Publicatieblad
van de Europese Unie

NL
L-serie

2025/2154

27.10.2025

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2025/2154 VAN DE COMMISSIE

van 17 oktober 2025

tot vaststelling van goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

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

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 moeten diergeneesmiddelen die worden vervaardigd in de Unie, met inbegrip van diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor uitvoer, alsook diergeneesmiddelen die worden ingevoerd in de Unie, worden vervaardigd overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging, en mogen zij als grondstoffen uitsluitend actieve werkzame stoffen bevatten die vervaardigd zijn overeenkomstig goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen.

(2) De Commissie moet goede praktijken vaststellen voor de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt (de "werkzame stoffen") die van toepassing zijn in de Unie. De goede praktijken voor de vervaardiging die van toepassing zijn in de Unie moeten steeds worden afgestemd op de relevante internationale normen.

(3) De naleving van de vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die van toepassing zijn in de Unie moet worden gewaarborgd door fabrikanten van werkzame stoffen ("fabrikanten"). Om te voorkomen dat de ontwikkeling van nieuwe concepten of nieuw technologieën aan enige beperkingen wordt onderworpen, mogen fabrikanten van werkzame stoffen alleen in staat worden gesteld om alternatieve benaderingen voor de in deze verordening vastgestelde benaderingen toe te passen indien zij kunnen aantonen dat de alternatieve benadering aan dezelfde doelstellingen kan voldoen, en de kwaliteit en de zuiverheid van de werkzame stoffen gewaarborgd zijn.

(4) De vervaardiging van steriele werkzame stoffen houdt specifieke risico's in die moeten worden aangepakt om de kwaliteit van dergelijke werkzame stoffen te waarborgen. Daartoe moeten de sterilisatie en de aseptische verwerking van steriele werkzame stoffen worden uitgevoerd overeenkomstig de vereisten in bijlage I bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 van de Commissie ([2]) inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

(5) De vervaardiging van werkzame stoffen van biologische oorsprong vertoont specifieke kenmerken die moeten worden aangepakt om de kwaliteit van dergelijke werkzame stoffen te waarborgen. Daartoe moeten de vereisten in bijlage II bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden toegepast indien relevant.

(6) De vervaardiging van werkzame stoffen van plantaardige oorsprong vertoont specifieke kenmerken die moeten worden aangepakt om de kwaliteit van dergelijke werkzame stoffen te waarborgen. Daartoe moeten de vereisten in bijlage III bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden toegepast indien relevant.

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

([2]) Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 van de Commissie van 17 oktober 2025 tot vaststelling van goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad (PB L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Werkzame stoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen met een parasietendodende werking voor de doelsoort bijen en werkzame stoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen met een ectoparasietendodende werking voor externe toediening worden vaak geproduceerd voor gebruik in andere soorten producten, en de hoeveelheid die nodig is voor de productie van diergeneesmiddelen is te klein om economisch levensvatbaar te zijn. Om de beschikbaarheid van diergeneesmiddelen met een parasietendodende werking voor bijen en diergeneesmiddelen met een ectoparasietendodende werking te waarborgen, mag deze verordening niet van toepassing zijn op de productie van die werkzame stoffen. Het productieproces ervan moet echter passend zijn om de kwaliteit en de zuiverheid van de werkzame stoffen te waarborgen. Daarnaast moeten de specificaties van de fabrikant van het diergeneesmiddel worden nageleefd.

(8) Wanneer er sprake is van een continu proces vanaf de keuze van de bron of het isoleren van de werkzame stof van een biologische bron tot de vervaardiging van het afgewerkte product, zoals bij diergeneesmiddelen die uit cellen bestaan of vaccins op basis van virussen of fagen, valt het gehele productieproces onder Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en bijgevolg mag deze verordening hierop niet van toepassing zijn.

(9) Wanneer er sprake is van een continu proces vanaf de vervaardiging van gassen als werkzame stof tot de vervaardiging van het afgewerkte product, valt het gehele productieproces onder Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen en bijgevolg mag deze verordening hierop niet van toepassing zijn.

(10) Fabrikanten moeten de identiteit, de integriteit, de traceerbaarheid en de consistente kwaliteit van de werkzame stoffen tijdens de productie waarborgen. Om dit doel te verwezenlijken moeten fabrikanten een uitgebreid kwaliteitsbeheersysteem toepassen.

(11) Via productkwaliteitsevaluaties moeten fabrikanten de consistentie van de bestaande processen en de geschiktheid van de huidige specificaties controleren, trends opsporen, en product- en procesverbeteringen in kaart brengen. In voorkomend geval moet het resultaat van dergelijke beoordelingen leiden het uitvoeren van corrigerende of preventieve maatregelen.

(12) Om te waarborgen dat de werkzame stoffen aan de vereiste kwaliteitsnormen voldoen en in overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen en met goede praktijken voor de vervaardiging, moeten fabrikanten regelmatig zelfinspecties uitvoeren.

(13) Om de kwaliteit van de werkzame stoffen te waarborgen, moeten fabrikanten over voldoende bekwame personeelsleden met duidelijke verantwoordelijkheden beschikken. Aan de personeelsleden moeten basisopleidingen en nascholing worden aangeboden die relevant zijn voor de toegewezen taken.

(14) Tijdens het productieproces moeten op elk moment passende hygiënenormen worden gehandhaafd.

(15) Om de kwaliteit van de werkzame stoffen te waarborgen, moeten fabrikanten over geschikte bedrijfsruimten en uitrusting beschikken voor de vervaardiging en controle van de werkzame stoffen, alsook over geschikte bedrijfsruimten voor de opslag van materialen en producten. Dergelijke bedrijfsruimten en uitrusting moeten naar behoren worden onderhouden. Kwalificatie en validatie van de bedrijfsruimten en uitrusting, met inbegrip van nutsvoorzieningen en systemen die bij de vervaardiging van de werkzame stoffen worden gebruikt, moeten als een basisvereiste van goede praktijken voor de vervaardiging worden vastgesteld.

(16) Om ervoor te zorgen dat het gebruik van computersystemen de risico's voor de kwaliteit van de werkzame stoffen niet vergroot, moeten bepaalde vereisten voor het gebruik van die systemen worden vastgesteld.

(17) Er moet een uitgebreid documentatiesysteem worden opgezet als belangrijk onderdeel van het kwaliteitsbeheersysteem. Via het documentatiesysteem moet erop worden toegezien dat passende instructies en specificaties worden vastgesteld, met inbegrip van relevante controles en monitoringprocedures, teneinde de kwaliteit van de werkzame stoffen te waarborgen. Bovendien moet het documentatiesysteem ervoor zorgen dat alle handelingen die direct of indirect van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van de werkzame stoffen, naar behoren worden geregistreerd en dat de integriteit van de gegevens wordt gehandhaafd gedurende de relevante bewaartermijn.

(18) Er moeten vereisten met betrekking tot de hantering van materialen en producten, de kwalificatie van de leveranciers, de preventie van kruisverontreiniging, en verpakkingshandelingen worden vastgesteld.

(19) Er moeten productie- en procesinterne controles worden uitgevoerd om de kwaliteit van de werkzame stoffen en tussenproducten daarvan te waarborgen.

(20) Er moeten procedures voor de controle van laboratoria worden ingevoerd om ervoor te zorgen dat materialen niet worden vrijgegeven voor gebruik en dat producten niet worden vrijgegeven voor levering voordat de kwaliteit ervan is gecontroleerd. Als zodanig moet de controle van laboratoria bemonstering, specificaties en tests omvatten, evenals organisatorische maatregelen, documentatie en procedures voor vrijgave.

(21) Correcte bemonstering is essentieel om de kwaliteit van de vervaardigde producten te waarborgen. Er moeten referentiemonsters worden bijgehouden als registratie van de partij van de werkzame stof en met het oog op beoordeling bij kwaliteitsonderzoeken.

(22) Om ervoor te zorgen dat kwaliteitsproblemen snel worden vastgesteld en aangepakt, moeten fabrikanten een systeem invoeren om vermoedelijke kwaliteitsgebreken en klachten over de kwaliteit te registreren en te onderzoeken. Daarnaast moeten procedures voor het omgaan met terugroepingen worden vastgesteld.

(23) Om ervoor te zorgen dat de uitbesteding van werkzaamheden in verband met de vervaardiging en controle van werkzame stoffen geen grotere risico's met zich meebrengt voor de kwaliteit van de werkzame stoffen, moeten bepaalde vereisten worden vastgesteld. Met name moet de uitbesteding schriftelijk worden vastgelegd en moeten de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk afgebakend zijn.

(24) De vervaardiging van bepaalde soorten werkzame stoffen vereist bijzondere aandacht. Er moeten aanvullende vereisten worden ingevoerd voor de vervaardiging van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan die zijn vervaardigd via celcultuur of fermentatie en voor de vervaardiging van gassen als werkzame stof. Het is derhalve nodig bepaalde aanpassingen vast te stellen voor de vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging, of waar nodig aanvullende vereisten vast te stellen voor deze producten.

(25) Hoewel de in deze verordening vastgestelde vereisten inzake goede praktijken voor de vervaardiging nog steeds in overeenstemming zijn met de toepasselijke vereisten uit hoofde van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]), moeten de bevoegde autoriteiten en de betrokken belanghebbenden voldoende tijd krijgen om zich vertrouwd te maken met de bepalingen in deze verordening. Dienovereenkomstig moet de toepassing ervan worden uitgesteld.

(26) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Onderwerp en toepassingsgebied

1. In deze verordening worden de vereisten vastgesteld voor goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt ("werkzame stoffen").

2. Deze verordening is alleen van toepassing op de vervaardiging van steriele werkzame stoffen tot het moment onmiddellijk voorafgaand aan de sterilisatie van de werkzame stoffen. De sterilisatie en de aseptische verwerking worden uitgevoerd overeenkomstig de vereisten in bijlage I bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

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

3. De vervaardiging van biologische werkzame stoffen moet in overeenstemming zijn met de aanvullende vereisten van bijlage II bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen, met uitzondering van de in lid 7 bedoelde werkzame stoffen.

4. De vervaardiging van werkzame stoffen afkomstig van kruiden moet in overeenstemming met de aanvullende vereisten in bijlage III bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

5. Deze verordening, met uitzondering van hoofdstuk XVII, is van toepassing op de vervaardiging van andere werkzame stoffen dan de in lid 7 van dit artikel genoemde stoffen.

6. Hoofdstuk XVII is van toepassing op entiteiten die betrokken zijn bij de herverpakking of heretikettering van andere werkzame stoffen dan de in lid 7 van dit artikel genoemde stoffen.

7. Deze verordening is niet van toepassing op de volgende werkzame stoffen:

a) werkzame stoffen die moeten worden gebruikt in diergeneesmiddelen met een parasietendodende werking voor de doelsoort bijen;

b) werkzame stoffen die moeten worden gebruikt in diergeneesmiddelen met een ectoparasietendodende werking voor uitwendige toepassing bij dieren;

c) biologische werkzame stoffen indien er sprake is van een continu proces vanaf de keuze van de bron of het isoleren van de werkzame stof van een biologische bron tot de vervaardiging van het afgewerkte product;

d) gassen wanneer er sprake is van continuproductie en het niet mogelijk is om het gas tussen de vervaardiging van de werkzame stof en de vervaardiging van het diergeneesmiddel tussentijds op te slaan.

8. Hoofdstuk VII is niet van toepassing op de productie van gassen als werkzame stof die wordt uitgevoerd met behulp van luchtscheiding.

9. De artikelen 48 en 49 zijn niet van toepassing op de productie van gassen als werkzame stof waarvoor de oorspronkelijke stabiliteitsonderzoeken zijn vervangen door bibliografische gegevens.

10. Artikel 50 is niet van toepassing op de productie van gassen als werkzame stof, tenzij anders aangegeven.

11. Door te voldoen aan de vereisten in deze verordening wordt aangetoond dat goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden nageleefd, de fabrikant van werkzame stoffen ("de fabrikant") kan echter alternatieve benaderingen voor de vereisten in deze verordening toepassen indien naar behoren wordt gemotiveerd dat met de alternatieve benadering dezelfde doelstellingen kunnen worden behaald en dat de kwaliteit en de zuiverheid van de werkzame stof gewaarborgd zijn.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

1) "ondertekening": de handeling waardoor de persoon die een bepaalde maatregel of evaluatie heeft uitgevoerd, zich legitimeert. Deze ondertekening kan bestaan uit de initialen, een volledige, handgeschreven handtekening, een persoonlijk zegel of een geavanceerde elektronische handtekening zoals gedefinieerd in artikel 3, punt 11, van Verordening (EU) nr. 910/2014 van het Europees Parlement en de Raad ([4]);

2) "kwaliteitsrisicobeheer": een systematisch proces voor de beoordeling, controle, communicatie en evaluatie van risico's voor de kwaliteit van de werkzame stof voor de hele levenscyclus van het product, dat zowel proactief als retroactief kan worden toegepast;

3) "tussenproduct": een materiaal dat is geproduceerd tijdens de fasen van verwerking van een werkzame stof die verdere moleculaire wijzigingen of zuivering ondergaat voordat het een werkzame stof wordt;

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

4) “kwalificatie”: proces waarbij wordt aangetoond dat entiteiten, bedrijfsruimten, uitrusting, nutsvoorzieningen, systemen of materialen geschikt zijn voor de beoogde taak en de verwachte resultaten kunnen leveren;

5) “procesinterne controles”: de controles die tijdens de productie worden uitgevoerd om het proces te monitoren en indien nodig bij te sturen om ervoor te zorgen dat het tussenproduct of de werkzame stof in overeenstemming is met de vereiste specificaties;

6) “validatie”: proces waarbij wordt aangetoond dat een methode of proces geschikt is voor het beoogde gebruik;

7) “partij”: een welbepaalde hoeveelheid materialen of product die hetzelfde proces (of dezelfde processen) ondergaat, zodat het geacht kan worden homogeen te zijn. In het geval van continuproductie komt een partij overeen met een welbepaald deel van de productie, dat wordt gekenmerkt door de beoogde homogeniteit ervan;

8) “grondstof”: basismaterialen, reagentia en oplosmiddelen die bestemd zijn voor gebruik bij de productie van tussenproducten of werkzame stoffen;

9) “ruimte”: een lokaal of gedeelte van een lokaal. Een specifieke groep lokalen in een gebouw die wordt gebruikt bij de vervaardiging van een of meer producten en die een gemeenschappelijke luchtbehandelingsinstallatie hebben, wordt als één ruimte beschouwd;

10) “kruisverontreiniging”: verontreiniging van een materiaal of product met een ander materiaal of product;

11) “quarantaine”: isolatie, fysiek of met behulp van andere doeltreffende middelen, van materialen, tussenproducten of werkzame stoffen in afwachting van een beslissing over de vrijgave of afkeuring daarvan;

12) “herverwerking”: introductie van een tussenproduct of werkzame stof, ook wanneer deze niet in overeenstemming zijn met de normen of specificaties, in het productieproces en herhalen van een kristallisatiefase of andere passende fasen van chemische of fysische manipulatie die deel uitmaken van het vastgestelde productieproces; met uitzondering van de voortzetting van een verwerkingsfase nadat uit een procesinterne controletest is gebleken dat de fase niet is afgerond;

13) “vervaardiging via een productiecampagne”: de vervaardiging van een opeenvolgende reeks partijen van hetzelfde product in een bepaald tijdsbestek, gevolgd door de strikte naleving van een aantal vooraf bepaalde controlemaatregelen voordat wordt overgestapt op een ander product. Bij vervaardiging via een productiecampagne kan dezelfde uitrusting worden gebruikt voor verschillende producten, mits passende controlemaatregelen worden toegepast;

14) “bulk”: elk product dat alle verwerkingsfasen heeft doorlopen tot, maar met uitzondering van, de eindverpakking;

15) “mengen”: proces waarbij materialen die aan dezelfde specificaties voldoen, worden samengevoegd om een homogeen tussenproduct of een homogene werkzame stof te produceren;

16) “primaire referentienorm”: stof waarvan op basis van een uitgebreide reeks analytische tests is aangetoond dat het zeer zuiver authentiek materiaal is dat is verkregen uit een officieel erkende bron, of bereid via onafhankelijke synthese, of verkregen uit zeer zuiver bestaand productiemateriaal, of bereid via verdere zuivering van bestaand productiemateriaal;

17) “secundaire referentienorm”: stof van een vastgestelde kwaliteit en zuiverheid, zoals blijkt uit een vergelijking met een primaire referentienorm, gebruikt als referentienorm voor routinematige laboratoriumanalyses;

18) “referentiemonster”: een monster van een partij materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van de werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt, dat wordt opgeslagen om te worden geanalyseerd indien dat tijdens de houdbaarheidstermijn van de betrokken partij nodig zou blijken;

19) “herbewerking”: op tussenproducten of werkzame stoffen die niet aan de normen of specificaties voldoen, een of meer verwerkingsstappen toepassen die verschillen van het vastgestelde productieproces om een tussenproduct of werkzame stof van aanvaardbare kwaliteit te verkrijgen;

20) “moederloog”: vloeistof die overblijft na kristallisatie- of isolatieprocessen;

21) “klassieke fermentatie”: processen waarbij gebruik wordt gemaakt van micro-organismen die aanwezig zijn in de natuur, of die worden bewerkt via conventionele methoden zoals bestraling of chemische mutagenese, om werkzame stoffen te produceren die als grondstoffen worden gebruikt.

