Europeiska unionens
officiella tidning

SV
L-serien

2025/2154

27.10.2025

KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) 2025/2154

av den 17 oktober 2025

om god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

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

av följande skäl:

(1) I enlighet med förordning (EU) 2019/6 ska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas i unionen, inklusive veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för export samt veterinärmedicinska läkemedel som importeras till unionen, tillverkas i enlighet med god tillverkningssed och som utgångsmaterial endast innehålla aktiva substanser som tillverkats i enlighet med god tillverkningssed för aktiva substanser.

(2) Kommissionen ska anta en i unionen tillämplig god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel (*aktiva substanser*). God tillverkningssed som är tillämplig i unionen bör fortsätta att anpassas till relevanta internationella standarder.

(3) Efterlevnad av kraven för god tillverkningssed för aktiva substanser som är tillämplig i unionen bör säkerställas av tillverkare av aktiva substanser (*tillverkare*). För att undvika hinder för utvecklingen av nya koncept eller ny teknik bör tillverkare av aktiva substanser få använda andra metoder än dem som fastställs i denna förordning, förutsatt att de kan visa att metoden i fråga kan uppnå samma mål och att de aktiva substansernas kvalitet och renhet säkerställs.

(4) Tillverkning av sterila aktiva substanser medför särskilda risker som bör hanteras i syfte att säkerställa dessa aktiva substansers kvalitet. Därför bör sterilisering och aseptisk bearbetning av sterila aktiva substanser utföras i enlighet med kraven i bilaga I till kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 ([2]) om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.

(5) Tillverkning av aktiva substanser av biologiskt ursprung har vissa särdrag som bör hanteras i syfte att säkerställa dessa aktiva substansers kvalitet. Därför bör kraven i bilaga II till kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel tillämpas när så är relevant.

(6) Tillverkning av aktiva substanser av växtbaserat ursprung har vissa särdrag som bör hanteras i syfte att säkerställa dessa aktiva substansers kvalitet. Därför bör kraven i bilaga III till kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel tillämpas när så är relevant.

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

([2]) Kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 av den 17 oktober 2025 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 (EUT L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Aktiva substanser som används i parasitmedel avsedda för bin och aktiva substanser som används i ektoparasitmedel för utvärtes bruk produceras ofta för användning i andra typer av produkter och den mängd som krävs för produktionen av veterinärmedicinska läkemedel är för liten för att vara ekonomiskt lönsam. För att säkerställa tillgången på parasitmedel för bin och ektoparasitmedel bör denna förordning inte tillämpas på produktionen av dessa aktiva substanser. Processen för tillverkning av dem bör dock kunna säkerställa de aktiva substansernas kvalitet och renhet. Dessutom bör specifikationerna från tillverkaren av det veterinärmedicinska läkemedlet följas.

(8) Om det finns en kontinuerlig process som sträcker sig från erhållande eller isolering av den aktiva substansen från en biologisk källa till tillverkning av slutprodukten, såsom för veterinärmedicinska läkemedel som består av celler, virusbaserade vacciner eller fager, bör hela tillverkningsprocessen omfattas av kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel och den här förordningen bör därför inte tillämpas på den.

(9) Om det finns en kontinuerlig process som sträcker sig från tillverkning av en gasformig aktiv substans till tillverkning av slutprodukten bör hela tillverkningsprocessen omfattas av kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel och den här förordningen bör därför inte tillämpas på den.

(10) Tillverkare bör säkerställa identiteten, integriteten, spårbarheten och kvaliteten hos aktiva substanser under tillverkningen av dem. För att kunna uppnå detta mål bör tillverkare inrätta ett omfattande kvalitetsstyrningssystem.

(11) Tillverkare bör genom produktkvalitetskontroller verifiera de befintliga processernas enhetlighet och de gällande specifikationernas lämplighet, kartlägga trender och identifiera produkt- och processförbättringar. Vid behov bör resultatet av sådana kontroller leda till att korrigerande eller förebyggande åtgärder vidtas.

(12) För att säkerställa att aktiva substanser uppfyller de erforderliga kvalitetsstandarderna och överensstämmer med villkoren för godkännandet för försäljning och god tillverkningssed bör tillverkare utföra regelbundna egeninspektioner.

(13) För att säkerställa aktiva substansers kvalitet bör tillverkare ha tillräckligt med kompetent personal med tydliga ansvarsområden. Personalen bör få grundläggande utbildning och fortutbildning som är relevant för deras arbetsuppgifter.

(14) Lämpliga hygienstandarder bör upprätthållas ständigt under tillverkningsprocessen.

(15) För att säkerställa aktiva substansers kvalitet bör tillverkarna förfoga över lokaler och utrustning som är lämpliga för tillverkning och kontroll av aktiva substanser samt lokaler som är lämpliga för lagring av material och produkter. Sådana lokaler och sådan utrustning bör underhållas på korrekt sätt. Kvalificering och validering av lokaler och utrustning, inklusive mediasystem och andra system som används vid tillverkning av aktiva substanser, bör fastställas som ett grundläggande krav på god tillverkningssed.

(16) För att säkerställa att användningen av datoriserade system inte ökar riskerna för de aktiva substansernas kvalitet bör vissa krav för användningen av sådana system fastställas.

(17) Ett omfattande dokumentationssystem bör inrättas som en viktig del av kvalitetsstyrningssystemet. Dokumentationssystemet bör säkerställa att lämpliga anvisningar och specifikationer fastställs, inklusive relevanta kontroller och övervakningsförfaranden, i syfte att säkerställa de aktiva substansernas kvalitet. Dokumentationssystemet bör dessutom säkerställa att all verksamhet som direkt eller indirekt kan påverka de aktiva substansernas kvalitet vederbörligen dokumenteras och att dataintegritet upprätthålls under hela den relevanta bevarandetiden.

