at alle kvalitetsrelaterede klager, uanset om de modtages mundtligt eller skriftligt, registreres og undersøges tilbundsgående, og at der træffes passende foranstaltninger, herunder tilbagekaldelse af et virksomt stof, i det omfang det er relevant. Der skal udarbejdes driftsprocedurer, som beskriver, hvilke foranstaltninger der skal træffes efter modtagelse af en kvalitetsrelateret klage.

2. Fortegnelser vedrørende en klage skal omfatte følgende:

a) klagerens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted

b) navn, titel, hvis det er relevant, og kontaktoplysninger for den person, der har indgivet klagen

c) klagens art, herunder navn og batchnummer på det virksomme stof

d) dato for modtagelse af klagen

e) foranstaltning, der i første omgang træffes, herunder datoer og identiteten på den person, der træffer foranstaltningen

f) eventuel opfølgende foranstaltning, der er truffet

g) svar til klagens ophavsmand, herunder svardatoen

h) endelig afgørelse om den pågældende batch af intermediatet eller det virksomme stof.

3. Hvis der konstateres eller er mistanke om en kvalitetsfejl i en batch, skal det overvejes, om der er behov for at kontrollere andre batcher eller i givet fald andre produkter med henblik på at fastslå, om de også er berørt. Batcher, der kan indeholde dele af den fejlbehæftede batch eller de fejlbehæftede komponenter, skal undersøges.

4. Hovedprioriteringen i forbindelse med en undersøgelse skal være at sikre, at der træffes passende foranstaltninger til minimering af risikoen. Alle beslutninger og foranstaltninger, der træffes, skal afspejle risikoniveauet og skal dokumenteres. Effektiviteten af de gennemførte korrigerende og forebyggende foranstaltninger skal monitoreres.

5. Der skal fastlægges procedurer for tilbagekaldelse af virksomme stoffer, herunder for, hvordan en tilbagekaldelse indledes, hvem der skal underrettes i tilfælde af en tilbagekaldelse (herunder de relevante myndigheder), og hvordan det tilbagekaldte materiale skal behandles.

KAPITEL XVI

OUTSOURCEDE AKTIVITETER

Artikel 66

Krav vedrørende outsourcede aktiviteter

1. Outsourcing af processer vedrørende fremstilling eller kontrol af virksomme stoffer skal ske på grundlag af en skriftlig kontrakt med en klar beskrivelse af ansvarsfordelingen mellem parterne.

2. Kontrakten skal omfatte følgende yderligere aspekter:

a) Kontrakttageren skal overholde god fremstillingspraksis for virksomme stoffer.

b) Kontrakttageren skal tillade, at kontraktgiveren gennemfører audit i forbindelse med de outsourcede aktiviteter.

c) Alle fortegnelser vedrørende de outsourcede aktiviteter skal føres på det sted, hvor aktiviteterne finder sted, og de skal være let tilgængelige.

d) Kontrakttageren må ikke give arbejdsopgaver, som han/hun skal udføre i henhold til kontrakten, i underentreprise uden skriftlig tilladelse fra kontraktgiveren.

e) Kontrakttageren må ikke foretage ændringer i processen, udstyret, testmetoderne, specifikationerne eller andre kontraktlige krav uden skriftlig tilladelse fra kontraktgiveren.

3. Alle outsourcede fremstillings- eller kontrolprocesser skal være i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler. Der skal især lægges vægt på at undgå krydskontaminering og på at sikre sporbarhed.

4. Kontraktgiveren skal auditere kontrakttagere for at sikre, at god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmaterialer i veterinærlægemidler, overholdes for så vidt angår de specifikke processer, der finder sted på kontrakttagerens sites.

KAPITEL XVII

ENHEDER INVOLVERET I OMPAKNING OG OMMÆRKNING

Artikel 67

Virksomme stoffers og intermediaters sporbarhed

Enheder, der er involveret i ompakning eller ommærkning af virksomme stoffer og intermediater heraf, skal sikre fuldstændig sporbarhed af de virksomme stoffer og intermediater heraf ved at føre optegnelser i overensstemmelse med artikel 13, stk. 3, i gennemførelsesforordning (EU) 2021/1280 om god distributionspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler.