Artikel 3

Startpunt voor de vervaardiging van werkzame stoffen

1. Het startpunt voor de vervaardiging van een werkzame stof wordt bepaald overeenkomstig de bijlage bij deze verordening. De redenen voor de toegepaste benadering worden gedocumenteerd.

2. Vanaf het punt dat overeenkomstig lid 1 wordt vastgesteld, zijn de in deze verordening vastgestelde vereisten van toepassing.

HOOFDSTUK II

KWALITEITSBEHEERSYSTEEM

Artikel 4

Invoering van een kwaliteitsbeheersysteem

1. Fabrikanten beschikken over een uitgebreid kwaliteitsbeheersysteem dat is ontworpen om de kwaliteit van werkzame stoffen te waarborgen.

2. De naleving van goede praktijken voor de vervaardiging en van de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen zijn, indien van toepassing, een essentieel onderdeel van het kwaliteitsbeheersysteem.

Artikel 5

Vereisten van het kwaliteitsbeheersysteem

1. Het ontwerp van het kwaliteitsbeheersysteem is gebaseerd op de volgende beginselen inzake risicobeheer:

a) de beoordeling van het risico voor de kwaliteit is gebaseerd op wetenschappelijke kennis en op ervaring met het proces, en zorgt er uiteindelijk voor dat de bescherming van de gebruiker en de veiligheid van de behandelde dieren wordt bewerkstelligd;

b) het niveau van de inspanning, formaliteit en documentatie van het proces voor het kwaliteitsrisicobeheer is in overeenstemming met het risiconiveau.

2. De fabrikant documenteert het kwaliteitsbeheersysteem en monitort de doeltreffendheid ervan.

3. In het kwaliteitsbeheersysteem wordt het volgende gespecificeerd:

a) de organisatiestructuur van de fabrikant;

b) procedures, processen, middelen en handelingen die nodig zijn om de kwaliteit en de zuiverheid van de werkzame stof te waarborgen;

c) de personen die bevoegd zijn om de werkzame stoffen en de tussenproducten ervan vrij te geven.

4. Het kwaliteitsbeheersysteem zorgt ervoor dat:

a) er een passend aantal personeelsleden met de noodzakelijke kwalificaties en passende opleiding beschikbaar is, en dat de verantwoordelijkheden, waaronder leidinggevende verantwoordelijkheden, duidelijk worden toegewezen;

b) er een kwaliteitseenheid aanwezig is, die onafhankelijk optreedt van de productie, en die zowel verantwoordelijkheden op het gebied van kwaliteitsborging als kwaliteitscontrole draagt;

c) de bedrijfsruimten en de uitrusting geschikt zijn voor het beoogde gebruik en op passende wijze worden onderhouden;

d) alle handelingen in verband met de kwaliteit worden geregistreerd op het moment dat zij worden uitgevoerd, en dat de persoon die de gegevens invoert aan de hand van de registers kan worden geïdentificeerd;

e) er een passend documentatiesysteem voorhanden is dat ervoor zorgt dat adequate specificaties worden vastgesteld voor de materialen die bij de vervaardiging van de werkzame stof en de tussenproducten ervan worden gebruikt, dat de procedures voor productie- en kwaliteitscontrole duidelijk zijn beschreven, en dat passende registers worden bijgehouden;

f) het productieproces systematisch wordt geëvalueerd om ervoor te zorgen dat met dat proces consistent een product van de vereiste kwaliteit kan worden geleverd in overeenstemming met de desbetreffende specificaties;

g) passende controles, met inbegrip van procesinterne controles en -validaties, worden uitgevoerd;

h) de resultaten van de product- en procesmonitoring in aanmerking worden genomen bij de vrijgave van partijen en bij het onderzoek naar afwijkingen;

i) kwaliteitsgebreken, afwijkingen en andere problemen of ongewone gebeurtenissen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van de werkzame stof worden vastgesteld, de oorzaken ervan worden onderzocht, en passende corrigerende en/of preventieve maatregelen worden genomen;

j) regelingen worden getroffen voor de prospectieve evaluatie en goedkeuring van geplande wijzigingen voordat zij worden doorgevoerd, rekening houdend met de toepasselijke wettelijke vereisten, alsook voor de evaluatie van doorgevoerde wijzigingen (wijzigingsbeheer);

k) er geen materialen worden vrijgegeven of gebruikt voordat de evaluatie door de kwaliteitseenheid op bevredigende wijze is afgerond, tenzij er in passende systemen is voorzien die een dergelijk gebruik mogelijk maken;

l) er is voorzien in procedures om het leidinggevend personeel tijdig in kennis te stellen van reglementaire inspecties, ernstige tekortkomingen op het gebied van goede praktijken voor de vervaardiging, productgebreken en aanverwante acties;

m) een procedure voor zelfinspectie en/of kwaliteitscontrole voorhanden is op basis waarvan de doeltreffendheid van het kwaliteitsbeheersysteem regelmatig wordt geëvalueerd.

Artikel 6

Verantwoordelijkheden van de kwaliteitseenheid

1. De kwaliteitseenheid is verantwoordelijk voor zowel de kwaliteitsborging als de kwaliteitscontrole.

2. De verantwoordelijkheden van de kwaliteitseenheid omvatten onder meer de volgende elementen:

a) vrijgave of afkeuring van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan;

b) vaststelling van een systeem voor het vrijgeven of afkeuren van grondstoffen, tussenproducten, verpakkings- en etiketteringsmaterialen;

c) toetsing van registers van productiepartijen en laboratoriumcontroles op kritieke procesparameters voordat de werkzame stof wordt vrijgegeven;

d) goedkeuring van:

   i) specificaties en voornaamste productie-instructies;

   ii) procedures die van invloed zijn op de kwaliteit van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan;

   iii) contractfabrikanten van tussenproducten en werkzame stoffen;

   iv) wijzigingen die mogelijk van invloed zijn op de kwaliteit van de werkzame stof of tussenproducten daarvan;

e) beoordeling en goedkeuring van alle passende kwaliteitsgerelateerde documenten;

f) waarborgen dat:

   i) kritieke afwijkingen worden onderzocht en verholpen;

   ii) zelfinspecties en/of interne audits worden uitgevoerd;

   iii) kwaliteitsgerelateerde klachten worden onderzocht en verholpen;

   iv) doeltreffende systemen worden gebruikt voor het onderhoud en de kalibratie van kritieke uitrusting;

v) materialen naar behoren worden getest en verslag wordt uitgebracht over de resultaten;

vi) er houdbaarheidsgegevens beschikbaar zijn om het opnieuw testen van werkzame stoffen of tussenproducten te ondersteunen, in voorkomend geval;

g) prestaties van productkwaliteitsevaluaties zoals bedoeld in artikel 8.

3. De verantwoordelijkheden van de kwaliteitseenheid worden gedocumenteerd en worden niet gedelegeerd.

Artikel 7

Verantwoordelijkheden van de productie-eenheid

De verantwoordelijkheden voor de productiehandelingen worden schriftelijk vastgelegd en omvatten ten minste de volgende elementen:

— opstelling, evaluatie, goedkeuring en verspreiding van de instructies voor de productie van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan in overeenstemming met de schriftelijke procedures;

— productie van werkzame stoffen en, in voorkomend geval, tussenproducten in overeenstemming met de vooraf goedgekeurde instructies;

— beoordeling van alle geregistreerde gegevens van productiepartijen, waarbij ervoor wordt gezorgd dat deze volledig en ondertekend zijn;

— verslaglegging en evaluatie van alle afwijkingen in de productie, onderzoek naar kritieke afwijkingen en registratie van de conclusies;

— reiniging en waar nodig desinfectie van de productieruimten;

— uitvoeren van kalibraties en bijhouden van registers van die kalibraties;

— onderhoud van de bedrijfsruimten en uitrusting, en bijhouden van registers van de onderhoudshandelingen;

— beoordeling en goedkeuring van de validatieprotocollen en verslagen;

— evaluatie van voorgestelde wijzigingen van producten, processen of uitrusting;

— zorgen voor de kwalificatie van nieuwe en gewijzigde faciliteiten en uitrusting.

Artikel 8

Productkwaliteitsevaluaties

1. Jaarlijks worden voor elke werkzame stof productkwaliteitsevaluaties uitgevoerd en gedocumenteerd, waarbij rekening wordt gehouden met eerdere beoordelingen, en deze omvatten ten minste een beoordeling van de volgende elementen:

a) kritieke procesinterne controles en testresultaten van kritieke werkzame stoffen;

b) alle partijen die niet voldoen aan de vastgestelde specificaties;

c) alle kritieke afwijkingen of gevallen van non-conformiteiten en het onderzoeken daarvan;

d) alle wijzigingen die zijn doorgevoerd in het productieproces of de analysemethoden;

e) de resultaten van het programma voor stabiliteitsmonitoring;

f) alle kwaliteitsgerelateerde terugzendingen, klachten en terugroepingen;

g) de geschiktheid van corrigerende maatregelen.

2. De resultaten van de productkwaliteitsevaluatie worden geëvalueerd, en er wordt beoordeeld of er corrigerende en/of preventieve maatregelen vereist zijn. De redenen voor corrigerende maatregelen worden gedocumenteerd en overeengekomen corrigerende maatregelen worden op tijdige en doeltreffende wijze voltooid.

Artikel 9

Zelfinspecties

1. Om de toepassing te monitoren van de regelingen met betrekking tot het personeel, de bedrijfsruimten, de uitrusting, de documentatie, de productie, de kwaliteitscontrole, het kwaliteitsbeheersysteem, de vrijgave van partijen en regelingen om met kwaliteitsgerelateerde klachten en terugroepingen om te gaan, worden regelmatig interne inspecties uitgevoerd.

2. Bij de zelfinspecties wordt de geschiktheid van de in lid 1 genoemde regelingen gecontroleerd, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de werkzame stoffen voldoen aan de vereiste kwaliteitsnormen en aan de goede praktijken voor de vervaardiging.

3. Zelfinspecties worden geregistreerd. De verslagen bevatten de bevindingen en, indien van toepassing, voorstellen voor corrigerende maatregelen. De acties die vervolgens worden ondernomen worden eveneens geregistreerd.

HOOFDSTUK III

PERSONEEL

Artikel 10

Algemene vereisten voor het personeel

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

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

Artikel 11

Opleiding

1. Alle personeelsleden krijgen basis- en voorgezette opleidingen die relevant zijn voor de hen toegewezen taken. Er worden opleidingen over het kwaliteitsbeheersysteem en over goede praktijken voor de vervaardiging aangeboden aan alle personeelsleden die wegens hun taken aanwezig moeten zijn in productieruimten en opslagruimten of in controlelaboratoria. Personeel dat in ruimten werkt waar verontreiniging een gevaar vormt, zoals schone ruimten of ruimten waar uiterst werkzame, toxische, infectieuze of sensibiliserende materialen worden gehanteerd, krijgt een specifieke opleiding. De opleiding omvat ook de in artikel 12 bedoelde hygiëneprogramma's.

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

Artikel 12

Hygiëne

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

2. Personen met een infectieziekte of met open wonden op de blootgestelde lichaamsoppervlakken worden niet ingezet bij handelingen waardoor de veiligheid of de kwaliteit van de werkzame stoffen in het gedrang zouden kunnen komen.

3. Iedere persoon die de productieruimten betreedt, moet beschermende kleding dragen die geschikt is voor de uit te voeren handelingen, en die indien nodig wordt omgewisseld. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. De kleding wordt zodanig gedragen dat het product tegen het risico op verontreiniging wordt beschermd.

4. Rechtstreeks contact tussen de operator en het blootgestelde product, alsook met enig deel van de uitrusting die in contact komt met de producten, wordt vermeden.

5. Eten, drinken, kauwen of roken, en de opslag van voedsel, drank en rookwaren zijn verboden in de productieruimten en opslagruimten.

HOOFDSTUK IV

BEDRIJFSRUIMTEN

Artikel 13

Algemene vereisten voor bedrijfsruimten

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

2. De verplaatsingen van materialen en personeelsleden in de bedrijfsruimten zijn zodanig georganiseerd dat verwisseling of verontreiniging wordt voorkomen.

3. Er is voorzien in welbepaalde ruimten of controlesystemen voor de volgende acties:

a) ontvangst, identificatie, bemonstering en quarantaine van binnenkomende materialen, in afwachting van de vrijgave of afkeuring ervan;

b) productiehandelingen;

c) laboratoriumhandelingen;

d) verpakkings- en etiketteringshandelingen;

e) quarantaine vóór vrijgave of afkeuring van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan;

f) bemonstering van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan;

g) opslag van vrijgegeven materialen;

h) het vasthouden van afgekeurde materialen voordat deze een verdere bestemming krijgen (bv. terugzending, herverwerking of vernietiging).

4. Er wordt voorzien in passende was- en toiletvoorzieningen voor personeelsleden. De wasvoorzieningen worden schoon gehouden en uitgerust met warm en koud water naar gelang het geval, zeep of wasmiddelen, en luchtdrogers of handdoeken voor eenmalig gebruik. De was- en toiletvoorzieningen zijn gescheiden van de productieruimten.

5. Er wordt gezorgd voor passende voorzieningen om te douchen of zich om te kleden, waar nodig.

6. Laboratoriumruimten en -handelingen zijn doorgaans gescheiden van de productieruimten.

7. In afwijking van lid 6 kunnen laboratoriumruimten in productieruimten gevestigd zijn mits aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de handelingen van de productieprocessen hebben geen nadelige effecten op de nauwkeurigheid van de laboratoriummetingen;

b) het laboratorium en de erin uitgevoerde handelingen hebben geen nadelige effecten op het productieproces of de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan.

8. Alle nutsvoorzieningen die van invloed zijn op de productkwaliteit worden gekwalificeerd en gemonitord (bv. stoom, gassen, perslucht, verwarming, ventilatie en airconditioning). Er worden maatregelen genomen wanneer de grenzen voor deze nutsvoorzieningen worden overschreden. Er zijn schema's voor deze nutsvoorzieningen voorhanden.

9. Er wordt voorzien in passende ventilatie-, luchtfilterings- en afzuigsystemen, waar nodig. Die systemen zijn zodanig ontworpen en aangelegd dat het risico op verontreiniging of kruisverontreiniging tot een minimum wordt beperkt, en zij omvatten uitrusting om de luchtdruk te regelen, micro-organismen te beteugelen, in voorkomend geval, en om stof, het vochtgehalte en de temperatuur onder controle te houden, afhankelijk van het stadium van de vervaardiging. Er wordt in het bijzonder op toegezien dat de risico's op verontreiniging en kruisverontreiniging tot een minimum worden beperkt in ruimten waar werkzame stoffen zijn blootgesteld aan de omgeving.