(18) Krav avseende hantering av material och produkter, leverantörskvalificering, förhindrande av korskontaminering och förpackningsprocesser bör fastställas.

(19) Produktions- och processkontroller bör utföras för att garantera den aktiva substansens och intermediatens kvalitet.

(20) Förfaranden för laboratoriekontroll bör införas för att säkerställa att material inte frisläpps för användning och att produkter inte frisläpps för leverans innan kvaliteten har verifierats. Laboratoriekontroll bör därför omfatta provtagning, specifikationer och testning samt organisatoriska åtgärder, dokumentering och förfaranden för frisläppning.

(21) Korrekt provtagning är avgörande för att säkerställa de tillverkade produkternas kvalitet. Referensprover bör bevaras som ett register över satsen av den aktiva substansen och för bedömning vid eventuella kvalitetsundersökningar.

(22) För att säkerställa att kvalitetsproblem snabbt upptäcks och åtgärdas bör tillverkare inrätta ett system för att dokumentera och undersöka misstänkta kvalitetsdefekter och kvalitetsrelaterade reklamationer. Det bör även fastställas förfaranden för att hantera indragningar.

(23) För att säkerställa att verksamhet som läggs ut på entreprenad och som rör tillverkning och kontroll av aktiva substanser inte ökar riskerna för de aktiva substansernas kvalitet bör vissa krav fastställas. När verksamhet läggs ut på entreprenad bör detta särskilt göras skriftligen med en tydlig beskrivning av varje parts ansvarsområde.

(24) Tillverkning av vissa typer av aktiva substanser kräver särskild hänsyn. Ytterligare krav bör införas för tillverkning av aktiva substanser eller intermediat som framställs genom cellodling eller fermentering och för tillverkning av gasformiga aktiva substanser. Det är därför nödvändigt att fastställa vissa anpassningar av kraven på god tillverkningssed eller, vid behov, ytterligare krav för dessa produkter.

(25) Även om de krav på god tillverkningssed som fastställs i denna förordning fortfarande är i linje med de tillämpliga kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG ([3]) bör de behöriga myndigheterna och berörda parter ges tid att bekanta sig med bestämmelserna i denna förordning. Tillämpningen av denna förordning bör därför skjutas upp.

(26) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Innehåll och tillämpningsområde

1. I denna förordning fastställs krav för god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel (*aktiva substanser*).

2. Denna förordning är tillämplig på tillverkningen av sterila aktiva substanser endast fram till den punkt omedelbart innan den aktiva substansen steriliseras. Sterilisering och aseptisk bearbetning ska utföras i enlighet med kraven i bilaga I till kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.

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

3. Tillverkning av biologiska aktiva substanser ska uppfylla de ytterligare kraven i bilaga II till kommissionens genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel, med undantag för de aktiva substanser som avses i punkt 7.

4. Tillverkning av växtbaserade aktiva substanser ska omfattas av de ytterligare kraven i bilaga III till genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.

5. Denna förordning, med undantag för kapitel XVII, är tillämplig på tillverkare av andra aktiva substanser än de substanser som avses i punkt 7 i denna artikel.

6. Kapitel XVII är tillämpligt på enheter som deltar i ompackning eller ommärkning av andra aktiva substanser än de substanser som avses i punkt 7 i denna artikel.

7. Denna förordning är inte tillämplig på följande aktiva substanser:

(a) Aktiva substanser som ska användas i parasitmedel avsedda för bin.

(b) Aktiva substanser som ska användas i ektoparasitmedel för utvärtes bruk på djur.

(c) Biologiska aktiva substanser om det finns en kontinuerlig process som sträcker sig från erhållande eller isolering av den aktiva substansen från en biologisk källa till tillverkning av slutprodukten.

(d) Gaser om tillverkningen sker kontinuerligt och ingen mellanlagring av gas mellan tillverkningen av den aktiva substansen och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet är möjlig.

8. Kapitel VII är inte tillämpligt på produktion av gasformiga aktiva substanser genom luftseparering.

9. Artiklarna 48 och 49 är inte tillämpliga på produktion av gasformiga aktiva substanser för vilka de initiala hållbarhetsstudierna har ersatts med bibliografiska data.

10. Artikel 50 är inte tillämplig på produktion av gasformiga aktiva substanser, om inte annat anges.

11. Även om uppfyllandet av kraven i denna förordning visar överensstämmelse med god tillverkningssed får tillverkaren av aktiva substanser (*tillverkaren*) använda alternativa metoder för att uppfylla kraven i denna förordning om det är vederbörligen motiverat att den alternativa metoden kan uppnå samma mål och att den aktiva substansens kvalitet och renhet säkerställs.

Artikel 2

Definitioner

I denna förordning gäller följande definitioner:

(1) *undertecknat*: signatur av den person som utfört en specifik aktivitet eller granskning. Signaturen kan bestå av initialer, en fullständig handskriven namnteckning, en personlig stämpel eller en avancerad elektronisk underskrift enligt definitionen i artikel 3.11 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 910/2014 ([4]).

(2) *kvalitetsriskhantering*: systematisk process, som tillämpas både förebyggande och i efterhand, för bedömning, kontroll, kommunikation och översyn av risker för den aktiva substansens kvalitet.

(3) *intermediat*: material som framställs under steg i tillverkningen av en aktiv substans och som genomgår ytterligare molekylär omvandling eller rening innan det blir en aktiv substans.