Artikel 68

Kvalitetsstyring

1. Ompakning, ommærkning og opbevaring af virksomme stoffer og intermediater heraf skal udføres under passende kontrol af god fremstillingspraksis for at undgå forveksling af virksomme stoffers og intermediaters identitet og tab af deres renhed.

2. Ompakning skal foregå under passende omgivelsesbetingelser for at undgå kontaminering og krydskontaminering.

Artikel 69

Stabilitetsundersøgelser

Hver gang et virksomt stof eller et intermediat ompakkes i en anden type beholder end den, som fremstilleren oprindeligt anvendte til det virksomme stof eller intermediatet, skal der gennemføres stabilitetsundersøgelser for at begrunde de tildelte udløbsdatoer eller retestdatoer.

Artikel 70

Overførsel af information

Enheder, der er involveret i ompakning eller ommærkning skal:

a) overføre relevant information til deres kunder og kompetente myndigheder i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 19 i gennemførelsesforordning (EU) 2021/1280 om god distributionspraksis for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler

b) sikre overholdelse af artikel 47 for så vidt angår analysecertifikater.

KAPITEL XVIII

SÆRLIGE KRAV TIL VIRKSOMME STOFFER FREMSTILLET VED CELLEKULTUR ELLER FERMENTERING

Artikel 71

Generelt

1. Dette kapitel finder anvendelse på virksomme stoffer og intermediater heraf, der fremstilles ved cellekultur eller fermentering, som anvender naturlige eller rekombinante organismer.

2. Dette kapitel finder anvendelse fra det punkt, hvor et hætteglas hentes ud fra en cellebank med henblik på anvendelse i fremstillingen af et virksomt stof eller et intermediat heraf.

3. For så vidt angår virksomme stoffer eller intermediater fremstillet ved cellekultur eller fermentering, kan kontrol af mikrobiel belastning (*bioburden*), viral kontaminering og endotoksiner under fremstillingen samt monitorering af processen ved relevante trin være nødvendig afhængigt af kilde, forberedelsesmetode og den påtænkte anvendelse af det virksomme stof eller intermediatet heraf.

4. Der skal anvendes passende udstyr og kontroller af det omgivende miljø for at minimere risikoen for kontaminering. Acceptkriterierne for kvaliteten af det omgivende miljø og monitoreringshyppigheden skal afhænge af trinnet i produktionsprocessen og produktionsbetingelserne (åbne, lukkede eller indesluttede systemer).

5. I proceskontrollerne skal der tages højde for:

a) vedligeholdelse af working-cellebank, hvor det er relevant

b) korrekt podning og ekspansion af kulturen

c) kontrol af kritiske driftsparametre i løbet af fermenteringen eller cellekulturen

d) monitorering af cellevækstprocessen, levedygtighed (for de fleste cellekulturprocesser) og produktivitet, hvor det er relevant

e) høst- og oprensningsprocedurer, der fjerner celler, cellerester samt mediekomponenter og samtidig beskytter de virksomme stoffer og intermediater heraf mod kontaminering (navnlig af mikrobiologisk art) og mod tab af kvalitet

f) monitorering af den mikrobielle belastning (*bioburden*) og, hvis det er nødvendigt, endotoksinniveauer på relevante produktionstrin

g) betænkeligheder vedrørende viral sikkerhed som beskrevet i vejledning Q5A fra det internationale råd for harmonisering af tekniske krav til humanmedicinske lægemidler ([8]), hvor det er relevant.

6. Når det er relevant, skal fjernelse af mediekomponenter, værtscelleproteiner, andre procesrelaterede urenheder, produktrelaterede urenheder eller kontaminanter eftervises.

Artikel 72

Vedligeholdelse af cellebank og føring af fortegnelser

1. Kun autoriseret personale må have adgang til cellebanker.

2. Cellebanker skal vedligeholdes under opbevaringsbetingelser, der er udformet til at opretholde cellers levedygtighed og undgå kontaminering. Den internationale retningslinje ICH Q5A Guideline skal tages i betragtning.