10. Indien lucht wordt gehercirculeerd naar productieruimten, worden passende maatregelen genomen om de risico's op verontreiniging en kruisverontreiniging te beheersen.

11. Vaste leidingsystemen worden naar behoren in kaart gebracht door afzonderlijke lijnen in kaar te brengen en aan de hand van documentatie, computergestuurde controlesystemen, of alternatieve methoden.

12. Afvoeren zijn voldoende groot en zijn voorzien van een luchtonderbreking (air break) of een geschikt apparaat om terugstroming te voorkomen, indien nodig.

13. Er wordt voorzien in passende verlichting in alle ruimten om reiniging, onderhoud en een goed functioneren te faciliteren.

14. Afvalwater, vuilnis en ander afval in en van gebouwen en de onmiddellijke omgeving worden op een veilige, tijdige en hygiënische manier verwijderd. Containers of leidingen voor afvalmateriaal zijn duidelijk geëtiketteerd.

15. Voor elke vervaardigingslocatie wordt een basisdossier locatie opgesteld, waarin een algemene beschrijving wordt gegeven van de bedrijfsruimten, van de handelingen die op de vervaardigingslocatie worden uitgevoerd en van het toegepaste kwaliteitssysteem. Voor het basisdossier locatie wordt het model in bijlage VI bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen gebruikt.

Artikel 14

Water

1. Water dat wordt gebruikt bij het productieproces van werkzame stoffen is geschikt voor het beoogde gebruik ervan.

2. Het water dat wordt gebruikt bij de vervaardiging van werkzame stoffen heeft ten minste de kwaliteit van drinkwater, tenzij anderszins gemotiveerd.

3. Wanneer de kwaliteit van drinkwater niet toereikend is om de kwaliteit van de werkzame stoffen te waarborgen en strengere specificaties voor de waterkwaliteit noodzakelijk zijn, worden passende specificaties vastgesteld voor fysische, chemische en microbiologische kenmerken, ongewenste organismen en endotoxinen.

4. Wanneer water dat bij de vervaardiging van werkzame stoffen door de fabrikant wordt verwerkt om een vastgestelde kwaliteit te verkrijgen, wordt het proces dat op het water wordt toegepast gevalideerd en gemonitord, en worden actiegrenswaarden vastgesteld om de kwaliteit van het water te waarborgen.

5. Water dat wordt gebruikt in de laatste fasen van isolering en zuivering bij de productie van niet-steriele werkzame stoffen die bestemd zijn voor de productie van een steriel diergeneesmiddel, wordt gemonitord en gecontroleerd op het totale aantal micro-organismen, en op ongewenste organismen en endotoxinen.

Artikel 15

Afsluiting

1. Tenzij gevalideerde deactiverings- en reinigingsprocedures worden vastgesteld en gehandhaafd, worden bij werkzaamheden met infectieuze materialen of materialen met een sterke farmacologische werkzaamheid of hoge toxiciteit, speciaal daarvoor bestemde productieruimten gebruikt.

2. Er worden passende maatregelen vastgesteld en ingevoerd om kruisverontreiniging te voorkomen, onder meer bij verplaatsingen van personeelsleden of materialen van de ene ruimte naar een andere.

3. Productiehandelingen (waaronder wegen, malen of verpakken) met zeer toxische niet-farmaceutische materialen, zoals biociden en gewasbeschermingsmiddelen, mogen niet plaatsvinden in bedrijfsruimten die worden gebruikt voor de productie van werkzame stoffen.

4. De hantering en opslag van zeer toxische niet-farmaceutische materialen wordt gescheiden van werkzame stoffen.

5. Er wordt een uitgebreid en doeltreffend kwaliteitssysteem toegepast met passende kwaliteitscontroles en kwaliteitsrisicobeheer om te bepalen of en in welke mate het nodig is dat productieruimten worden gebruikt voor de productie van meerdere werkzame stoffen en om het risico op verontreiniging te beperken.

Artikel 16

Ontsmetting en onderhoud

1. Er worden schriftelijke procedures opgesteld waarin de verantwoordelijkheid voor ontsmetting wordt toegewezen, en waarin de reinigingsschema's, -methoden, -uitrusting, en de materialen worden beschreven die moeten worden gebruikt bij het reinigen van gebouwen en bedrijfsruimten.

2. Er worden schriftelijke procedures opgesteld voor het gebruik van geschikte rodenticiden, insecticiden, fungiciden, fumigatie-, reinigings- en ontsmettingsmiddelen om verontreiniging van uitrusting, grondstoffen, verpakkingen of etiketteringsmaterialen, werkzame stoffen of tussenproducten daarvan te voorkomen.

HOOFDSTUK V

UITRUSTING

Artikel 17

Ontwerp en bouw

1. Uitrusting voor vervaardigingshandelingen bij werkzame stoffen of tussenproducten daarvan moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

a) zij heeft een passend ontwerp en een adequate grootte, bevindt zich op een geschikte plaats en is gekwalificeerd voor het beoogde gebruik ervan;

b) zij wordt, waar nodig, gereinigd en ontsmet, en zij wordt onderhouden;

c) zij is zodanig gebouwd dat de kwaliteit van de producten niet sterker wordt gewijzigd door de contactoppervlakken dan in de specificaties voor de werkzame stof is vastgesteld;

d) zij wordt gebruikt binnen het gekwalificeerde operationele bereik ervan.

2. Belangrijke uitrusting en permanent geïnstalleerde productielijnen die worden gebruikt tijdens de productie van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan worden op passende wijze gemarkeerd.

3. Stoffen die vereist zijn voor het functioneren van uitrusting die bij vervaardigingshandelingen wordt gebruikt, zoals smeermiddelen, verwarmingsvloeistoffen of koelmiddelen, mogen niet in contact komen met de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan. Afwijkingen van deze vereiste worden beoordeeld om na te gaan of dit geen schadelijke effecten heeft op de doeltreffendheid van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan. Waar mogelijk worden smeermiddelen en olie van levensmiddelenkwaliteit gebruikt wanneer de uitrusting die bij vervaardigingshandelingen wordt gebruikt in werking is.

4. Er wordt indien nodig gebruik gemaakt van gesloten of afgesloten uitrusting. Wanneer gebruik wordt gemaakt van open uitrusting, worden passende voorzorgsmaatregelen genomen om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken.

5. De fabrikant zorgt ervoor dat actuele tekeningen worden bewaard van de uitrusting die tijdens vervaardigingshandelingen wordt gebruikt, en voor kritieke installaties, zoals instrumenten en nutsvoorzieningen.

Artikel 18

Onderhoud en reiniging

1. Fabrikanten stellen het volgende vast:

a) schema's en procedures, waaronder de toewijzing van verantwoordelijkheden, voor het onderhoud van de uitrusting die bij vervaardigingshandelingen wordt gebruikt;

b) schriftelijke procedures voor het reinigen van uitrusting en de daaropvolgende vrijgave voor gebruik bij de vervaardiging van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan.

2. De reinigingsprocedures zijn voldoende gedetailleerd om de reiniging van elk soort uitrusting op reproduceerbare en doeltreffende wijze mogelijk te maken, en omvat de beschrijving van het volgende:

a) toewijzing van verantwoordelijkheden voor het reinigen van uitrusting;

b) reinigingsschema's, waaronder in voorkomend geval ontsmettingsschema's;

c) de methoden en materialen, waaronder de verdunning van reinigingsmiddelen die moet worden gebruikt om uitrusting te reinigen;

d) in voorkomend geval instructies voor het uit elkaar halen en weer in elkaar zetten van alle uitrusting om een juiste reiniging ervan te waarborgen;

e) instructies voor de verwijdering of uitwissing van de identificatie van de vorige partij;

f) instructies om schone uitrusting vóór gebruik te beschermen tegen verontreiniging;

g) inspectie van de uitrusting op reinheid onmiddellijk voor gebruik, indien mogelijk;

h) in voorkomend geval, de maximale termijn die mag verstrijken tussen het voltooien van de verwerking en het reinigen van de uitrusting.

3. Uitrusting en gereedschappen worden gereinigd, opgeborgen, en indien nodig ontsmet of gesteriliseerd om te voorkomen dat er verontreiniging optreedt, of dat er een materiaal wordt overgedragen dat de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan zodanig zou wijzigen dat deze buiten de vastgestelde specificaties voor de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan zouden vallen.

4. Wanneer uitrusting is bestemd voor continuproductie of vervaardiging via een productiecampagne van opeenvolgende partijen van dezelfde werkzame stof of een tussenproduct daarvan, wordt de uitrusting met passende tussenpozen gereinigd om aangroei en overdracht van contaminanten te voorkomen.

5. Uitrusting die niet is toegewezen voor continuproductie of de vervaardiging via een productiecampagne van opeenvolgende partijen van dezelfde werkzame stof of tussenproduct daarvan, wordt gereinigd tussen de productie van verschillende materialen om kruisverontreiniging te voorkomen.

6. De aanvaardingscriteria voor residuen en de keuze voor de reinigingsprocedures en de reinigingsmiddelen worden bepaald, en de redenen voor die keuzes worden gedocumenteerd.

7. Uitrusting wordt gemarkeerd met betrekking tot de inhoud en de reinheidsstatus ervan.

Artikel 19

Kalibratie

1. Fabrikanten zorgen ervoor dat aan de volgende vereisten wordt voldaan:

a) controle-, weeg-, meet-, monitoring- en testuitrusting die van essentieel belang is voor de waarborging van de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan, moet overeenkomstig schriftelijke procedures en volgens een vast schema worden gekalibreerd;

b) kalibraties van de uitrusting worden uitgevoerd aan de hand van normen die de traceerbaarheid naar gecertificeerde normen waarborgen, indien beschikbaar;

c) er worden registers bijgehouden van de in punt b) genoemde kalibraties;

d) de kalibratiestatus van de uitrusting die van kritiek belang is voor de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan is bekend en kan worden geverifieerd;

e) instrumenten die niet aan de kalibratiecriteria voldoen, worden niet gebruikt.

2. Afwijkingen van gecertificeerde kalibratienormen bij kritieke uitrusting worden onderzocht om het potentiële effect te bepalen op de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten die sinds de laatste geslaagde kalibratie met behulp van de betrokken uitrusting zijn vervaardigd.

Artikel 20

Computersystemen

1. Computersystemen die verband houden met goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen worden gevalideerd, rekening houdend met de diversiteit, complexiteit en het kritieke karakter van het computersysteem.

2. Aan de hand van een passende kwalificatie van de installatie en operationele kwalificatie moet worden aangetoond dat de computerhardware en -software geschikt is voor uitvoering van de toegewezen taken.

3. Voor in de handel verkrijgbare software die is gekwalificeerd, is niet dezelfde grondigheid van tests vereist als voor niet in de handel verkrijgbare software. Wanneer een bestaand computersysteem op het moment van de installatie niet is gevalideerd, wordt een retrospectieve validatie uitgevoerd indien passende documentatie voorhanden is.

4. Computersystemen zijn voorzien van controles om ongeoorloofde toegang, wijziging van gegevens en weglatingen in gegevens te voorkomen. Alle wijzigingen van de gegevens worden geregistreerd en beoordeeld tijdens het auditspoor.

5. Er zijn schriftelijke procedures beschikbaar voor de exploitatie en het onderhoud van de computersystemen.

6. Wanneer kritieke gegevens handmatig worden ingevoerd, wordt een aanvullende controle van de nauwkeurigheid van de ingevoerde gegevens uitgevoerd door een tweede operator of door het systeem zelf.

7. Incidenten in verband met computersystemen die invloed kunnen hebben op de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan, of op de betrouwbaarheid van de registers of de testresultaten, worden geregistreerd en onderzocht.

8. Wijzigingen aan het computersysteem worden uitgevoerd volgens een procedure voor wijzigingsbeheer en worden, indien nodig, formeel goedgekeurd, gedocumenteerd en getest. Er worden registers bijgehouden van alle wijzigingen van het computersysteem, met inbegrip van wijzigingen en verbeteringen die worden doorgevoerd voor de hardware, software en alle andere kritieke onderdelen van het systeem. Die registers tonen aan dat het computersysteem in een gevalideerde toestand wordt gehouden.

9. Er wordt voorzien in een back-upsysteem om het uitvallen of storingen van het computersysteem die leiden tot het permanente verlies van registers, te voorkomen.

10. Voor alle computersystemen wordt gegevensbescherming gewaarborgd.

11. Gegevens kunnen behalve via computersystemen ook via andere middelen worden geregistreerd.

HOOFDSTUK VI

DOCUMENTATIE

Artikel 21

Documentatiesysteem

1. Er wordt een documentatiesysteem opgezet en bijgehouden waarmee de doelstellingen van het kwaliteitsbeheersysteem kunnen worden verwezenlijkt.

2. Het documentatiesysteem bevat de volledige instructies en specificaties in verband met de vervaardiging van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan, evenals alle andere documentatie die relevant is voor het kwaliteitsbeheersysteem, en zorgt ervoor dat registers worden bijgehouden van de handelingen die direct of indirect van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan. In het documentatiesysteem wordt de bewaartermijn voor elk van de documenten of registers gespecificeerd.

3. Alle registers in verband met de productie, controle en distributie worden ten minste één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij bewaard.

4. In afwijking van lid 3 worden registers voor werkzame stoffen met data voor opnieuw testen bewaard tot ten minste drie jaar nadat de partij volledig is gedistribueerd.

5. De inhoud van de documenten is ondubbelzinnig en wordt actueel gehouden.

6. De documentatie kan in verschillende vormen worden bewaard en de in dit hoofdstuk uiteengezette vereisten zijn van toepassing ongeacht de vorm ervan. Wanneer gebruik wordt gemaakt van elektronische systemen, fotografische media, video-opnames of andere gegevensverwerkingssystemen, worden de betrokken systemen eerst gevalideerd om ervoor te zorgen dat die systemen geschikt zijn om de gegevens gedurende de vereiste opslagperiode naar behoren op te slaan.

7. Een geschikte uitrusting voor opzoeken en een methode voor het maken van afdrukken zijn onmiddellijk beschikbaar indien reductietechnieken zoals microfilms of elektronische registers worden gebruikt om specificaties, instructies, procedures of registers te bewaren.

8. Gedurende de bewaartermijn zijn de documenten en de registers onmiddellijk beschikbaar in de vestiging waar de in die documenten en registers beschreven handelingen hebben plaatsgevonden.

9. Elektronische handtekeningen op de documenten en in de registers zijn gewaarmerkt en beveiligd.

Artikel 22

Specificaties

1. Er worden specificaties vastgesteld en beschreven voor:

a) grondstoffen;

b) tussenproducten;

c) werkzame stoffen;

d) etiketterings- en verpakkingsmaterialen.

2. Er worden specificaties vastgesteld en beschreven voor alle andere materialen die tijdens de productie van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan worden gebruikt en die kritieke effecten kunnen hebben op de kwaliteit van de werkzame stoffen en tussenproducten daarvan.

3. Er worden aanvaardingscriteria voor procesinterne controles vastgesteld en gedocumenteerd.

Artikel 23

Registers voor reiniging, onderhoud en gebruik van uitrusting

1. Er worden registers bijgehouden van het gebruik, de reiniging, de ontsmetting en sterilisatie en het onderhoud van belangrijke uitrusting. Deze registers bevatten:

a) de datum en in voorkomend geval het tijdstip;

b) het product en het partijnummer van elke partij die in de uitrusting is verwerkt;

c) de persoon die de reiniging en het onderhoud heeft uitgevoerd.

2. Er zijn geen afzonderlijke registers van de uitrusting vereist voor uitrusting die speciaal is bestemd voor de vervaardiging van slechts één werkzame stof of tussenproduct daarvan, mits partijen elkaar in traceerbare volgorde opvolgen.