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

(4) *kvalificering*: process för att visa att enheter, lokaler, utrustning, mediasystem, andra system eller material är lämpliga för den avsedda uppgiften och kan ge det förväntade resultatet.

(5) *processkontroller*: kontroller som utförs under produktionen i syfte att övervaka och vid behov justera processen för att säkerställa att intermediat eller den aktiva substansen överensstämmer med erforderliga specifikationer.

(6) *validering*: process för att visa att en metod eller process är lämplig för den avsedda användningen.

(7) *sats*: fastställd mängd material eller produkt som genomgår samma process(er) så att den kan antas vara homogen. När det gäller kontinuerlig tillverkning motsvarar en sats en fastställd fraktion av produktionen och kännetecknas av dess avsedda homogenitet.

(8) *råmaterial*: utgångsmaterial, reagens och lösningsmedel avsedda att användas vid produktionen av intermediat eller aktiva substanser.

(9) *område*: utrymme; en särskild typ av rum i en byggnad som förknippas med tillverkningen av en eller flera produkter och som har ett gemensamt ventilationssystem anses vara ett enda område.

(10) *korskontaminering*: kontaminering av ett material eller en produkt med ett annat material eller en annan produkt.

(11) *karantän*: isolering – fysisk eller på ett annat effektivt sätt – av material, intermediat eller aktiva substanser i avvaktan på beslut om frisläppning eller underkännande.

(12) *reprocessing*: återinförande av ett intermediat eller en aktiv substans, inklusive sådana som inte överensstämmer med standarder eller specifikationer, i tillverkningsprocessen och upprepning av ett kristalliseringssteg eller andra lämpliga kemiska eller fysikaliska steg i hanteringen som ingår i den etablerade tillverkningsprocessen, med undantag för vidareprocessning efter det att en processkontroll har visat att steget är ofullständigt.

(13) *kampanjtillverkning*: tillverkning under en viss tidsperiod av en serie av satser av samma produkt i följd och därefter strikt efterlevnad av fastställda kontrollåtgärder innan en annan produkt tillverkas. Samma utrustning får användas för olika produkter vid kampanjtillverkning förutsatt att lämpliga kontrollåtgärder vidtas.

(14) *bulk*: varje produkt som har genomgått alla tillverkningssteg fram till, men inte omfattande, den slutliga förpackningen.

(15) *blandning*: process där material som överensstämmer med samma specifikation kombineras för att framställa ett homogent intermediat eller en homogen aktiv substans.

(16) *primär referensstandard*: substans som genom omfattande analytiska tester har påvisats vara ett äkta material av hög renhetsgrad och som erhållits från en officiellt erkänd källa, eller som beretts genom oberoende syntes, eller som erhållits från befintligt produktionsmaterial av hög renhetsgrad, eller som beretts genom ytterligare rening av befintligt produktionsmaterial.

(17) *sekundär referensstandard*: substans med bestämd kvalitet och renhet som visats efter jämförelse med en primär referensstandard, och som används som en referensstandard för rutinmässig laboratorieanalys.

(18) *referensprov*: prov från en sats av material som används vid tillverkningen av aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel och som lagras för att analyseras om det skulle behövas under den berörda satsens hållbarhetstid.

(19) *omarbetning*: att låta ett intermediat eller en aktiv substans som inte överensstämmer med standarder eller specifikationer genomgå ett eller flera bearbetningssteg som skiljer sig från den etablerade tillverkningsprocessen i syfte att uppnå ett intermediat eller en aktiv substans med godtagbar kvalitet.

(20) *moderlut*: vätska som blivit över från kristalliserings- eller isoleringsprocesserna.

(21) *klassisk fermentering*: processer där man använder mikroorganismer som finns i naturen eller som modifierats genom konventionella metoder såsom bestrålning eller kemisk mutagenes för att framställa aktiva substanser som används som utgångsmaterial.

Artikel 3

Utgångspunkt för tillverkare av aktiva substanser

1. Utgångspunkten för tillverkaren av en aktiv substans ska fastställas i enlighet med bilagan till denna förordning. Skälen till den använda metoden ska dokumenteras.

2. Kraven i denna förordning ska tillämpas från och med den punkt som fastställts i enlighet med punkt 1.

KAPITEL II

KVALITETSSTYRNINGSSYSTEM

Artikel 4

Inrättande av ett kvalitetsstyrningssystem

1. Tillverkare ska ha ett omfattande kvalitetsstyrningssystem som är utformat för att säkerställa de aktiva substansernas kvalitet.

2. Överensstämmelse med god tillverkningssed och villkoren för godkännandet för försäljning, i tillämpliga fall, ska vara en väsentlig del av kvalitetsstyrningssystemet.

Artikel 5

Krav på kvalitetsstyrningssystemet

1. Kvalitetsstyrningssystemet ska vara utformat på grundval av följande riskhanteringsprinciper:

(a) Utvärderingen av kvalitetsrisken grundas på vetenskaplig kunskap och erfarenheter av processen och är i slutändan kopplad till skyddet av användarna och de behandlade djurens säkerhet.

(b) Arbetsinsatsen, formaliteten och dokumenteringen vad gäller kvalitetsriskhanteringen står i proportion till risknivån.

2. Tillverkaren ska dokumentera kvalitetsstyrningssystemet och ska övervaka dess ändamålsenlighet.

3. I kvalitetsstyrningssystemet ska följande anges:

(a) Tillverkarens organisationsstruktur.

(b) Förfaranden, processer, resurser och verksamheter som är nödvändiga för att säkerställa den aktiva substansens kvalitet och renhet.

(c) De personer som har tillstånd att frisläppa aktiva substanser och intermediat.