3. Der skal føres fortegnelser over anvendelse af hætteglas fra cellebanker og opbevaringsbetingelser.

4. Når det er relevant skal cellebanker monitoreres med jævne mellemrum for at fastslå, om de er egnet til brug.

([8]) ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

Artikel 73

Cellekultur eller fermentering

1. Når der er behov for aseptisk tilsætning af cellesubstrater, medier, buffere eller gasser, skal der, når det er muligt, anvendes lukkede eller indesluttede systemer. Hvis podningen i den oprindelige beholder eller efterfølgende overførsler eller tilsætninger (medier eller buffere) udføres i åbne beholdere, skal der være indført kontroller og procedurer for at minimere risikoen for kontaminering.

2. Hvis kvaliteten af et virksomt stof kan blive påvirket af mikrobiel kontaminering, skal manipulation, hvor der benyttes åbne beholdere, udføres i et biosikkerhedskabinet eller et lignende kontrolleret miljø.

3. Personale skal være iført passende beskyttelsesbeklædning og træffe særlige forholdsregler, når de håndterer kulturer.

4. Kritiske driftsparametre (f.eks. temperatur, pH, rystehastigheder, tilsætning af gasser samt tryk) skal monitoreres for at sikre overholdelse af den fastlagte proces. Cellevækst, levedygtighed (for de fleste cellekulturprocesser) og, når det er relevant, produktivitet skal også monitoreres. Kritiske parametre vil variere fra én proces til en anden, og i forbindelse med klassisk fermentering vil det eventuelt ikke være nødvendigt at monitorere visse parametre (f.eks. cellers levedygtighed).

5. Udstyr til celledyrkning sksanit;al rengøres og steriliseres efter brug. Udstyr til fermentering skal rengøres og desinficeres eller saniteres afhængigt af, hvad der er relevant.

6. Vækstmedier skal steriliseres før brug, når det er relevant for at sikre kvaliteten af det virksomme stof.

7. Der skal være indført passende procedurer til at påvise kontaminering og til at afgøre, hvilke foranstaltninger der skal træffes. Disse procedurer skal omfatte instruktioner om, hvordan virkningen af kontaminering på et produkt påvises, hvordan udstyret dekontamineres, og hvordan det returneres til en tilstand, hvor det igen kan anvendes til efterfølgende batcher. Fremmede organismer, der er observeret under fermenteringsprocessen, skal, når det er relevant, identificeres, og om nødvendigt skal det vurderes, hvordan deres forekomst kan påvirke produktets kvalitet. Der skal tages højde for resultaterne af disse vurderinger ved disponering af det producerede materiale.

8. Der skal føres fortegnelser over kontamineringshændelser.

9. Brug af udstyr, der anvendes til flere produkter, skal være baseret på en risikovurdering, og der kan være behov for yderligere testning efter rengøring mellem produktkampagner, hvis det er relevant, for at forhindre risiko for krydskontaminering.

Artikel 74

Høst, isolering og oprensning

1. Høst, enten for at fjerne celler eller cellekomponenter eller for at indsamle cellekomponenter efter afbrydelsen, skal udføres i udstyr og områder, der er udformet til at minimere risikoen for kontaminering.

2. Høst- og oprensningsprocedurer til at fjerne eller deaktivere den producerende organisme, celleaffald eller mediekomponenter (samtidig med at nedbrydning, kontaminering og tab af kvalitet minimeres) skal være tilstrækkelige til at sikre ensartet kvalitet i det intermediat eller virksomme stof, der er genstand for recovery.

3. Alt udstyr skal rengøres på behørig vis og, når det er relevant, saniteres efter brug. Det er tilladt at køre flere batcher efter hinanden uden rengøring, såfremt kvaliteten af intermediatet eller det virksomme stof ikke kompromitteres.

4. Hvis der anvendes åbne systemer, skal oprensning udføres under omgivelsesbetingelser, der er egnede til at sikre produktkvaliteten.