3. Registers van het gebruik, de reiniging, de ontsmetting en sterilisatie en het onderhoud van belangrijke uitrusting kunnen als onderdeel van de geregistreerde gegevens van de partij of afzonderlijk worden bijgehouden.

Artikel 24

Registers voor grondstoffen, tussenproducten en etiketterings- en verpakkingsmaterialen van werkzame stoffen

1. Er worden passende registers bijgehouden zodat de volledige geschiedenis van een partij kan worden getraceerd.

2. Van alle leveringen van materialen die bij de vervaardiging worden gebruikt, zoals grondstoffen, tussenproducten en etiketterings- en verpakkingsmaterialen, worden registers bijgehouden van de ontvangst en de verwerking van partijen. Deze registers bevatten:

a) de naam van de fabrikant van het geleverde materiaal;

b) de identiteit en de hoeveelheid van elke levering van elke partij grondstoffen, tussenproducten of etiketterings- en verpakkingsmaterialen voor werkzame stoffen;

c) de naam van de leverancier;

d) het identificatienummer van de leverancier;

e) het identificatienummer dat wordt toegekend bij ontvangst en de datum van ontvangst;

f) de resultaten van eventuele tests of onderzoeken die zijn uitgevoerd en de conclusies daarvan;

g) registers waarin het gebruik van materialen wordt getraceerd;

h) documentatie van het onderzoek en de evaluatie van de etiketterings- en verpakkingsmaterialen voor werkzame stoffen om na te gaan of deze in overeenstemming zijn met de vastgestelde specificaties;

i) de uiteindelijke beslissing met betrekking tot afgekeurde grondstoffen, tussenproducten of etiketterings- en verpakkingsmaterialen van werkzame stoffen.

3. Er worden basisetiketten aangehouden voor vergelijking met uitgegeven etiketten.

Artikel 25

Basisinstructies voor de productie

1. Er worden basisinstructies voor de productie van elke werkzame stof en het tussenproduct daarvan opgesteld, gedateerd en ondertekend door één persoon, en deze worden onafhankelijk daarvan gecontroleerd, gedateerd en ondertekend door een persoon binnen de kwaliteitseenheid.

2. De in lid 1 bedoelde basisinstructies voor de productie omvatten:

a) de benaming van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan dat wordt vervaardigd, en een referentiecode om het document te identificeren, indien van toepassing;

b) een volledige lijst van grondstoffen en tussenproducten, aangeduid door benamingen en codes die voldoende specifiek zijn om eventuele speciale kwaliteitskenmerken te vast te stellen;

c) een accurate verklaring van de hoeveelheid of de verhouding van elke te gebruiken grondstof of tussenproduct, met inbegrip van de meeteenheid. Wanneer de hoeveelheid niet vastligt, wordt de berekening voor elke partijgrootte of het productietempo daarin opgenomen. Wijzigingen van de hoeveelheden van de gebruikte grondstoffen of tussenproducten worden opgenomen wanneer zij gemotiveerd zijn;

d) de productielocatie en de belangrijkste te gebruiken productie-uitrusting;

e) gedetailleerde productie-instructies, waaronder:

— te volgen sequenties,

— het bereik van de te gebruiken procesparameters,

— instructies voor de bemonstering en procesinterne controles met de bijbehorende aanvaardingscriteria, indien van toepassing,

— termijnen voor de voltooiing van afzonderlijke verwerkingsstappen en van het gehele proces, indien van toepassing,

— verwachte opbrengstniveaus in passende fasen van de verwerking of op passende momenten,

— in voorkomend geval, speciale notaties die moeten worden gevolgd of speciale voorzorgen die moeten worden genomen, of kruisverwijzingen daarnaar,

— de instructies voor de opslag van de werkzame sof of het tussenproduct daarvan om de geschiktheid voor gebruik ervan te waarborgen, met inbegrip van de etiketterings- en verpakkingsmaterialen en speciale opslagomstandigheden met termijnen, indien van toepassing.

Artikel 26

Registers voor productie en controle van partijen

1. Voor elke werkzame stof en tussenproducten daarvan worden registers voor de productie van partijen opgesteld. Die registers voor de productie van partijen:

a) bevatten voor elke partij de volledige informatie zoals bedoeld in lid 2;

b) worden gecontroleerd voordat de registers worden uitgegeven om te waarborgen dat het om de juiste versie gaat en het een leesbare nauwkeurige weergave van de passende basisproductie-instructie vormt;

c) bevatten een verwijzing naar de gebruikte basisproductie-instructies, indien dat register voor de productie van partijen is opgesteld op basis van een afzonderlijk deel van de basisproductie-instructie;

d) krijgen een uniek partij- of identificatienummer toegekend, en worden gedateerd en ondertekend bij uitgifte. Bij continuproductie dient de productiecode in combinatie met de datum en het tijdstip als unieke identificatiecode tot het definitieve nummer wordt toegekend.

2. Registers voor productie en controle van partijen omvatten:

a) de data en, indien nodig, de tijdstippen van de productie en de controle;

b) de identificatie van de belangrijkste gebruikte uitrusting (bv. reactoren, droogmachines, maalmachines);

c) specifieke identificatie van elke partij, waaronder gewichten, maten en partijnummers van grondstoffen, tussenproducten, of eventuele bewerkte materialen die tijdens de vervaardiging zijn gebruikt;

d) resultaten die zijn geregistreerd voor kritieke procesparameters;

e) uitgevoerde bemonsteringen;

f) de handtekening van de personen die elke kritieke stap van de activiteit uitvoeren en hierop rechtstreeks toezicht of controle houden;

g) resultaten van procesinterne controles en laboratoriumtests;

h) opbrengst in passende fasen of op passende tijdstippen;

i) beschrijving van de verpakking en de etikettering van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan;

j) het representatieve etiket van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan, indien het in de handel is gebracht;

k) elke afwijking van de procedures en de instructies of elk ongebruikelijk voorval dat van invloed kan zijn op het vervaardigen of testen van de werkzame stof, de evaluatie ervan, het uitgevoerde onderzoek (indien van toepassing) of de verwijzing naar dat onderzoek indien dit afzonderlijk is opgeslagen;

l) resultaten van de vrijgavetests.

3. Er worden schriftelijke procedures vastgesteld en gevolgd voor het onderzoeken van kritieke afwijkingen van de procedures en instructies of ongebruikelijke voorvallen die van invloed kunnen zijn op het vervaardigen of testen van de werkzame stof of het niet-voldoen van een partij of werkzame stof of tussenproduct daarvan aan de specificaties. Het onderzoek wordt uitgebreid naar andere partijen die mogelijk verband houden met die afwijking of het niet-voldoen aan de specificaties.

Artikel 27

Registers van laboratoriumcontroles

1. Er worden registers van laboratoriumcontroles opgesteld voor elke werkzame stof. Die registers van laboratoriumcontroles omvatten de volledige gegevens van alle tests die zijn uitgevoerd om de naleving van de vastgestelde specificaties en normen te waarborgen, met inbegrip van onderzoeken en analyses en met name de volgende aspecten:

a) een beschrijving van de monsters die zijn ontvangen voor tests, met inbegrip van de benaming of de bron van het materiaal, het partijnummer of een andere onderscheidende code, de datum van bemonstering en, indien van toepassing, de hoeveelheid monster en de datum dat het monster is ontvangen voor tests;

b) een beschrijving van of een verwijzing naar elke gebruikte testmethode;

c) een vermelding van het gewicht of de maat van het monster dat voor elke test werd gebruikt, zoals beschreven in de methode; gegevens over een kruisverwijzing naar het opstellen en testen van referentienormen, reagentia en standaardoplossingen;

d) een volledig register van alle onbewerkte gegevens die bij elke test zijn gegenereerd, samen met grafieken, diagrammen en spectra van laboratoriuminstrumenten, die naar behoren zijn gemarkeerd om te tonen hoe het specifieke materiaal en de geteste partij eruitzien;

e) een register van alle berekeningen die zijn uitgevoerd in verband met de test, zoals de meeteenheden, omrekeningsfactoren, en equivalentiefactoren;

f) een verklaring van de testresultaten en de wijze waarop zij zich verhouden tot de vastgestelde aanvaardingscriteria;

g) de handtekening van de persoon die elke test heeft uitgevoerd en van de data waarop de tests zijn uitgevoerd;

h) de datum en de handtekening van een tweede persoon waaruit blijkt dat de oorspronkelijke registers zijn gecontroleerd op de juistheid en de volledigheid ervan, en op de naleving van de vastgestelde normen.

2. De registers van laboratoriumcontroles bevatten ook volledige geregistreerde gegevens over:

a) alle wijzigingen van een gevestigde analysemethode;

b) periodieke kalibratie van laboratoriuminstrumenten, uitrusting, meters en registratietoestellen;

c) alle stabiliteitstests die zijn uitgevoerd op werkzame stoffen;

d) onderzoeken van gevallen die buiten de specificaties vallen.

Artikel 28

Beoordeling van registers voor de productie van partijen en laboratoriumcontroleregisters

1. Er worden schriftelijke procedures vastgesteld en gevolgd voor het beoordelen en goedkeuren van registers voor de productie van partijen zoals bedoeld in artikel 26 en van laboratoriumcontroleregisters zoals bedoeld in artikel 27, om de overeenstemming van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan met de vastgestelde specificaties te waarborgen voordat een partij wordt vrijgegeven.

2. Productie- en laboratoriumcontroleregisters van niet-kritieke processtappen kunnen worden beoordeeld door gekwalificeerd productiepersoneel of personeel van andere eenheden volgens de door de kwaliteitseenheid goedgekeurde procedures.

3. Alle verslagen over afwijkingen, onderzoeken en gevallen die buiten de specificaties vallen, worden geëvalueerd in het kader van de evaluatie van de geregistreerde gegevens van de partij, voordat de partij wordt vrijgegeven.

4. De kwaliteitseenheid kan de verantwoordelijkheid en de bevoegdheid voor de vrijgave van tussenproducten delegeren aan de productie-eenheid, behalve voor de tussenproducten die buiten de controle van de fabrikant zijn verzonden.

HOOFDSTUK VII

MATERIAALBEHEER

Artikel 29

Hantering van materialen

1. De hantering van materialen, met inbegrip van aspecten die verband houden met de ontvangst, identificatie, quarantaine, opslag, hantering, bemonstering, het testen, en de goedkeuring of afkeuring, vindt plaats in overeenstemming met de schriftelijke procedures of instructies en worden zo nodig geregistreerd.

2. Leveranciers van materialen die worden gebruikt bij de vervaardiging van de werkzame stof worden goedgekeurd door de kwaliteitseenheid nadat de geschiktheid ervan is gecontroleerd. In het geval van kritieke materialen is kwalificatie van de leveranciers vereist. Het niveau van toezicht staat in verhouding tot de risico's die de afzonderlijke materialen opleveren.

3. Alle materialen worden aangekocht in overeenstemming met de relevante specificatie.

4. Wanneer de leverancier van een kritiek materiaal niet de fabrikant is van dat materiaal, zijn de naam en het adres van die fabrikant bekend bij de fabrikant van het tussenproduct of de werkzame stof.

5. Wijzigingen van de voorzieningsbron van kritieke grondstoffen worden behandeld overeenkomstig hoofdstuk XIII.

Artikel 30

Ontvangst en quarantaine van binnenkomende materialen

1. Bij ontvangst wordt elke recipiënt of groep recipiënten met materialen visueel onderzocht op de juiste etikettering, en op de samenhang tussen de benaming die wordt gebruikt door de leverancier en de benaming die wordt gebruikt door de fabrikant, indien deze van elkaar verschillen.

2. Schade aan recipiënten en alle andere problemen (bv. bewijs dat er geknoeid is met het zegel of bewijs dat de integriteit van de verpakking is geschonden) die nadelige effecten kunnen hebben op de kwaliteit van een materiaal worden onderzocht.

3. Binnenkomende materialen worden onmiddellijk na ontvangst fysiek of administratief in quarantaine geplaatst, tot de vrijgave ervan door een bevoegde persoon is goedgekeurd nadat is gecontroleerd of aan de betrokken specificaties is voldaan.

4. Voordat binnenkomende materialen worden samengevoegd met bestaande voorraden (bv. oplosmiddelen of voorraden in silo's), worden deze aangemerkt als correct, getest (indien van toepassing) en vrijgegeven. Er is voorzien in procedures om te voorkomen dat materialen ten onrechte in de bestaande voorraad worden gelost.

5. Wanneer bulkladingen worden geleverd in niet speciaal daarvoor bestemde tankvoertuigen, wordt gewaarborgd dat er geen sprake is van kruisverontreiniging vanuit het tankvoertuig. Die waarborg kan worden geboden door middel van een van de volgende elementen:

— een certificaat van reiniging;

— testen op spoorverontreiniging;

— audit van de leverancier.

6. Grote opslagcontainers, en de bijbehorende verdeelsystemen en de leidingen voor vullen en ledigen worden op passende wijze gemarkeerd.

7. Elke recipiënt of groep recipiënten met binnenkomende materialen wordt toegewezen en gemarkeerd met een afzonderlijke code of partij- of ontvangstnummer. Dat nummer wordt gebruikt bij het registreren van de bestemming van elke partij.

8. Er wordt een systeem ingevoerd om de status van elke partij te markeren bij ontvangst en tijdens quarantaine.

Artikel 31

Testen van binnenkomende materialen

1. Er wordt ten minste één test uitgevoerd om de identiteit van elke partij van binnenkomende materialen te controleren. In plaats van het uitvoeren van tests, mag een analysecertificaat van de leverancier worden gebruikt, mits de fabrikant een systeem heeft ingevoerd om leveranciers te beoordelen.

2. Goedkeuring van een leverancier omvat een beoordeling die voldoende bewijzen oplevert (bv. nalevingsgeschiedenis) dat de fabrikant consequent materiaal verstrekt dat aan de relevante specificaties voldoet.

3. Er wordt een volledige analyse uitgevoerd voor ten minste drie partijen van binnenkomende materialen voordat de interne tests voor dat materiaal worden verminderd. Die volledige analyses worden met passende tussenpozen uitgevoerd en worden vergeleken met de analysecertificaten van de leverancier.

4. De betrouwbaarheid van de analysecertificaten wordt met regelmatige tussenpozen gecontroleerd.

5. In afwijking van lid 1 hoeven technische hulpstoffen, gevaarlijke of zeer toxische grondstoffen, andere speciale materialen, of materialen die onder de controle van de fabrikant worden overgedragen naar een andere eenheid niet te worden getest indien een analysecertificaat is verkregen van de leverancier waaruit blijkt dat die materialen in overeenstemming zijn met de vastgestelde specificaties. Visueel onderzoek van recipiënten en etiketten, en de registratie van partijnummers helpt om de identiteit van die materialen vast te stellen. Wanneer ter plaatse geen tests worden uitgevoerd voor die materialen, wordt dit gemotiveerd en gedocumenteerd.

Artikel 32

Bemonstering van binnenkomende materialen

1. De personeelsleden die verantwoordelijk zijn voor de bemonstering worden opgeleid op het gebied van de technieken en de uitrusting voor het nemen van monsters, de risico's op kruisverontreiniging, de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen met betrekking tot instabiele of steriele stoffen, de noodzaak om eventuele onverwachte of ongebruikelijke omstandigheden te registreren, evenals andere aspecten met betrekking tot de uitvoering van de bemonsteringsprocedures.

2. De monsters moeten representatief zijn voor de partij van het materiaal waaruit zij worden genomen. De bemonstering moet plaatsvinden in overeenstemming met de schriftelijke procedures waarin ten minste het volgende is beschreven:

a) het aantal recipiënten dat moet worden bemonsterd;

b) welk deel van de recipiënt moet worden bemonsterd;

c) de hoeveelheid monstermateriaal die uit elke recipiënt moet worden genomen.

3. Het aantal recipiënten dat moet worden bemonsterd en de monstergrootte zijn gebaseerd op een bemonsteringsplan waarbij het volgende in aanmerking wordt genomen:

a) het kritieke karakter van het binnenkomende materiaal;

b) de variabiliteit van het materiaal

c) de nalevingsgeschiedenis van de leverancier;

d) de hoeveelheid monstermateriaal die nodig is voor de analyse.