4. Kvalitetsstyrningssystemet ska säkerställa att

(a) det finns tillräckligt med personal med nödvändiga kvalifikationer och lämplig utbildning samt en tydlig ansvarsfördelning, inklusive ledningsansvar,

(b) det finns en kvalitetsenhet som är oberoende av produktionen och som fullgör både kvalitetssäkrings- och kvalitetskontrollansvaret,

(c) lokalerna och utrustningen är lämpliga för den avsedda användningen och underhålls på korrekt sätt,

(d) all kvalitetsrelaterad verksamhet dokumenteras vid den tidpunkt då den utförs och alla register innehåller en uppgift om vem som skapade posten,

(e) det finns ett lämpligt dokumentationssystem som säkerställer att lämpliga specifikationer fastställs för material som används vid tillverkningen av den aktiva substansen och intermediaten, att produktions- och kvalitetskontrollförfarandena är tydligt fastställda och att lämpliga register förs,

(f) tillverkningsprocessen ses över systematiskt för att säkerställa att den konsekvent resulterar i en produkt som håller den kvalitet som krävs i enlighet med relevanta specifikationer,

(g) lämpliga kontroller utförs, inklusive processkontroller och valideringar,

(h) resultaten av produkt- och processövervakningen beaktas i samband med satsfrisläppning och vid undersökningen av avvikelser,

(i) kvalitetsdefekter, avvikelser och andra problem eller ovanliga händelser som kan påverka den aktiva substansens kvalitet upptäcks, att orsakerna undersöks och att lämpliga korrigerande och/eller förebyggande åtgärder vidtas,

(j) det finns förfaranden för prospektiv utvärdering av planerade förändringar och godkännandet av dem innan de genomförs, med beaktande av tillämpliga lagstadgade krav, samt för utvärderingen av genomförda förändringar (kontroll av förändringar),

(k) inga material frisläpps eller används innan kvalitetsenheten har slutfört utvärderingen med tillfredsställande resultat, såvida det inte finns lämpliga system för sådan användning,

(l) det finns förfaranden för att i god tid underrätta ledningen om tillsynsinspektioner, allvarliga brister vad gäller god tillverkningssed, produktfel och relaterade åtgärder,

(m) det finns en process för egeninspektion och/eller kvalitetsrevision som innebär att kvalitetsstyrningssystemets ändamålsenlighet regelbundet bedöms.

Artikel 6

Kvalitetsenhetens ansvarsområden

1. Kvalitetsenheten ska ansvara för både kvalitetssäkring och kvalitetskontroll.

2. Kvalitetsenhetens ansvarsområden ska bland annat omfatta följande:

(a) Frisläppning eller kassering av aktiva substanser och intermediat.

(b) Inrättande av ett system för frisläppning eller kassering av råmaterial, intermediat samt förpackning- och märkningsmaterial.

(c) Granskning av register över produktion av satser och register över laboratoriekontroller vad gäller kritiska processparametrar innan den aktiva substansen frisläpps.

(d) Godkännande av

i) specifikationer och huvuddokument för produktion,

ii) förfaranden som påverkar de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet,

iii) kontraktstillverkare av intermediat och aktiva substanser,

iv) förändringar som kan påverka de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet.

(e) Granskning och godkännande av alla relevanta kvalitetsrelaterade dokument.

(f) Säkerställande av att

i) kritiska avvikelser undersöks och åtgärdas,

ii) egeninspektioner och/eller internrevisioner utförs,

iii) kvalitetsrelaterade reklamationer undersöks och åtgärdas,

iv) ändamålsenliga system används för underhåll och kalibrering av kritisk utrustning,

v) material testas på lämpligt sätt och resultaten rapporteras,

vi) hållbarhetsuppgifter som stöder omanalys av aktiva substanser eller intermediat är tillgängliga, vid behov.

(g) Utförande av de produktkvalitetskontroller som avses i artikel 8.

3. Kvalitetsenhetens ansvarsområden ska dokumenteras skriftligen och får inte delegeras.

Artikel 7

Produktionsenhetens ansvarsområden

Ansvarsområdena vad gäller produktionsverksamhet ska dokumenteras skriftligen och ska omfatta åtminstone följande:

— Utarbetande, granskning, godkännande och distribution av anvisningar om produktionen av aktiva substanser eller intermediat i enlighet med skriftliga förfaranden.

— Produktion av aktiva substanser och, i tillämpliga fall, intermediat i enlighet med på förhand godkända anvisningar.

— Granskning av alla register över produktion av satser och säkerställande av att de är fullständiga och undertecknade.

— Rapportering och utvärdering av alla produktionsavvikelser, undersökning av kritiska avvikelser och dokumentering av slutsatserna.

— Rengöring och vid behov desinficering av produktionslokaler.

— Utförande av kalibreringar och förande av register över dessa kalibreringar.

— Underhåll av lokaler och utrustning och förande av register över underhållsverksamhet.

— Granskning och godkännande av valideringsprotokoll och valideringsrapporter.

— Utvärdering av föreslagna produkt-, process- eller utrustningsförändringar.

— Säkerställande av kvalificering av utrymmen och utrustning som är nya eller modifierade.

Artikel 8

Produktkvalitetskontroller

1. Produktkvalitetskontroller ska utföras och dokumenteras årligen för varje aktiv substans, med beaktande av tidigare kontroller, och ska omfatta åtminstone en kontroll av

(a) kritiska processkontroller och kritiska testresultat för aktiva substanser,

(b) alla satser som inte uppfyllde fastställda specifikationer,

(c) alla kritiska avvikelser eller bristande överensstämmelse och undersökningen av detta,

(d) alla förändringar av tillverkningsprocessen eller analysmetoderna,

(e) resultaten av hållbarhetsövervakningsprogrammet,

(f) alla kvalitetsrelaterade returer, reklamationer och indragningar,

(g) de korrigerande åtgärdernas lämplighet.