5. Supplerende kontroller, som f.eks. anvendelse af særlige kromatografiresiner eller supplerende testning, kan være relevant, hvis udstyret skal anvendes til flere produkter. Indførsel af sådanne metoder skal underkastes en risikovurdering.

Artikel 75

Fjernelse af vira og inaktiveringstrin

1. De trin, hvor der foregår fjernelse af vira og inaktivering af vira skal udføres inden for de validerede parametre herfor.

2. Der skal træffes passende forholdsregler for at undgå potentiel virakontaminering fra fjernelses- eller inaktiveringstrinene Åbne processer skal udføres i områder, der er akskilt fra andre forarbejdningsaktiviteter, og som er udstyret med et separat ventilationsanlæg.

3. Samme udstyr må normalt ikke anvendes til forskellige oprensningstrin. I de tilfælde, hvor det samme udstyr bliver anvendt, skal udstyret rengøres på behørig vis og saniteres, før det anvendes igen.

4. Der skal træffes passende forholdsregler for at undgå eventuel carry-over af vira (f.eks. via udstyr eller omgivelserne) fra forrige trin.

KAPITEL XIX

SÆRLIGE KRAV TIL GASSER SOM VIRKSOMT STOF

Artikel 76

Gasser som virksomt stof

1. Produktion af gasser som virksomt stof ved en kontinuerlig proces (f.eks. luftseparation) skal monitoreres kontinuerligt for kvalitet. Resultaterne af denne monitorering skal opbevares på en måde, der gør det muligt at vurdere tendenser.

2. Overførsler og leverancer af kryogen og flydende gas samt påfyldning og mærkning af trykflasker og mobile kryobeholdere skal være i overensstemmelse med kravene i afsnit V.6.1 og V.6.2 i bilag III til gennemførelsesforordning (EU) 2025/2091 om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler.

KAPITEL XX

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 77

Ikrafttræden og anvendelse

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

Den finder anvendelse fra den 16. juli 2026.

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 17. oktober 2025.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

Udgangspunkt for fremstilling af virksomme stoffer

Det punkt, hvor et udgangsmateriale til et virksomt stof almindeligvis introduceres til fremstillingsprocessen, er angivet i tabellen.

Fremstillingstype	Fremstillingstrin for virksomme stoffer				
Kemisk fremstilling	Produktion af udgangsmaterialet til det virksomme stof	Introduktion af udgangsmaterialet til det virksomme stof til processen	Produktion af intermediat(er)	Isolering og oprensning	Fysisk forarbejdning og pakning
Virksomt stof ekstraheret af animalske kilder	Indsamling af organ, væske eller væv	Opskæring, blanding og/eller indledende forarbejdning	Introduktion af udgangsmaterialet til det virksomme stof til processen	Isolering og oprensning	Fysisk forarbejdning og pakning
Virksomt stof ekstraheret fra planter	Indsamling af planter	Opskæring og indledende ekstrahering(er)	Introduktion af udgangsmaterialet til det virksomme stof til processen	Isolering og oprensning	Fysisk forarbejdning og pakning
Urteekstrakter anvendt som virksomt stof	Indsamling af planter	Opskæring og indledende ekstrahering(er)		Yderligere ekstrahering	Fysisk forarbejdning og pakning
Virksomt stof bestående af findelte eller pulveriserede urter	Indsamling af planter og/eller dyrkning og høst	Opskæring/findeling			Fysisk forarbejdning og pakning
Bioteknologi: fermentering/ cellekultur	Etablering af mastercellebank og arbejdscellebank	Vedligeholdelse af arbejdscellebank	Cellekultur og/ eller fermentering	Isolering og oprensning	Fysisk forarbejdning og pakning
»klassisk« fermentering til produktion af et virksomt stof	Etablering af en cellebank	Vedligeholdelse af en cellebank	Tilførsel af celler til fermentering	Isolering og oprensning	Fysisk forarbejdning og pakning

De fremstillingstrin for virksomme stoffer, som denne forordning finder anvendelse på, er markeret med gråt.