4. De bemonstering vindt plaats op vastgestelde punten en aan de hand van procedures die zijn opgesteld om verontreiniging van het bemonsterde materiaal en van andere materialen te voorkomen.

5. Recipiënten waaruit monsters worden genomen, worden voorzichtig geopend en vervolgens weer afgesloten. Zij worden gemarkeerd om aan te geven dat er een monster uit is genomen.

6. De recipiënten voor de monsters zijn voorzien van een etiket waarop de inhoud, het partijnummer, de datum van bemonstering en de recipiënten waaruit de monsters zijn genomen staan vermeld.

Artikel 33

Herbeoordeling van materialen

Alle materialen worden indien nodig herbeoordeeld om de geschiktheid voor gebruik ervan vast te stellen (bv. na langdurige opslag of blootstelling aan hitte of vochtigheid).

HOOFDSTUK VIII

PRODUCTIE- EN PROCESINTERNE CONTROLES

Artikel 34

Productiehandelingen

1. Grondstoffen voor de vervaardiging van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan worden gewogen of gemeten onder passende omstandigheden die hun geschiktheid voor gebruik niet beïnvloeden.

2. Weegschalen en meetuitrusting hebben een passend bereik en zijn voldoende nauwkeurig om de juistheid van de weeghandelingen te waarborgen.

3. Wanneer een materiaal wordt opgedeeld voor later gebruik bij productiehandelingen, wordt het materiaal ontvangen in een geschikte recipiënt en wordt het geïdentificeerd zodat de volgende informatie beschikbaar is:

a) benaming of artikelcode van het materiaal;

b) ontvangst- of controlenummer;

c) gewicht of meting van het materiaal in de nieuwe recipiënt;

d) datum van herbeoordeling of opnieuw testen indien van toepassing.

4. Kritieke handelingen, met inbegrip van kritieke wegings-, meet- of opdelingshandelingen worden geverifieerd of onderworpen aan een gelijkwaardige controle. Vóór gebruik zorgt de fabrikant dat zijn productiepersoneel nagaat of de materialen wel degelijk de materialen zijn die in de geregistreerde gegevens van de partij voor de beoogde werkzame stof of het tussenproduct daarvan zijn gespecificeerd.

5. Feitelijke opbrengsten worden vergeleken met verwachte opbrengsten in aangewezen stappen van het productieproces. Er worden verwachte opbrengsten met een passend niveau vastgesteld op basis van eerdere laboratorium-, proefschaal- of productiegegevens. Afwijkingen van de opbrengst die te maken hebben met kritieke processtappen worden onderzocht om het effect of het potentiële effect ervan op de eruit voortvloeiende kwaliteit van de getroffen partijen te bepalen.

6. Alle afwijkingen van de opbrengst worden gedocumenteerd en verklaard. Alle kritieke afwijkingen worden onderzocht.

7. De verwerkingsstatus van grote uitrustingseenheden wordt aangegeven op de afzonderlijke uitrustingseenheden zelf of aan de hand van passende documentatie, computersystemen voor controle, of via alternatieve methoden.

8. Materialen die moeten worden herverwerkt of herbewerkt, worden naar behoren gecontroleerd om ongeoorloofd gebruik ervan te voorkomen.

Artikel 35

Termijnen

Telkens wanneer termijnen zijn gespecificeerd in de basisproductie-instructies, worden die termijnen nageleefd om de kwaliteit van de werkzame stoffen en tussenproducten daarvan te waarborgen. Afwijkingen van de termijnen worden gedocumenteerd en beoordeeld.

Artikel 36

Procesinterne controles en procesinterne bemonstering

1. Er worden schriftelijke procedures opgesteld om de voortgang te monitoren en de prestaties te controleren van verwerkingsstappen die leiden tot variabiliteit van de kwaliteit van werkzame stoffen en de tussenproducten daarvan. Procesinterne controles en de aanvaardingscriteria ervan worden vastgesteld op basis van de informatie die tijdens de ontwikkelingsfase is verkregen of op basis van historische gegevens.

2. De aanvaardingscriteria en het soort en de omvang van de tests kan afhangen van:

a) de aard van het tussenproduct of de werkzame stof die wordt vervaardigd;

b) de reactie of de processtap die wordt uitgevoerd;

c) de mate waarin het proces zorgt voor variabiliteit van de kwaliteit van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan.

3. Het kan passend zijn minder strenge procesinterne controles toe te passen in de vroege verwerkingsstappen, terwijl strengere controles passend kunnen zijn voor latere verwerkingsstappen (bv. isolatie- en zuiveringsstappen).

4. Kritieke procesinterne controles en kritieke procesmonitoring, met inbegrip van de controlepunten en -methoden, worden schriftelijk vastgelegd en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid.

5. Procesinterne controles kunnen worden uitgevoerd door gekwalificeerde personeelsleden van de productie-afdeling. Het proces kan worden aangepast zonder voorafgaande goedkeuring van de kwaliteitseenheid indien die aanpassingen worden doorgevoerd binnen de door de kwaliteitseenheid goedgekeurde grenzen. Alle tests en resultaten worden volledig gedocumenteerd in het kader van de geregistreerde gegevens van de partij.

6. De bemonsteringsmethoden voor procesinterne materialen, tussenproducten en werkzame stoffen worden beschreven in schriftelijke procedures. Deze procedures worden opgesteld om verontreiniging van het bemonsterde materiaal en andere tussenproducten of werkzame stoffen te voorkomen. Er worden procedures opgesteld om de integriteit van de monsters na het nemen ervan te waarborgen.

7. Er worden onderzoeken uitgevoerd naar gevallen die buiten de specificaties vallen.

8. In afwijking van lid 7 zijn geen onderzoeken naar buiten de specificaties vallende gevallen vereist voor procesinterne tests die worden uitgevoerd om het proces te monitoren of aan te passen.

Artikel 37

Mengen van partijen tussenproducten of werkzame stoffen

1. Buiten de specificaties vallende partijen worden niet gemengd met andere partijen met als doel aan de specificaties te voldoen.

2. Voor elke partij die in de vermenging wordt opgenomen, geldt het volgende:

a) zij is vervaardigd volgens een vastgesteld procédé; en

b) zij is afzonderlijk getest en blijkt aan de passende specificaties te voldoen alvorens te worden gemengd.

3. Aanvaardbare menghandelingen zijn onder meer:

a) mengen van kleine partijen om de omvang van de partij te vergroten;

b) mengen van residuen (bv. relatief kleine hoeveelheden geïsoleerd materiaal) van partijen van hetzelfde tussenproduct of dezelfde werkzame stof om één enkele partij te vormen.

4. Mengprocessen worden naar behoren gecontroleerd en gedocumenteerd, en de gemengde partij wordt getest op overeenstemming met de vastgestelde specificaties, indien van toepassing.

5. De geregistreerde gegevens van de partij van het mengproces maakt de traceerbaarheid mogelijk naar de afzonderlijke partijen waaruit de vermenging bestaat.

6. Wanneer de fysieke kenmerken van de werkzame stof kritiek zijn (bv. werkzame stoffen bestemd voor gebruik in orale vaste toedieningsvorm of suspensies), worden de menghandelingen gevalideerd om de homogeniteit van de samengestelde partij aan te tonen. De validatie omvat het testen van kritieke kenmerken (bv. korrelgrootteverdeling, bulkdichtheid, en dichtheid na schudden) die mogelijk worden beïnvloed door het mengproces.

7. Wanneer het mengen de stabiliteit nadelig kan beïnvloeden, wordt een stabiliteitstest op de definitieve gemengde partijen uitgevoerd.

8. De uiterste gebruiksdatum of de datum van opnieuw testen van de gemengde partij is gebaseerd op de vervaardigingsdatum van de oudste residuen of partijen in het mengsel.

Artikel 38

Verontreinigingsbeheersing

1. De overdracht van restmaterialen in opeenvolgende partijen leidt niet tot de overdracht van degradatieproducten of verontreiniging met micro-organismen wat nadelige effecten kan hebben op het vastgestelde verontreinigingsprofiel van de werkzame stof.

2. Productiehandelingen worden zodanig uitgevoerd dat verontreiniging van werkzame stoffen of tussenproducten daarvan met andere materialen wordt voorkomen.

3. Er worden voorzorgsmaatregelen genomen om verontreiniging tegen te gaan voor het hanteren van werkzame stoffen na zuivering.

HOOFDSTUK IX

VERPAKKING EN ETIKETTERING

Artikel 39

Algemene vereisten met betrekking tot verpakking en etikettering

1. Er worden schriftelijke procedures ingevoerd waarin de ontvangst, identificatie, quarantaine, bemonstering, het onderzoek of het testen, de vrijgave en de hantering van verpakkings- en etiketteringsmaterialen worden beschreven.

2. Verpakkings- en etiketteringmaterialen moeten in overeenstemming zijn met de vastgestelde specificaties. Verpakkings- en etiketteringsmaterialen die niet in overeenstemming zijn met de specificaties worden afgekeurd om te voorkomen dat zij worden gebruikt bij handelingen waarvoor zij niet geschikt zijn.

Artikel 40

Recipiënten

1. Recipiënten bieden voldoende bescherming tegen kwaliteitsverlies of verontreiniging van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan die tijdens het vervoer of de opslag ervan kunnen optreden.

2. Recipiënten zijn schoon en worden, wanneer dit aangewezen is wegens de aard van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan, ontsmet om te waarborgen dat zij geschikt zijn voor het beoogde gebruik ervan. Deze recipiënten hebben geen reactieve, additieve, of absorberende eigenschappen zodat zij de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan niet sterker wijzigen dan de vastgestelde grenswaarden.

3. Wanneer recipiënten worden hergebruikt, worden zij gereinigd in overeenstemming met de gedocumenteerde procedures en worden alle eerdere etiketten verwijderd of onleesbaar gemaakt.

Artikel 41

Afgifte en controle van etiketten

1. De toegang tot ruimten waar etiketten worden opgeslagen wordt beperkt tot het bevoegde personeel.

2. Er worden procedures toegepast om de hoeveelheden afgegeven gebruikte en teruggezonden etiketten af te stemmen, en discrepanties vast te stellen tussen het aantal geëtiketteerde recipiënten en het aantal afgegeven etiketten. Dergelijke discrepanties worden onderzocht, en het onderzoek wordt goedgekeurd door de kwaliteitseenheid.

3. Alle overtollige etiketten waarop een partijnummer is aangebracht en alle drukwerk met betrekking tot partijen worden vernietigd. Teruggezonden etiketten worden bewaard en zodanig opgeslagen dat correcte identificatie mogelijk is en verwisseling van etiketten wordt voorkomen.

4. Achterhaalde en verouderde etiketten worden vernietigd, en die verwijdering wordt geregistreerd.

5. Afdrukuitrusting die wordt gebruikt om etiketten voor verpakkingshandelingen te bedrukken, wordt gecontroleerd om te waarborgen dat alle afdrukken in overeenstemming zijn met de afdruk die in het register voor de productie van partijen is geregistreerd.

6. Bedrukte etiketten die voor een partij worden uitgegeven worden zorgvuldig onderzocht om na te gaan of zij de correcte identiteit hebben en of zij in overeenstemming zijn met de specificaties in het basisproductieregister. De resultaten van dit onderzoek worden gedocumenteerd.

7. Er wordt een bedrukt etiket zoals gebruikt voor de betrokken partij, opgenomen in het register voor de productie van de partij.

Artikel 42

Verpakkings- en etiketteringshandelingen

1. Er wordt voorzien in gedocumenteerde procedures om ervoor te zorgen dat de juiste verpakkingsmaterialen en etiketten worden gebruikt.

2. Er worden passende maatregelen genomen om verwisseling van verpakkingsmaterialen of etiketten tegen te gaan. Er wordt voorzien in fysieke of ruimtelijke scheiding van de handelingen waarbij andere tussenproducten of werkzame stoffen zijn betrokken.

3. Op etiketten die worden gebruikt voor recipiënten van tussenproducten of werkzame stoffen worden de benaming of de identificatiecode, het partijnummer van het product, en de opslagomstandigheden vermeld wanneer die informatie essentieel is om de kwaliteit van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan te waarborgen.

4. Wanneer het de bedoeling is dat het tussenproduct of de werkzame stof buiten de controle van de fabrikant wordt overgedragen, worden op het etiket ook de naam en het adres van de fabrikant, de hoeveelheid van de inhoud, speciale vervoersomstandigheden en eventuele speciale wettelijke vereisten vermeld. Voor tussenproducten of werkzame stoffen met een uiterste gebruiksdatum wordt de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket en op het analysecertificaat. Voor tussenproducten of werkzame stoffen met een datum voor opnieuw testen wordt de datum van het heronderzoek vermeld op het etiket en op het analysecertificaat.

5. Verpakkings- en etiketteringsruimten worden onmiddellijk na het gebruik ervan geïnspecteerd om na te gaan of alle materialen die niet nodig zijn voor de volgende verpakkingshandeling verwijderd zijn. Deze inspectie wordt geregistreerd in de registers voor de productie van partijen, het logboek van de faciliteit of een ander documentatiesysteem.

6. Verpakte en geëtiketteerde tussenproducten of werkzame stoffen worden onderzocht om erop toe te zien dat de recipiënten en verpakkingen in de partij het juiste etiket dragen. Dat onderzoek maakt deel uit van de verpakkingshandeling. De resultaten van die onderzoeken worden geregistreerd in de registers voor de productie en controle van partijen.

7. Recipiënten voor tussenproducten of werkzame stoffen die buiten de controle van de fabrikant worden vervoerd, worden verzegeld zodat de ontvanger wanneer het zegel beschadigd of verdwenen is, gewaarschuwd zal zijn dat de inhoud mogelijk is gewijzigd.

HOOFDSTUK X

OPSLAG EN DISTRIBUTIE

Artikel 43

Opslagomstandigheden en magazijnprocedures

1. Alle materialen die worden gebruikt voor de vervaardiging van werkzame stoffen worden onder passende omstandigheden opgeslagen en gehanteerd (bv. gecontroleerde temperatuur en luchtvochtigheid, indien nodig) om de kwaliteit te waarborgen en degradatie, verontreiniging en kruisverontreiniging te voorkomen.

2. Wanneer de opslagomstandigheden sterk bepalend zijn voor het behoud van materiaaleigenschappen, worden registers van die omstandigheden bijgehouden.

3. Materialen die worden opgeslagen in van vezels vervaardigde tonnen, in zakken of dozen worden niet op de grond bewaard en waar mogelijk met passende tussenruimte opgeslagen zodat reiniging en inspectie mogelijk is.

4. De materialen worden bewaard gedurende een termijn die geen nadelig effect heeft op de kwaliteit ervan. De materialen worden gecontroleerd zodat de oudste voorraad het eerst wordt gebruikt.

5. Bepaalde materialen in geschikte recipiënten kunnen buiten worden opgeslagen, mits de etiketten voor identificatie ervan leesbaar blijven en de recipiënten naar behoren worden gereinigd voordat zij worden geopend en gebruikt.

6. Afgekeurde materialen worden geïdentificeerd en gecontroleerd via een quarantainesysteem dat is ontworpen om het ongeoorloofde gebruik ervan bij de vervaardiging te voorkomen.

7. Er wordt voorzien in gescheiden ruimten voor de opslag van in quarantaine geplaatste, afgekeurde, teruggezonden of teruggeroepen materialen.

Artikel 44

Distributieprocedures

1. Werkzame stoffen en tussenproducten daarvan worden alleen vrijgegeven voor distributie naar derden nadat zij door de kwaliteitseenheid zijn vrijgegeven.

2. Werkzame stoffen en tussenproducten daarvan kunnen onder quarantaine worden overgedragen naar een andere eenheid onder de controle van de fabrikant, wanneer dit is toegestaan door de kwaliteitseenheid en documentatie aanwezig is.