2. Resultaten av produktkvalitetskontrollen ska utvärderas och det ska bedömas huruvida korrigerande och/eller förebyggande åtgärder krävs. Skälen till de korrigerande åtgärderna ska dokumenteras och överenskomna korrigerande åtgärder ska slutföras i god tid och på ett ändamålsenligt sätt.

Artikel 9

Egeninspektion

1. Regelbundna egeninspektioner ska utföras för att övervaka genomförandet av förfarandena för personal, lokaler, utrustning, dokumentation, produktion, kvalitetskontroll, kvalitetsstyrningssystem och satsfrisläppning samt förfarandena för att hantera kvalitetsrelaterade reklamationer och indragningar.

2. Vid egeninspektionerna ska det verifieras att de förfaranden som avses i punkt 1 är lämpliga och säkerställer att de aktiva substanserna uppfyller de erforderliga kvalitetsstandarderna och överensstämmer med god tillverkningssed.

3. Egeninspektioner ska dokumenteras. Rapporterna ska innehålla de iakttagelser som gjorts och, i tillämpliga fall, förslag till korrigerande åtgärder. De åtgärder som därefter vidtas ska också dokumenteras.

KAPITEL III

PERSONAL

Artikel 10

Allmänna personalkrav

1. Vid varje tillverkningsanläggning ska det finnas tillräckligt med personal med nödvändiga kvalifikationer och nödvändig praktisk erfarenhet vad gäller den avsedda verksamheten. De enskilda ansvarsområdena ska tydligt anges för all personal.

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

Artikel 11

Utbildning

1. All personal ska få grundläggande utbildning och fortutbildning som är relevant för deras arbetsuppgifter. Utbildning i kvalitetsstyrningssystemet och god tillverkningssed ska ges till personal som arbetar i produktions- eller lagringsområden eller kontrollaboratorier. Personal som arbetar i områden där kontaminering är en fara, såsom rena områden eller områden där högaktiva, toxiska, infektiösa eller sensibiliserande material hanteras, ska ges särskild utbildning. Utbildning ska även omfatta de hygienföreskrifter som avses i artikel 12.

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

Artikel 12

Hygien

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

2. Personer som lider av en smittsam sjukdom eller som har öppna sår på en exponerad del av kroppen får inte delta i verksamhet som kan leda till att de aktiva substansernas säkerhet eller kvalitet äventyras.

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

4. Direkt kontakt mellan operatören och den exponerade produkten samt med någon del av utrustningen som kommer i kontakt med produkterna ska undvikas.

5. Att konsumera eller förvara mat, dryck eller produkter avsedda att tuggas eller rökas ska vara förbjudet i produktions- och lagringsområdena.

KAPITEL IV

LOKALER

Artikel 13

Allmänna lokalkrav

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

2. Flödet av material och personal genom lokalerna ska lämpa sig för att undvika sammanblandning eller kontaminering.

3. Det ska finnas fastställda områden eller kontrollsystem för följande åtgärder:

(a) Mottagande, identifiering, provtagning och karantän av inkommande material, tills det frisläpps eller kasseras.

(b) Produktionsverksamhet.

(c) Laboratorieverksamhet.

(d) Förpacknings- och märkningsverksamhet.

(e) Karantän före frisläppning eller kassering av aktiva substanser och intermediat.

(f) Provtagning av aktiva substanser och intermediat.

(g) Lagring av frisläppta material.

(h) Förvaring av kasserade material före efterföljande bortskaffande (t.ex. returnering, reprocessing eller destruktion).

4. Det ska finnas lämpliga toalett- och tvättutrymmen för personalen. Tvättutrymmen ska hållas rena och det ska finnas varmt och kallt vatten, efter behov, tvål eller annat rengöringsmedel samt lufttorkar eller engångshanddukar. Toalett- och tvättutrymmen ska vara avskilda från tillverkningsområdena.

5. Det ska finnas lämpliga dusch- eller omklädningsutrymmen, i tillämpliga fall.

6. Laboratorieområden och laboratorieverksamhet ska i allmänhet vara åtskilda från produktionsområdena.

7. Genom undantag från punkt 6 får laboratorieområden vara belägna i produktionsområden om följande villkor är uppfyllda:

(a) Produktionsverksamheten har ingen negativ inverkan på laboratoriemätningarnas noggrannhet.

(b) Laboratoriet och verksamheten där har ingen negativ inverkan på produktionsprocessen eller på de aktiva substanserna eller intermediaten.

8. Alla mediasystem som påverkar produktkvaliteten ska vara kvalificerade och övervakas (t.ex. system för ånga, gaser, komprimerad luft, uppvärmning, ventilation och luftkonditionering). Åtgärder ska vidtas när gränsvärdena för dessa mediasystem överskrids. Ritningar till dessa mediasystem ska finnas tillgängliga.

9. Lämpliga ventilations-, luftfiltrerings- och utsugssystem ska finnas tillgängliga, vid behov. Dessa system ska vara utformade och konstruerade så att de minimerar risken för kontaminering och korskontaminering och ska omfatta utrustning för kontroll av lufttryck, mikroorganismer, i tillämpliga fall, damm, luftfuktighet och temperatur, på ett sätt som lämpar sig för tillverkningssteget. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt att minimera riskerna för kontaminering och korskontaminering i områden där aktiva substanser exponeras för omgivningen.

10. Om luft återcirkuleras till produktionsområden ska lämpliga åtgärder vidtas för att kontrollera riskerna för kontaminering och korskontaminering.

11. Monterade rör ska identifieras på lämpligt sätt genom identifiering av enskilda ledningar, dokumentation, datorkontrollsystem eller andra metoder.

12. Avlopp ska vara av lämplig storlek och ska vara försedda med luftgap eller någon annan lämplig anordning som förhindrar återflöde, i tillämpliga fall.

13. Alla områden ska ha tillräcklig belysning för att rengöring, underhåll och korrekt drift ska kunna utföras.

14. Avloppsvatten, sopor och annat avfall i och från byggnader och deras närmaste omgivning ska bortskaffas i tid, under betryggande och hygieniska betingelser. Behållare och rör för avfallsmaterial ska vara tydligt märkta.

15. En master file för anläggningen ska utarbetas för varje tillverkningsanläggning, och denna ska innehålla en övergripande beskrivning av lokalerna, av verksamheten vid tillverkningsanläggningen och av det kvalitetssystem som tillämpas. Denna master file ska följa förlagan i bilaga VI till kommissionens genomförandeförordning genomförandeförordning (EU) 2025/2091 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 14

Vatten

1. Vatten som används vid tillverkning av aktiva substanser ska lämpa sig för den avsedda användningen.

2. Vatten som används vid tillverkning av aktiva substanser ska vara av åtminstone dricksvattenkvalitet, om inte annat motiveras.

3. När dricksvattenkvalitet inte räcker för att säkerställa de aktiva substansernas kvalitet och strängare vattenkvalitetsspecifikationer krävs ska lämpliga specifikationer för fysikaliska, kemiska och mikrobiologiska egenskaper, icke önskvärda organismer och endotoxiner fastställas.

4. Om vatten som används vid tillverkning av aktiva substanser behandlas av tillverkaren för att uppnå en fastställd kvalitet ska den process som vattnet genomgår valideras och övervakas, och åtgärdsgränser ska fastställas för att säkerställa vattnets kvalitet.

5. Vatten som används i de slutliga isolerings- och reningsstegen i produktionen av en icke-steril aktiva substans som är avsedd för produktion av ett sterilt veterinärmedicinskt läkemedel ska övervakas och kontrolleras med avseende på antal mikroorganismer, icke önskvärda organismer samt endotoxiner.

Artikel 15

Inneslutning

1. Såvida inte validerade inaktiverings- och rengöringsförfaranden har fastställts och upprätthålls ska särskilda produktionsområden användas för infektiösa material eller material med hög farmakologisk aktivitet eller toxicitet.

2. Lämpliga åtgärder ska fastställas och vidtas för att förhindra korskontaminering från bland annat personal och material som förflyttas från ett område till ett annat.

3. Produktionsverksamhet (inklusive vägning, malning eller förpackning) när det gäller högtoxiska icke-farmaceutiska material såsom biocider och växtskyddsmedel får inte äga rum i lokaler som används för produktion av aktiva substanser.

4. Hantering och lagring av högtoxiska icke-farmaceutiska material ska åtskiljas från aktiva substanser.

5. Ett omfattande och ändamålsenligt kvalitetssystem med lämplig kvalitetskontroll och kvalitetsriskhantering ska användas för att avgöra om produktionsområden behöver användas för produktion av flera olika aktiva substanser och i vilken utsträckning, och för att minska risken för kontaminering.

Artikel 16

Sanering och underhåll

1. Skriftliga förfaranden ska upprättas för att tilldela ansvar för sanering och beskriva rengöringsscheman, metoder, utrustning och material som ska användas för rengöring av byggnader och lokaler.

2. Skriftliga förfaranden ska också upprättas för användningen av lämpliga rodenticider, insekticider, fungicider, gasningsmedel samt rengörings- och desinficeringsmedel för att förhindra kontaminering av utrustning, råmaterial, förpacknings- eller märkningsmaterial, aktiva substanser eller intermediat.

KAPITEL V

UTRUSTNING

Artikel 17

Utformning och konstruktion

1. Utrustning för tillverkningsprocesser för aktiva substanser eller intermediat ska

(a) ha en lämplig utformning och storlek samt vara korrekt placerad och kvalificerad för den avsedda användningen,

(b) vara rengjord, vid behov sanerad och underhållas,

(c) vara konstruerad så att kontaktytorna inte påverkar produkternas kvalitet utöver de fastställda specifikationerna för den aktiva substansen,

(d) användas inom sitt kvalificerade driftområde.

2. Viktig utrustning och permanent installerade tillverkningslinjer som används vid produktion av aktiva substanser eller intermediat ska identifieras på lämpligt sätt.

3. Substanser som krävs för drift av utrustning som används vid tillverkningsprocesser, såsom smörjmedel, värmebärare eller kylmedel, får inte komma i kontakt med de aktiva substanserna eller intermediaten. Avvikelser från detta krav ska utvärderas för att kontrollera att de aktiva substansernas eller intermediatens ändamålsenlighet inte påverkas. När så är möjligt ska de smörjmedel och oljor som används under drift av utrustning som används vid tillverkningsprocesser vara av livsmedelskvalitet.

4. Stängd eller sluten utrustning ska användas när så är lämpligt. Om öppen utrustning används eller om utrustning öppnas ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas för att minimera risken för kontaminering.

5. Tillverkaren ska säkerställa att aktuella ritningar finns tillgängliga för utrustning som används vid tillverkningsprocesser och kritiska installationer såsom instrument och mediasystem.

Artikel 18

Underhåll och rengöring

1. Tillverkare ska fastställa följande:

(a) Scheman och förfaranden, inklusive tilldelning av ansvar, för underhåll av utrustning som används vid tillverkningsprocesser.