3. Werkzame stoffen en tussenproducten daarvan worden vervoerd op een wijze die de kwaliteit ervan niet nadelig beïnvloedt.

4. Speciale vervoers- of opslagomstandigheden voor een werkzame stof of een tussenproduct worden op het etiket vermeld.

5. In het geval van uitbestede werkzaamheden zoals bedoeld in hoofdstuk XVI zorgt de fabrikant (“opdrachtgever”) ervoor dat passende informatie wordt verstrekt aan de contractant (“opdrachtnemer”) voor het uitvoeren van de uitbestede werkzaamheden, en dat de opdrachtnemer de passende vervoers- en opslagomstandigheden in acht neemt.

6. Er wordt een systeem ingevoerd waarmee de distributie van elke partij van het tussenproduct of de werkzame stof kan worden getraceerd zodat deze kan worden teruggeroepen.

HOOFDSTUK XI

LABORATORIUMCONTROLES

Artikel 45

Algemene controles

1. Alle specificaties, bemonsteringsplannen en testprocedures zijn wetenschappelijk onderbouwd en zijn geschikt om te waarborgen dat grondstoffen, tussenproducten, werkzame stoffen, etiketten en verpakkingsmaterialen in overeenstemming zijn met de vastgestelde kwaliteits- en zuiverheidsnormen.

2. De specificaties en testprocedures moeten voldoen aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. Er kunnen nog andere specificaties zijn dan de specificaties in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.

3. Specificaties, bemonsteringsplannen en testprocedures, evenals wijzigingen daarvan, worden opgesteld door de passende organisatorische eenheid en worden geëvalueerd en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid.

4. Er worden passende specificaties opgesteld voor werkzame stoffen in overeenstemming met aanvaarde normen en consistent met het productieproces.

5. De specificaties voor de werkzame stof omvatten een controle van de onzuiverheden (bv. organische onzuiverheden, anorganische onzuiverheden en oplosmiddelresten). Indien voor de werkzame stof een specificatie bestaat voor microbiologische zuiverheid, worden passende actiegrenswaarden voor het totale aantal micro-organismen en ongewenste organismen vastgesteld en in acht genomen. Indien voor de werkzame stof een specificatie bestaat voor endotoxinen, worden passende actiegrenswaarden vastgesteld en in acht genomen.

6. Laboratoriumcontroles worden gemonitord en gedocumenteerd op het moment dat zij worden uitgevoerd.

7. Er worden procedures opgesteld voor het onderzoek en de documentatie van resultaten die buiten de specificaties vallen. Op grond van deze procedures moeten de gegevens worden geanalyseerd, moet het kritieke karakter van de buiten de specificaties vallende resultaten worden beoordeeld, en moeten de taken voor corrigerende maatregelen en conclusies worden toegewezen. Eventuele herbemonstering of eventueel opnieuw testen nadat buiten de specificaties vallende resultaten bekend zijn, wordt uitgevoerd volgens een gedocumenteerde procedure.

8. Er worden procedures vastgesteld voor de bereiding van reagentia en standaardoplossingen, evenals voor de etikettering daarvan. Uiterste gebruiksdata worden naar gelang het geval toegepast op analytische reagentia en standaardoplossingen.

9. De primaire referentienormen moeten geschikt zijn voor het beoogde gebruik. De bron van elke primaire referentienorm wordt gedocumenteerd. Er worden registers bijgehouden van de opslag en het gebruik van elke primaire referentienorm in overeenstemming met de aanbevelingen van de leverancier.

10. Primaire referentienormen afkomstig van een officieel erkende bron mogen worden gebruikt zonder te worden getest, indien zij zijn opgeslagen onder omstandigheden die consistent zijn met de aanbevelingen van de leverancier.

11. Wanneer er geen primaire referentienorm van een officieel erkende bron beschikbaar is, wordt een “interne primaire referentienorm” vastgesteld. Er worden passende tests uitgevoerd om de identiteit en de zuiverheid van de interne primaire referentienorm volledig vast te stellen. Er wordt passende documentatie bijgehouden van die tests.

12. Secundaire referentienormen worden naar behoren bereid, geïdentificeerd, getest, goedgekeurd en opgeslagen. De geschiktheid van elke partij secundaire referentienormen wordt vastgesteld vóór het eerste gebruik ervan door deze te vergelijken met een primaire referentienorm. Elke partij secundaire referentienormen wordt periodiek geherkwalificeerd overeenkomstig een schriftelijk protocol.

Artikel 46

Uitvoeren van tests

1. Voor elke partij werkzame stoffen en tussenproducten daarvan worden passende laboratoriumtests uitgevoerd om de overeenstemming met de specificaties te bepalen.

2. Voor elke werkzame stof wordt een verontreinigingsprofiel opgesteld waarin de geïdentificeerde en niet-geïdentificeerde verontreinigingen worden beschreven die aanwezig zijn in een typische partij die wordt geproduceerd via een specifiek gecontroleerd productieproces. Het verontreinigingsprofiel omvat het volgende:

a) de identiteit van de onzuiverheid of een kwalitatieve analytische aanduiding (bv. bewaartermijn);

b) het bereik van elke geïdentificeerde onzuiverheid;

c) een classificatie van elke geïdentificeerde onzuiverheid (bv. anorganisch, organisch, oplosmiddel).

3. In afwijking van lid 2 zijn verontreinigingsprofielen niet noodzakelijk voor werkzame stoffen die afkomstig zijn van kruiden of dierlijke weefsels.

4. Het verontreinigingsprofiel wordt met passende tussenpozen vergeleken met het verontreinigingsprofiel in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of met historische gegevens teneinde wijzigingen van de werkzame stof op te sporen die het gevolg zijn van aanpassingen van de grondstoffen, de operationele parameters van de uitrusting of het productieproces.

5. Er worden passende microbiologische tests uitgevoerd voor elke partij tussenproducten en werkzame stoffen waarvoor de microbiologische kwaliteit is gespecificeerd.

Artikel 47

Analysecertificaten

1. Op verzoek worden analysecertificaten afgegeven voor elke partij tussenproducten of werkzame stoffen.

2. Het analysecertificaat bevat ten minste het volgende:

a) de benaming van het tussenproduct of de werkzame stof, met inbegrip van de kwaliteit ervan, indien van toepassing;

b) het nummer van de partij;

c) de datum van vrijgave;

d) de uiterste gebruiksdatum voor tussenproducten of werkzame stoffen met een uiterste gebruiksdatum;

e) de datum van opnieuw testen voor tussenproducten of werkzame stoffen met een datum van opnieuw testen;

f) elke test die is uitgevoerd overeenkomstig vereisten in compendia of van afnemers, met inbegrip van de aanvaardbaarheidsgrenzen, en de verkregen numerieke resultaten, indien van toepassing.

3. Certificaten worden gedateerd en ondertekend door bevoegde personeelsleden van de kwaliteitseenheid, en bevatten de naam, het adres en het telefoonnummer van de oorspronkelijke fabrikant.

4. Wanneer de analyse is uitgevoerd door entiteiten die betrokken zijn bij herverpakking of herverwerking, bevat het analysecertificaat de naam, het adres en het telefoonnummer van de entiteit die betrokken is bij de herverpakking of herverwerking en een verwijzing naar de naam van de oorspronkelijke fabrikant.

5. Wanneer nieuwe certificaten worden afgegeven door of namens entiteiten die betrokken zijn bij herverpakking of herverwerking, bevatten die certificaten de naam, het adres en het telefoonnummer van het laboratorium waar de analyse werd uitgevoerd. Zij bevatten ook een verwijzing naar de naam en het adres van de oorspronkelijke fabrikant en naar het oorspronkelijke certificaat van de partij, waarvan een kopie wordt aangehecht.

Artikel 48

Programma voor doorlopende stabiliteitsmonitoring

1. Fabrikanten voeren een gedocumenteerd, doorlopend stabiliteitsprogramma in om de stabiliteitsgegevens van werkzame stoffen te monitoren. De resultaten worden gebruikt om passende opslagomstandigheden en data voor opnieuw testen of uiterste gebruiksdata te bevestigen.

2. De testprocedures die bij stabiliteitsonderzoeken worden gebruikt, zijn passend voor de werkzame stof en zijn gevalideerd.

3. Stabiliteitsmonsters worden opgeslagen in recipiënten die de recipiënt die in de handel aanwezig is, simuleren.

4. Voor de eerste drie partijen op productieschaal wordt het doorlopende stabiliteitsprogramma toegepast om de datum voor opnieuw testen of de uiterste gebruiksdatum te bevestigen.

5. In afwijking van lid 4 is het toegestaan minder dan drie partijen te gebruiken indien uit eerdere studies is gebleken dat de werkzame stof naar verwachting ten minste twee jaar stabiel zal blijven.

6. Nadat op de eerste drie partijen op productieschaal het doorlopende stabiliteitsprogramma is toegepast, wordt ten minste één partij per jaar van de vervaardigde werkzame stof in het doorlopende stabiliteitsprogramma opgenomen, tenzij er in een bepaald jaar geen partijen zijn vervaardigd of een andere frequentie anderszins gerechtvaardigd is.

7. In het geval van werkzame stoffen met een korte houdbaarheidstermijn, worden vaker stabiliteitstests uitgevoerd. Wanneer er gegevens beschikbaar zijn die bevestigen dat de stabiliteit van de werkzame stof niet in het gedrang komt, kan worden overwogen specifieke testintervallen weg te laten.

8. In voorkomend geval moeten stabiliteitstests op werkzame stoffen worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorwaarden die zijn uiteengezet in de "Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products ([5]) (Stabiliteitsrichtsnoeren: stabiliteitstests voor nieuwe veterinaire, farmaceutisch werkzame stoffen en diergeneesmiddelen).

Artikel 49

Toekennen van een uiterste gebruiksdatum en een datum voor opnieuw testen

1. Wanneer het de bedoeling is dat een tussenproduct wordt overgedragen buiten de controle van de fabrikant en een uiterste gebruiksdatum of een datum voor opnieuw testen is toegekend, moet ondersteunde informatie over de stabiliteit beschikbaar zijn (bv. gepubliceerde gegevens, testresultaten).

2. De uiterste gebruiksdatum of de datum voor opnieuw testen van een werkzame stof is gebaseerd op een beoordeling van de gegevens uit stabiliteitsonderzoeken.

3. Voorlopige uiterste gebruiksdata of voorlopige data voor opnieuw testen van werkzame stoffen kunnen gebaseerd zijn op partijen op proefschaal wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan:

a) bij de proefpartijen worden een vervaardigingsmethode en -procedure toegepast die het definitieve proces dat op productieschaal moet worden gebruikt; simuleren;

b) de kwaliteit van de werkzame stof is representatief voor het materiaal dat op productieschaal moet worden gemaakt.

Artikel 50

Bewaren van monsters

1. Er worden referentiemonsters bewaard met het oog op een mogelijke toekomstige beoordeling van de kwaliteit van de partijen van werkzame stoffen en niet met het oog op toekomstige stabiliteitstests.

2. Van elke partij werkzame stoffen worden referentiemonsters bewaard tot één jaar na de uiterste gebruiksdatum van de partij, of tot drie jaar nadat de partij is gedistribueerd, indien dit langer is.

3. Voor werkzame stoffen met een datum voor opnieuw testen worden referentiemonsters bewaard tot drie jaar nadat de partij volledig door de fabrikant is gedistribueerd.

4. Referentiemonsters worden opgeslagen in hetzelfde verpakkingssysteem als het systeem waarin de werkzame stof is opgeslagen, of in een systeem dat vergelijkbaar is met of meer bescherming biedt dan het in de handel gebrachte verpakkingssysteem.

5. Er worden toereikende hoeveelheden bewaard om ten minste twee volledige analyses uit te voeren die in overeenstemming zijn met een compendium, of twee volledige specificatie-analyses als er geen monografie van een farmacopee bestaat.

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

HOOFDSTUK XII

VALIDATIE

Artikel 51

Validatiebeleid en -methode

1. Het algemene validatiebeleid en de algemene validatiemethode van de fabrikanten worden vastgesteld en gedocumenteerd, met inbegrip van de validatie van productieprocessen, reinigingsprocedures, analysemethoden, procedures voor procesinterne controletests, computersystemen en de aanwijzing van personen die verantwoordelijk zijn voor het ontwerp, de beoordeling, de goedkeuring en de documentatie van elke validatiefase.

2. De kritieke procesparameters of kenmerken van de werkzame stoffen worden vastgesteld tijdens de ontwikkelingsfase of op basis van historische gegevens, en de bereiken die nodig zijn voor de reproduceerbare bewerkingen worden vastgelegd, met inbegrip van:

a) kritieke productkenmerken van de werkzame stof;

b) procesparameters die van invloed kunnen zijn op de kritieke kwaliteitskenmerken van de werkzame stof;

c) het bereik voor elke kritieke procesparameter die naar verwachting zal worden gebruikt bij routinevervaardiging en -procescontrole.

3. De validatie wordt uitgebreid naar de bewerkingen waarvan is vastgesteld dat zij essentieel zijn voor de kwaliteit en de zuiverheid van de werkzame stof.

Artikel 52

Validatiedocumentatie

1. Er wordt een schriftelijk validatieprotocol opgesteld, waarin wordt gespecificeerd op welke wijze de validatie van een specifiek proces wordt uitgevoerd. Het protocol wordt geëvalueerd en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid en andere aangewezen eenheden.

2. In het validatieprotocol wordt het volgende gespecificeerd:

a) de kritieke processtappen en de aanvaardingscriteria;

b) het soort validatie dat moet worden uitgevoerd (bv. prospectief, gelijktijdig);

c) het aantal procescycli.

3. Er wordt een validatieverslag opgesteld waarin wordt verwezen naar het validatieprotocol. Het validatieverslag omvat:

a) een samenvatting van de verkregen resultaten;

b) eventuele vastgestelde afwijkingen van het validatieprotocol;

c) opmerkingen en conclusies over de in punt b) genoemde afwijkingen;

d) aanbevelingen voor wijzigingen om tekortkomingen te verhelpen.

4. Eventuele afwijkingen van het validatieprotocol worden gedocumenteerd met een passende motivering.

Artikel 53

Kwalificatie

1. Voordat de procesvalidatie van start gaat, is een passende kwalificatie van kritieke uitrusting en bijbehorende systemen afgerond.

2. De kwalificatie kan worden uitgevoerd door de volgende handelingen, afzonderlijk of gecombineerd, uit te voeren:

a) kwalificatie van het ontwerp: gedocumenteerde controle dat het voorgestelde ontwerp van de faciliteiten, de uitrusting of de systemen geschikt is voor het beoogde doel;

b) kwalificatie van de installatie: gedocumenteerde controle dat de uitrusting of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, voldoen aan het goedgekeurde ontwerp, de aanbevelingen van de fabrikant en/of de gebruikersvereisten;

c) operationele kwalificatie: gedocumenteerde controle dat de uitrusting of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, de verwachte prestaties leveren over het gehele verwachte operationele bereik;

d) prestatiekwalificatie: gedocumenteerde controle dat de uitrusting en de bijbehorende systemen, wanneer zij met elkaar zijn verbonden, doeltreffend en reproduceerbaar kunnen functioneren op basis van de goedgekeurde procesmethode en specificaties.

Artikel 54

Procesvalidatie

1. Er wordt prospectieve validatie toegepast voor alle processen met werkzame stoffen.

2. De prospectieve validatie die op een proces met een werkzame stof wordt toegepast, wordt voltooid vóór de commerciële distributie van het diergeneesmiddel dat uit de werkzame stof wordt vervaardigd.

3. In afwijking van lid 1 kan gelijktijdige validatie worden toegepast in de volgende gevallen:

a) er zijn geen gegevens van herhaalde productiecycli beschikbaar omdat er slechts een beperkt aantal partijen van de werkzame stof is geproduceerd;

b) de partijen van de werkzame stof worden niet vaak geproduceerd; of

c) de partijen van de werkzame stof worden geproduceerd door middel van een gevalideerd proces dat is gewijzigd.

4. Vóór de voltooiing van de gelijktijdige validatie kunnen partijen worden vrijgegeven en gebruikt bij de vervaardiging van een diergeneesmiddel op basis van grondige monitoring en tests op partijen van de werkzame stof.

5. In verdere afwijking van lid 1 kan retrospectieve validatie worden toegepast voor beproefde processen die zijn gebruikt zonder aanzienlijke wijzigingen van de kwaliteit van de werkzame stof als gevolg van wijzigingen van de grondstoffen, de uitrusting, de systemen, de bedrijfsruimte of het productieproces. Die benadering van de validatie mag worden gebruikt als aan alle volgende voorwaarden is voldaan:

a) de kritieke kwaliteitskenmerken en kritieke procesparameters zijn geïdentificeerd;

b) er zijn passende procesinterne aanvaardingscriteria en procesinterne controles vastgesteld;

c) er is geen sprake geweest van significante processtoringen of productgebreken die kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken dan een fout van de operator of een storing van de uitrusting die geen verband houdt met de geschiktheid van de uitrusting;

d) er zijn verontreinigingsprofielen opgesteld voor de bestaande werkzame stof.

6. Partijen die worden geselecteerd voor retrospectieve validatie zijn:

a) representatief voor alle partijen die tijdens de evaluatieperiode zijn vervaardigd, met inbegrip van partijen die niet aan de specificaties voldeden;

b) voldoende in aantal om de consistentie van het proces aan te tonen.

7. Bewaarde monsters kunnen worden gebruikt voor retrospectieve validatietests.

Artikel 55

Programma voor procesvalidatie

1. Het aantal procescycli voor validatie is afhankelijk van de complexiteit van het proces of van het kritieke karakter van de proceswijziging die wordt overwogen.

2. Er worden minimaal drie opeenvolgende productiepartijen gebruikt voor prospectieve en gelijktijdige validatie. In situaties waar aanvullende procescycli gerechtvaardigd zijn om de consistentie van het proces aan te tonen (bv. complexe processen met de werkzame stof, of processen met de werkzame stof met lange termijnen tot afronding) wordt dit aantal verhoogd.

3. Voor retrospectieve validatie worden gegevens van tien tot dertig opeenvolgende partijen onderzocht om de procesconsistentie te beoordelen.

4. In afwijking van lid 3 kan een kleiner aantal partijen worden onderzocht voor retrospectieve validatie, indien dit gerechtvaardigd is.

5. Kritieke procesparameters worden tijdens procesvalidatiestudies gecontroleerd en gemonitord. Procesparameters die geen verband houden met de kwaliteit, zoals variabelen die worden gecontroleerd om het energieverbruik of het gebruik van uitrusting tot een minimum te beperken, kunnen worden uitgesloten van de procesvalidatie.

6. Bij de procesvalidatie wordt bevestigd dat het verontreinigingsprofiel voor elke werkzame stof binnen de gespecificeerde grenswaarden ligt. Het verontreinigingsprofiel is vergelijkbaar met of beter dan de historische gegevens en, indien van toepassing, vergelijkbaar met of beter dan het profiel dat werd bepaald tijdens de procesontwikkeling of voor partijen die worden gebruikt voor cruciale klinische en toxicologische studies.

Artikel 56

Periodieke evaluatie van gevalideerde systemen

1. Gevalideerde systemen en processen worden periodiek geëvalueerd.

2. Indien geen belangrijke wijzigingen zijn doorgevoerd voor het systeem of proces, en uit een kwaliteitsbeoordeling blijkt dat het systeem of proces consistent materialen produceert die aan de specificaties ervan voldoen, is geen hervalidatie vereist.

Artikel 57

Reinigingsvalidatie

1. Reinigingsprocedures worden gevalideerd. De reinigingsvalidatie is gericht op situaties of processtappen waarbij verontreiniging of overdracht van materialen het grootste risico vormt voor de kwaliteit van de werkzame stof.

2. De validatie van reinigingsprocedures weerspiegelt de feitelijke gebruikspatronen met betrekking tot de uitrusting. Wanneer verschillende werkzame stoffen of tussenproducten worden vervaardigd met dezelfde uitrusting en de uitrusting met hetzelfde proces wordt gereinigd, kan een representatieve werkzame stof of een representatief tussenproduct worden geselecteerd voor de reinigingsvalidatie. Deze selectie is gebaseerd op:

a) de oplosbaarheid van het tussenproduct of de werkzame stof;

b) de moeilijkheidsgraad van de reiniging;

c) de berekening van grenswaarden voor residuen op basis van sterkte, toxiciteit en stabiliteit.

3. In het reinigingsvalidatieprotocol wordt het volgende beschreven:

a) de uitrusting die moet worden gereinigd;

b) de procedures;

c) de materialen;

d) de aanvaardbare reinigingsniveaus;

e) de parameters die moeten worden gemonitord en gecontroleerd;

f) de analysemethoden die moeten worden toegepast;

g) het soort monsters dat moet worden genomen en de wijze waarop deze moeten worden verzameld en geëtiketteerd.

4. Het nemen van monsters omvat het gebruik van wattenstaafjes, spoelen of alternatieve methoden (bv. rechtstreekse extractie), naargelang het geval, om zowel onoplosbare als oplosbare residuen op te sporen. De gebruikte bemonsteringsmethode maakt een kwantitatieve meting mogelijk van residugehalten die na reiniging op de oppervlakken van de uitrusting zijn achtergebleven.

5. Er worden gevalideerde analysemethoden toegepast die gevoelig genoeg zijn om residuen of contaminanten op te sporen. De detectiegrens voor elke analysemethode is voldoende gevoelig om het vastgestelde aanvaardbare gehalte aan residuen of contaminanten op te sporen. Het haalbare terugvindingsniveau van de methode wordt vastgesteld. Residugehalten zijn bruikbaar, bereikbaar, verifieerbaar en gebaseerd op het schadelijkste residu. De grenswaarden kunnen worden vastgesteld op basis van de minimale bekende farmacologische, toxicologische of fysiologische werkzaamheid van de werkzame stof of de schadelijkste component ervan.

6. Het testen van reiniging en ontsmetting van de uitrusting is gericht op verontreiniging met micro-organismen en endotoxinen voor de processen waarbij het totale aantal micro-organismen of endotoxinen in de werkzame stof moet worden verminderd, of voor andere processen waarbij dergelijke verontreiniging een punt van zorg kan zijn (bv. niet-steriele werkzame stoffen die worden gebruikt om steriele producten te vervaardigen).

7. Reinigingsprocedures worden na validatie met passende tussenpozen gemonitord om te waarborgen dat deze procedures doeltreffend zijn wanneer zij tijdens routineproductie worden toegepast. De reinheid van de uitrusting kan worden gemonitord met analytische tests en visueel onderzoek, indien haalbaar. Via visuele inspecties kan verontreiniging worden opgespoord die is geconcentreerd op kleine plaatsen en die niet zou worden opgespoord via bemonstering of analyses.

Artikel 58

Validatie van analysemethoden

1. Analysemethoden worden gevalideerd, tenzij de gebruikte methode is opgenomen in de relevante farmacopee of in een andere erkende standaardreferentie. De geschiktheid van alle gebruikte testmethoden wordt gecontroleerd onder werkelijke gebruiksomstandigheden, en deze verificatie van de geschiktheid wordt gedocumenteerd.

2. De validatie van de analysemethoden wordt uitgevoerd in overeenstemming met de vereisten die zijn uiteengezet in de “Guideline on validation of analytical procedures: methodology” ([6]) (Richtsnoer voor de validatie van analyseprocedures: methoden). Het niveau van de analytische validatie die wordt uitgevoerd weerspiegelt het doel van de analyse en de fase van het productieproces van de werkzame stof.

3. Er worden volledige registers bijgehouden van alle wijzigingen van een gevalideerde analysemethode. Dergelijke registers bevatten de reden voor de wijziging en passende gegevens om na te gaan of die wijziging resultaten oplevert die even nauwkeurig en betrouwbaar zijn als die van de vastgestelde methode.

HOOFDSTUK XIII

WIJZIGINGSBEHEER

Artikel 59

Algemene vereisten voor wijzigingsbeheer

1. Er wordt een formeel systeem voor wijzigingsbeheer opgezet om alle wijzigingen te beoordelen die van invloed kunnen zijn op de productie en de controle van het tussenproduct of de werkzame stof.

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

2. In schriftelijke procedures wordt een beschrijving gegeven van de identificatie, documentatie, passende evaluatie en goedkeuring van wijzigingen van grondstoffen, specificaties, analysemethoden, bedrijfsruimten, ondersteuningssystemen, uitrusting (inclusief computerhardware en -software), verwerkingsstappen en etiketterings- en verpakkingsmaterialen.

3. Eventuele voorstellen voor wijzigingen die van belang zijn voor de goede praktijken voor de vervaardiging worden opgesteld, geëvalueerd en goedgekeurd door de passende organisatorische eenheid, en geëvalueerd en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid.

4. Het mogelijke effect van voorgestelde wijzigingen op de kwaliteit van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan wordt geëvalueerd. Een classificatieprocedure kan helpen om te bepalen op welk niveau moet worden getest, gevalideerd en gedocumenteerd om wijzigingen in een gevalideerd proces te verantwoorden. De wijzigingen worden geclassificeerd (bv. als klein of groot) afhankelijk van de aard en de omvang van de wijzigingen en de effecten die deze wijzigingen kunnen hebben op het proces.

5. Er wordt een wetenschappelijke beoordeling uitgevoerd om te bepalen welke aanvullende test- en validatiestudies passend zijn om een wijziging in het validatieproces te verantwoorden.

6. Alle documenten die door de wijzigingen worden beïnvloed, worden herzien en bijgewerkt wanneer goedgekeurde wijzigingen worden doorgevoerd.

7. Na het doorvoeren van de wijziging wordt een evaluatie uitgevoerd van de eerste partijen die na doorvoering van de wijziging zijn geproduceerd of getest.

8. Er wordt beoordeeld in welke mate kritieke wijzigingen vastgestelde data voor opnieuw testen of vastgestelde uiterste gebruiksdata kunnen beïnvloeden. Indien nodig wordt voor monsters van de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan die op basis van het gewijzigde proces zijn geproduceerd, een versneld stabiliteitsprogramma toegepast, en worden zij aan het doorlopende stabiliteitsprogramma toegevoegd.

9. Fabrikanten van het diergeneesmiddel worden in kennis gesteld van wijzigingen van vastgestelde procedures voor productie en procescontrole die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van de werkzame stof die in het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

HOOFDSTUK XIV

AFKEURING EN HERGEBRUIK VAN MATERIALEN

Artikel 60

Afkeuring

Werkzame stoffen en tussenproducten daarvan die niet voldoen aan de vastgestelde specificaties, worden als zodanig geïdentificeerd en worden in quarantaine geplaatst. De definitieve verwijdering van afgekeurde materialen wordt geregistreerd.

Artikel 61

Herverwerking

1. Een tussenproduct of een werkzame stof, ook wanneer deze niet aan de normen of specificaties voldoet, kan opnieuw in het vervaardigings- en verwerkingsproces worden opgenomen door een kristallisatiefase of een andere passende fase van chemische of fysische manipulatie (bv. distillatie, filtratie, chromatografie, malen) die deel uitmaakt van het vastgestelde productieproces, te herhalen. Wanneer een dergelijke herverwerking wordt toegepast voor het merendeel van de partijen, wordt die herverwerking opgenomen als onderdeel van het standaardproductieproces.

2. Het opnieuw opnemen van niet-gereageerd materiaal in een proces en het herhalen van een chemische reactie wordt als herverwerking beschouwd, tenzij het deel uitmaakt van een vastgesteld proces. Een dergelijke herverwerking wordt voorafgegaan door een zorgvuldige evaluatie om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van de werkzame stof of tussenproducten daarvan niet nadelig wordt beïnvloed door de potentiële vorming van bijproducten en te veel gereageerde materialen.

Artikel 62

Herbewerking

1. Partijen die niet aan de vastgestelde normen of specificaties voldoen, worden niet herbewerkt, tenzij een onderzoek is uitgevoerd naar de redenen hiervoor.

2. Partijen die zijn herbewerkt, ondergaan passende evaluaties, tests, en stabiliteitstests indien aangewezen, en er wordt documentatie opgesteld om aan de tonen dat het bewerkte product van een kwaliteit is die gelijkwaardig is aan die van het product dat via het oorspronkelijke proces is geproduceerd.

3. Gelijktijdige validatie mag als validatiebenadering worden gebruikt voor herbewerkingsprocedures. Indien slechts één partij wordt herbewerkt, mag een verslag worden opgesteld, en mag die partij worden vrijgegeven zodra deze aanvaardbaar is gebleken.

4. Er worden procedures ingevoerd die het mogelijk maken het verontreinigingsprofiel van elke herbewerkte partij te vergelijken met partijen die via het vastgestelde proces zijn vervaardigd. Wanneer routinematige analysemethoden ontoereikend zijn om de herbewerkte partij te karakteriseren, worden aanvullende methoden gebruikt.

Artikel 63

Terugvinding van materialen en oplosmiddelen

1. Reagentia, tussenproducten of de werkzame stof kunnen worden teruggevonden (bv. uit moederloog of filtraten), mits er goedgekeurde procedures voorhanden zijn voor die terugvinding, en de teruggevonden materialen aan de vereiste specificaties voldoen.

2. Oplosmiddelen kunnen worden teruggevonden en hergebruikt bij dezelfde processen of bij andere processen, mits de terugvindingsprocedures worden gecontroleerd en gemonitord om ervoor te zorgen dat de oplosmiddelen aan vastgestelde normen voldoen voordat zij worden hergebruikt of gemengd met andere goedgekeurde materialen.

3. Nieuwe en teruggevonden oplosmiddelen en reagentia kunnen worden gecombineerd mits passende tests hebben aangetoond dat zij geschikt zijn voor het beoogde gebruik.

4. Het gebruik van teruggevonden oplosmiddelen, moederloog en andere teruggevonden materialen, wordt naar behoren gedocumenteerd.

Artikel 64

Retourzendingen

1. Teruggezonden tussenproducten of werkzame stoffen worden duidelijk als zodanig geëtiketteerd en in quarantaine geplaatst.

2. Indien de omstandigheden waaronder de teruggezonden tussenproducten of werkzame stoffen zijn opgeslagen of vervoerd vóór of tijdens de terugzending ervan, of indien de toestand van de recipiënten ervan twijfel doet rijzen over de kwaliteit ervan, worden de teruggezonden tussenproducten of werkzame stoffen, naargelang het geval, herverwerkt, herbewerkt of vernietigd.

3. Er worden registers bijgehouden van teruggezonden tussenproducten of werkzame stoffen overeenkomstig artikel 21, lid 4, van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1280 van de Commissie ([7]).

([7]) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1280 van de Commissie van 2 augustus 2021 wat betreft maatregelen voor goede praktijken voor de distributie van als grondstoffen in diergeneesmiddelen gebruikte werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 279 van 3.8.2021, blz. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

HOOFDSTUK XV

KLACHTEN EN TERUGROEPINGEN

Artikel 65

Procedures inzake klachten en terugroepingen voor fabrikanten

1. Er wordt een systeem ingevoerd om ervoor te zorgen dat alle kwaliteitsgerelateerde klachten, die mondeling of schriftelijk zijn ontvangen, worden geregistreerd en grondig worden onderzocht, en dat passende maatregelen worden genomen, met inbegrip van de terugroeping van de werkzame stof indien nodig. Er worden operationele procedures opgesteld waarin wordt beschreven welke maatregelen moeten worden genomen bij ontvangst van een kwaliteitsgerelateerde klacht.