(b) Skriftliga förfaranden för rengöring av utrustning och efterföljande frisläppning för användning vid tillverkningen av aktiva substanser och intermediat.

2. Rengöringsförfarandena ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra rengöring av varje typ av utrustning på ett reproducerbart och ändamålsenlighet sätt, och ska omfatta en beskrivning av följande:

(a) Tilldelning av ansvar för rengöring av utrustning.

(b) Rengöringsscheman, vid behov även saneringsscheman.

(c) Metoder och material, inklusive utspädning av rengöringsmedel som används för att rengöra utrustning.

(d) Anvisningar för demontering och återmontering av varje utrustningsdel för att säkerställa korrekt rengöring, vid behov.

(e) Anvisningar för borttagning eller utplåning av tidigare satsidentifiering.

(f) Anvisningar för skydd av ren utrustning mot kontaminering före användning.

(g) Inspektion av utrustningens renhet omedelbart innan den används, om möjligt.

(h) Längsta tillåtna tid mellan slutförandet av bearbetningen och rengöringen av utrustningen, i tillämpliga fall.

3. Utrustning och redskap ska rengöras, lagras och vid behov saneras eller steriliseras för att förhindra kontaminering eller överföring av ett material som skulle påverka de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet utöver de fastställda specifikationerna för de aktiva substanserna eller intermediaten.

4. Om utrustning är avsedd att användas för kontinuerlig produktion eller kampanjtillverkning av en serie av satser av samma aktiva substans eller intermediat i följd ska utrustningen rengöras med lämpliga intervall för att förhindra ansamling och överföring av kontaminanter.

5. Utrustning som inte är avsedd att användas för kontinuerlig produktion eller kampanjtillverkning av en serie av satser av samma aktiva substans eller intermediat i följd ska rengöras mellan produktion av olika material för att förhindra korskontaminering.

6. Acceptanskriterier för produktrester och valet av rengöringsförfaranden och rengöringsmedel ska fastställas och skälen till dessa val ska dokumenteras.

7. Utrustningen ska identifieras med avseende på dess innehåll och renhetsstatus.

Artikel 19

Kalibrering

1. Tillverkare ska säkerställa att följande krav uppfylls:

(a) Den utrustning för kontroll, vägning, mätning, provtagning och analys som är kritisk för att säkerställa de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet ska kalibreras i enlighet med skriftliga förfaranden och en fastställd tidsplan.

(b) Kalibrering av utrustning ska utföras med standarder som säkerställer spårbarhet till certifierade standarder, om sådana finns tillgängliga.

(c) Register ska föras över den kalibrering som avses i led b.

(d) Kalibreringsstatusen för utrustning som är kritisk för de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet ska vara känd och verifierbar.

(e) Instrument som inte uppfyller kalibreringskriterierna ska inte användas.

2. Avvikelser från certifierade standarder för kalibrering av kritisk utrustning ska undersökas för att fastställa den potentiella inverkan på kvaliteten hos de aktiva substanser eller intermediat som tillverkats med den berörda utrustningen sedan den senaste lyckade kalibreringen.

Artikel 20

Datoriserade system

1. Datoriserade system för god tillverkningssed för aktiva substanser ska valideras, med beaktande av hur versatilt, komplext och kritiskt det datoriserade systemet är.

2. Lämplig installations- och funktionskvalificering ska visa att maskinvaran och programvaran klarar av att utföra de tilldelade uppgifterna.

3. Kommersiellt tillgänglig programvara som har kvalificerats ska inte kräva samma nivå av testning som programvara som inte är kommersiellt tillgänglig. Om ett befintligt datoriserat system inte valideras vid den tidpunkt då det installeras ska det valideras retrospektivt om lämplig dokumentation finns tillgänglig.

4. Datoriserade system ska ha kontrollfunktioner som förhindrar obehörig åtkomst eller ändring eller utelämnande av uppgifter. Alla uppgiftsändringar ska dokumenteras och granskas i verifieringskedjan.

5. Det ska finnas skriftliga förfaranden för drift och underhåll av datoriserade system.

6. Om kritiska uppgifter matas in manuellt ska en ytterligare kontroll av att posten är korrekt göras av en annan operatör eller av själva systemet.

7. Incidenter i datoriserade system som kan påverka de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet eller registers eller testresultats tillförlitlighet ska dokumenteras och undersökas.

8. Förändringar av det datoriserade systemet ska göras i enlighet med ett förfarande för kontroll av förändringar och ska formellt godkännas, dokumenteras och testas, i tillämpliga fall. Register ska föras över alla förändringar av det datoriserade systemet, inklusive förändringar och förbättringar av maskinvara, programvara och andra kritiska komponenter i systemet. Dessa register ska visa att det datoriserade systemet är kontinuerligt validerat.

9. Det ska finnas ett system för säkerhetskopiering för att förhindra avbrott eller fel i det datoriserade systemet som leder till permanent förlust av uppgifter.

10. Dataskydd ska säkerställas för alla datoriserade system.

11. Uppgifter får även registreras på andra sätt utöver det datoriserade systemet.

KAPITEL VI

DOKUMENTATION

Artikel 21

Dokumentationssystem

1. Ett dokumentationssystem som lämpar sig för att uppnå målen med kvalitetsstyrningssystemet ska inrättas och upprätthållas.

2. Dokumentationssystemet ska på ett heltäckande sätt innehålla anvisningar och specifikationer som rör tillverkningen av aktiva substanser och intermediat, samt annan dokumentation som är relevant för kvalitetsstyrningssystemet, och ska säkerställa att register förs över all verksamhet som direkt eller indirekt kan påverka de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet. Dokumentationssystemet ska innehålla en uppgift om bevarandetiden för varje dokument eller register.