2. In de klachtenregisters wordt de volgende informatie opgenomen:

a) naam of handelsnaam en vaste adres of maatschappelijke zetel van de klager;

b) naam, functie (indien van toepassing) en contactgegevens van de indiener van de klacht;

c) aard van de klacht, met inbegrip van de benaming en het partijnummer van de werkzame stof;

d) datum waarop de klacht is ontvangen;

e) eerste maatregelen die zijn genomen, met inbegrip van de data en de identiteitsgegevens van de persoon die de maatregel heeft genomen;

f) in voorkomend geval genomen vervolgmaatregelen;

g) antwoord dat werd gegeven aan de klager, met inbegrip van de datum van de het antwoord;

h) definitieve beslissing over de betrokken partij van het tussenproduct of de werkzame stof.

3. Wanneer in een partij een kwaliteitsgebrek wordt vermoed of vastgesteld, wordt overwogen of het noodzakelijk is andere partijen of, indien van toepassing, andere producten te controleren om te bepalen of deze ook getroffen zijn. Partijen die mogelijk delen van de gebreken vertonende partij of onderdelen bevatten, worden onderzocht.

4. Bij een onderzoek heeft het voorrang om te waarborgen dat passende maatregelen worden genomen om de risico's tot een minimum te beperken. Alle genomen beslissingen en vastgestelde maatregelen weerspiegelen het risiconiveau en worden gedocumenteerd. De doeltreffendheid van de ingevoerde corrigerende en preventieve maatregelen wordt gemonitord.

5. Er worden procedures vastgesteld voor de terugroeping van werkzame stoffen, onder meer voor de wijze waarop een terugroeping in gang moet worden gezet, wie moet worden ingelicht bij een terugroeping (met inbegrip van relevante autoriteiten) en op welke wijze het teruggeroepen materiaal moet worden behandeld.

HOOFDSTUK XVI

UITBESTEDE WERKZAAMHEDEN

Artikel 66

Vereisten voor uitbestede werkzaamheden

1. De uitbesteding van werkzaamheden die verband houden met de vervaardiging of controle van werkzame stoffen vindt plaats op basis van een schriftelijke overeenkomst waarin de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk worden afgebakend.

2. In de overeenkomst worden de volgende aanvullende aspecten opgenomen:

a) de opdrachtnemer moet zich houden aan goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen;

b) de opdrachtnemer geeft toestemming voor audits door de opdrachtgever in verband met de uitbestede werkzaamheden;

c) alle registers met betrekking tot de uitbestede werkzaamheden worden bijgehouden op de locatie waar de activiteit plaatsvindt en kunnen gemakkelijk worden geraadpleegd;

d) de opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever geen aan hem of haar krachtens de overeenkomst toevertrouwde werkzaamheden verder uitbesteden;

e) de opdrachtnemer brengt geen wijzigingen aan in het proces, de uitrusting, de testmethoden, de specificaties of andere contractuele vereisten zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever.

3. Alle uitbestede vervaardigings- of controlehandelingen moeten voldoen aan de goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt. Er wordt bijzondere aandacht geschonken aan de preventie van kruisverontreiniging en het waarborgen van de traceerbaarheid.

4. Opdrachtnemers worden door de opdrachtgever aan een audit onderworpen ter waarborging van de naleving van goede praktijken voor de vervaardiging van werkzame stoffen die als grondstoffen in diergeneesmiddelen worden gebruikt, wat betreft de specifieke handelingen die op de locaties van de opdracht plaatsvinden.

HOOFDSTUK XVII

ENTITEITEN DIE BETROKKEN ZIJN BIJ HERVERPAKKING EN HERETIKETTERING

Artikel 67

Traceerbaarheid van werkzame stoffen en tussenproducten

Entiteiten die betrokken zijn bij de herverpakking of heretikettering van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan waarborgen de volledige traceerbaarheid van de werkzame stoffen en de tussenproducten door registers bij te houden overeenkomstig artikel 13, lid 3, van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1280 wat betreft maatregelen voor goede praktijken voor de distributie van als grondstoffen in diergeneesmiddelen gebruikte werkzame stoffen.

Artikel 68

Kwaliteitsbeheer

1. Het herverpakken, heretiketteren en houden van werkzame stoffen en tussenproducten daarvan wordt aan passende controles op goede vervaardiging onderworpen om verwisseling en verlies van de identiteit of zuiverheid van de werkzame stof of het tussenproduct te voorkomen.

2. Het verpakken wordt uitgevoerd onder passende omgevingsomstandigheden om verontreiniging en kruisverontreiniging te voorkomen.

Artikel 69

Stabiliteitsonderzoeken

Telkens wanneer de werkzame stof of het tussenproduct wordt herverpakt in een ander soort recipiënt dan dat oorspronkelijk werd gebruikt door de fabrikant van de werkzame stof of het tussenproduct, worden stabiliteitsstudies uitgevoerd om de toegewezen uiterste gebruiksdatum en datum voor opnieuw testen te onderbouwen.

Artikel 70

Overdracht van informatie

Entiteiten die betrokken zijn bij de herverpakking of heretikettering:

a) dragen relevante informatie over aan hun afnemers en aan de bevoegde autoriteiten in overeenstemming met artikel 19 van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/1280 wat betreft maatregelen voor goede praktijken voor de distributie van als grondstoffen in diergeneesmiddelen gebruikte werkzame stoffen;

b) waarborgen de naleving van artikel 47 met betrekking tot de analysecertificaten.

HOOFDSTUK XVIII

SPECIFIEKE VEREISTEN VOOR WERKZAME STOFFEN DIE WORDEN VERVAARDIGD VIA CELCULTUUR OF FERMENTATIE

Artikel 71

Algemeen

1. Dit hoofdstuk is van toepassing op werkzame stoffen of tussenproducten daarvan die worden vervaardigd via celcultuur of fermentatie met natuurlijke of recombinante organismen.

2. Dit hoofdstuk is van toepassing vanaf het moment waarop een flacon uit de celbank wordt gehaald voor gebruik bij de vervaardiging van een werkzame stof of tussenproducten daarvan.

3. Voor werkzame stoffen of tussenproducten die worden vervaardigd door middel van celcultuur of fermentatie kan het nodig zijn de bioburden, de virale verontreiniging en de endotoxinen tijdens de vervaardiging te controleren, en het proces tijdens passende fasen te monitoren, afhankelijk van de bron, de bereidingsmethode en het beoogde gebruik van de werkzame stof of het tussenproduct daarvan.

4. Er wordt passende uitrusting gebruikt en er worden passende omgevingscontroles toegepast om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken. De aanvaardingscriteria voor de omgevingskwaliteit en voor de frequentie van de monitoring hangen af van de productiestap en van de productieomstandigheden (open, gesloten of afgesloten systeem).

5. Bij procescontroles wordt het volgende in aanmerking genomen:

a) onderhoud van de werkcelbank, indien van toepassing;

b) correcte inoculatie en uitbreiding van de cultuur;

c) controle van de kritieke operationele parameters tijdens de fermentatie of celcultuur;

d) monitoring van het proces voor celgroei, levensvatbaarheid (voor de meeste celcultuurprocessen) en productiviteit, indien van toepassing;

e) oogst- en zuiveringsprocedures waarbij cellen, celresten en mediacomponenten worden verwijderd, terwijl de werkzame stoffen of tussenproducten daarvan worden beschermd tegen verontreiniging (met name van microbiologische aard) en tegen kwaliteitsverlies;

f) monitoring van bioburden en, indien nodig, de endotoxine-niveaus in passende stadia van de productie;

g) overwegingen in verband met virale veiligheid zoals beschreven in de Q5A-richtsnoeren van de Internationale Raad voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH) ([8]), indien van toepassing.

6. In voorkomend geval wordt de verwijdering van mediacomponenten, gastheerceleiwitten, andere procesgerelateerde onzuiverheden, productgerelateerde onzuiverheden of contaminanten aangetoond.

Artikel 72

Celbankonderhoud en bijhouden van registers

1. De toegang tot celbanken wordt beperkt tot bevoegd personeel.

2. Celbanken worden onderhouden onder passende opslagomstandigheden die ontworpen zijn om de levensvatbaarheid van de cellen in stand te houden en verontreiniging te voorkomen. De internationale richtsnoeren ICH Q5A worden in aanmerking genomen.

3. Er worden registers bijgehouden van het gebruik van de flacons uit de celbanken en van de opslagomstandigheden.

4. In voorkomend geval worden de celbanken periodiek gemonitord om de geschiktheid voor gebruik te bepalen.

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

Artikel 73

Celcultuur of fermentatie

1. Wanneer aseptische toevoeging van celsubstraten, media, buffers en gassen nodig is, worden waar mogelijk gesloten of afgesloten systemen gebruikt. Indien de oorspronkelijke inoculatie of daaropvolgende overdrachten of toevoegingen (media, buffers) worden uitgevoerd in open vaten, worden er controles en procedures ingevoerd om het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken.

2. Wanneer de kwaliteit van de werkzame stof door verontreiniging met micro-organismen kan worden aangetast, worden handelingen met open vaten uitgevoerd in een bioveiligheidskast of een vergelijkbare gecontroleerde omgeving.

3. Personeelsleden dragen passende handschoenen en nemen speciale voorzorgsmaatregelen bij het hanteren van de culturen.

4. Kritieke operationele parameters (bv. temperatuur, pH, agitatiesnelheid, toevoeging van gassen, druk) worden gemonitord om de naleving van de vastgestelde processen te waarborgen. De groei, levensvatbaarheid (voor de meeste celcultuurprocessen) en, indien van toepassing, productiviteit, worden ook gemonitord. De kritieke parameters verschillen per proces, en voor klassieke fermentatie hoeven bepaalde parameters (bv. levensvatbaarheid van cellen) wellicht niet te worden gemonitord.

5. De uitrusting voor celculturen wordt na gebruik gereinigd en gesteriliseerd. Naar gelang het geval wordt fermentatie-uitrusting gereinigd en ontsmet of gesteriliseerd.

6. Kweekmedia worden naar gelang het geval vóór gebruik gesteriliseerd om de kwaliteit van de werkzame stof te beschermen.

7. Er wordt in passende procedures voorzien om verontreiniging op te sporen en te bepalen welke maatregelen moeten worden genomen. Die procedures omvatten instructies over de wijze waarop het effect van de verontreiniging op het product moet worden vastgesteld en de uitrusting moet worden gedecontamineerd en worden teruggebracht tot een toestand waarin het bij daaropvolgende partijen kan worden gebruikt. Vreemde organismen die tijdens het fermentatieproces worden waargenomen, worden naar gelang het geval geïdentificeerd en het effect van de aanwezigheid ervan op de productkwaliteit wordt beoordeeld, indien nodig. De resultaten van die beoordelingen worden in aanmerking genomen bij de bestemming van het geproduceerde materiaal.

8. Er worden registers bijgehouden van gevallen van verontreiniging.

9. Het gebruik van gedeelde uitrusting (meerdere producten) vindt plaats op basis van een risicobeoordeling en kan aanvullende tests rechtvaardigen na reiniging tussen productiecampagnes, indien van toepassing, om het risico op kruisverontreiniging te voorkomen.

Artikel 74

Oogsten, isoleren en zuiveren

1. De oogstfasen, om cellen of celcomponenten te verwijderen of om celcomponenten te verzamelen na de afbraak van cellen, worden uitgevoerd in uitrusting en in ruimten die erop gericht zijn het risico op verontreiniging tot een minimum te beperken.

2. Oogst- en zuiveringsprocedures om het productie-organisme, de celresten en mediacomponenten te verwijderen of te inactiveren (en tegelijkertijd degradatie, verontreiniging en kwaliteitsverlies tot een minimum te beperken) zijn toereikend om te waarborgen dat het tussenproduct of de werkzame stof wordt teruggevonden met een consistente kwaliteit.

3. Alle uitrusting wordt naar behoren gereinigd en, indien nodig, ontsmet na gebruik. Er kunnen meerdere opeenvolgende partijen worden geproduceerd zonder reiniging indien de kwaliteit van het tussenproduct of de werkzame stof niet in het gedrang komt.

4. Indien open systemen worden gebruikt, wordt zuivering uitgevoerd onder omgevingsomstandigheden die passend zijn om de productkwaliteit te waarborgen.

5. Aanvullende controles, zoals het gebruik van speciaal daarvoor bestemde chromatografieharsen of aanvullende tests kunnen passend zijn indien de uitrusting voor meerdere producten moet worden gebruikt. De invoering van die methoden is onderworpen aan een risicobeoordeling.

Artikel 75

Stappen voor virusverwijdering en -inactivering

1. De stappen voor virusverwijdering en -inactivering worden uitgevoerd binnen de gevalideerde parameters ervan.

2. Er worden passende voorzorgsmaatregelen genomen om potentiële virale verontreiniging tijdens de stappen van previrale tot postvirale verwijdering of inactivering. Er vindt open verwerking plaats in ruimten die gescheiden zijn van andere verwerkingshandelingen en die zijn voorzien van een afzonderlijke luchtbehandelingseenheid.

3. Voor verschillende zuiveringsstappen wordt normaal gesproken niet dezelfde uitrusting gebruikt. In gevallen waarin dezelfde uitrusting wordt gebruikt, wordt de uitrusting naar behoren gereinigd en ontsmet vóór hergebruik ervan.

4. Er worden passende voorzorgsmaatregelen genomen om potentiële virusoverdracht (bv. via uitrusting of omgeving) vanuit eerdere stappen te voorkomen.

HOOFDSTUK XIX

SPECIFIEKE VEREISTEN VOOR GASSEN ALS WERKZAME STOF

Artikel 76

Gassen als werkzame stof

1. De productie van gassen als werkzame stof via een continuproces (bv. luchtscheiding) wordt voortdurend gemonitord op kwaliteit. De resultaten van deze monitoring worden op zodanige wijze bijgehouden dat tendensen kunnen worden geëvalueerd.

2. Overdrachten en leveringen van cryogeen en vloeibaar gas en het vullen en etiketteren van cilinders en mobiele cryogene vaten moeten voldoen aan de vereisten van de afdelingen V.6.1 en V.6.2 van bijlage III bij Uitvoeringsverordening (EU) 2025/2091 inzake goede praktijken voor de vervaardiging van diergeneesmiddelen.

HOOFDSTUK XX

SLOTBEPALINGEN

Artikel 77

Inwerkingtreding en toepassing

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

Zij is van toepassing met ingang van 16 juli 2026.

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

Gedaan te Brussel, 17 oktober 2025.

Voor de Commissie
De voorzitter
Ursula VON DER LEYEN

BIJLAGE

Startpunt voor de vervaardiging van werkzame stoffen

Het punt waarop de grondstof van de werkzame stof normaal gesproken in het productieproces wordt geïntroduceerd is vermeld in de onderstaande tabel.

Soort vervaardiging	Vervaardigingsstappen voor werkzame stoffen				
Chemische vervaardiging	Productie van de grondstof voor de werkzame stof	Introductie van de grondstof voor de werkzame stof in het proces	Productie van tussenproduc-t(en)	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking
Werkzame stof afkomstig van dierlijk materiaal	Verzameling van organen, vloeistoffen of weefsel	Snijden, mengen en/of initiële verwerking	Introductie van de grondstof voor de werkzame stof in het proces	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking
Werkzame stof afkomstig van plantaardig materiaal	Verzameling van planten	Snijden en initiële extractie(s)	Introductie van de grondstof voor de werkzame stof in het proces	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking
Kruidenextracten die worden gebruikt als werkzame stof	Verzameling van planten	Snijden en initiële extractie(s)		Verdere extractie	Fysieke verwerking en verpakking
Werkzame stof die bestaat uit vermalen kruiden of kruiden in poedervorm	Verzameling van planten en/of teelt en oogst	Snijden/vermalen			Fysieke verwerking en verpakking
Biotechnologie: fermentatie/celcultuur	Het tot stand brengen van een mastercelbank en een werkcelbank	Onderhoud van de werkcelbank	Celcultuur en/of -fermentatie	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking
“Klassieke” fermentatie om een werkzame stof te produceren	Opzetten van een celbank	Onderhoud van de celbank	Introductie van de cellen in de fermentatie	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking

De vervaardigingsstappen voor de werkzame stoffen waarop deze verordening van toepassing is, zijn in een grijs veld vermeld.