3. Alla produktions-, kontroll- och distributionsregister för en sats ska bevaras i minst ett år efter satsens utgångsdatum.

4. Genom undantag från punkt 3 ska register för aktiva substanser med datum för omanalys bevaras i minst tre år efter det att hela satsen har distribuerats.

5. Dokumentens innehåll ska vara otvetydigt och uppdaterat.

6. Dokumentation får föras i en rad olika format och kraven i detta kapitel är tillämpliga oavsett format. Om elektroniska eller fotografiska system, videosystem eller andra databehandlingssystem används ska de relevanta systemen först valideras för att säkerställa att de är lämpliga för lagring av uppgifterna under den föreskrivna lagringstiden.

7. Lämplig utrustning för datahämtning och ett sätt att framställa papperskopior ska finnas lätt tillgängliga om förminskningsteknik såsom mikrofilm eller elektroniska register används för att bevara specifikationer, anvisningar, förfaranden eller register.

8. Under bevarandetiden ska dokumenten och registren finnas lätt tillgängliga vid den anläggning där den verksamhet som beskrivs i dessa dokument och register ägt rum.

9. Elektroniska signaturer på dokument och register ska vara autentiserade och säkra.

Artikel 22

Specifikationer

1. Specifikationer ska fastställas för

(a) råmaterial,

(b) intermediat,

(c) aktiva substanser,

(d) märknings- och förpackningsmaterial.

2. Specifikationer ska fastställas för alla andra material som används vid produktionen av aktiva substanser och intermediat som väsentligt kan påverka de aktiva substansernas och intermediatens kvalitet.

3. Acceptanskriterier ska fastställas och dokumenteras för processkontroller.

Artikel 23

Register över rengöring, underhåll och användning av utrustning

1. Register ska föras över användning, rengöring, sanering, sterilisering och underhåll av viktig utrustning. Dessa register ska innehålla följande:

(a) Datum och, när så är lämpligt, tidpunkt.

(b) Produkt och satsnummer på varje sats som bearbetas med hjälp av utrustningen.

(c) Den person som utfört rengöringen och underhållet.

2. Enskilda register krävs inte för utrustning som används för tillverkning av en enda aktiv substans eller ett enda intermediat, förutsatt att satserna tillverkas i en spårbar följd.

3. Register över användning, rengöring, sanering, sterilisering och underhåll av viktig utrustning får antingen ingå i satsregistret eller föras separat.

Artikel 24

Register över råmaterial, intermediat och märknings- och förpackningsmaterial för aktiva substanser

1. Lämpliga register ska föras för att göra det möjligt att spåra en sats hela historik.

2. Register över mottagande och satsbearbetning ska föras för varje leverans av material som används vid tillverkningen, inklusive råmaterial, intermediat och märknings- och förpackningsmaterial. Dessa register ska innehålla följande:

(a) Namn på tillverkaren av det levererade materialet.

(b) Identitet och mängd för varje leverans av varje sats av råmaterial, intermediat eller märknings- och förpackningsmaterial för aktiva substanser.

(c) Leverantörens namn.

(d) Leverantörens id-nummer.

(e) Det id-nummer som tilldelats vid mottagandet och datum för mottagandet.

(f) Resultat av eventuella tester eller granskningar som utförts och slutsatserna av dem.

(g) Register som spårar användningen av material.

(h) Dokumentation om kontroll och granskning av märknings- och förpackningsmaterial för aktiva substanser med avseende på överensstämmelse med fastställda specifikationer.

(i) Slutligt beslut om kasserade råmaterial, intermediat eller märknings- och förpackningsmaterial för aktiva substanser.

3. Referensetiketter ska sparas för jämförelse med utfärdade etiketter.

Artikel 25

Huvuddokument för produktion

1. Ett huvuddokument för produktion för varje aktiv substans och intermediat ska utarbetas, dateras och undertecknas av en person och oberoende kontrolleras, dateras och undertecknas av en annan person på kvalitetsenheten.

2. Det huvuddokument för produktion som avses i punkt 1 ska innehålla följande:

(a) Namnet på den aktiva substans eller det intermediat som tillverkas och en referenskod som identifierar dokumentet, i tillämpliga fall.

(b) En fullständig förteckning över råmaterial och intermediat med namn eller koder som är tillräckligt specifika för att identifiera särskilda kvalitetsegenskaper.

(c) En exakt angivelse av mängden eller förhållandet för varje råmaterial eller intermediat som ska användas, inklusive måttenheten. Om mängden inte har fastställts ska beräkningen för varje satsstorlek eller produktionskvot anges. Skillnader i mängderna av de råmaterial eller intermediat som används ska anges om de är motiverade.

(d) Produktionsplats och viktig produktionsutrustning som ska användas.

(e) Detaljerade produktionsanvisningar, inklusive

— sekvenser som ska följas,

— intervall för processparametrar som ska användas,

— provtagningsanvisningar och processkontroller med acceptanskriterier, i tillämpliga fall,

— tidsfrister för slutförande av enskilda bearbetningssteg och för den totala processen, i tillämpliga fall,

— intervall för förväntad avkastning vid lämpliga bearbetningsfaser eller tidpunkter,

— särskilda anmärkningar och försiktighetsåtgärder som ska följas, i tillämpliga fall, eller korshänvisningar till dessa,

— anvisningar för lagring av den aktiva substansen eller intermediatet för att garantera att den/det lämpar sig för användningen, inklusive märknings- och förpackningsmaterial, samt särskilda lagringsförhållanden med tidsfrister, i tillämpliga fall.

Artikel 26

Register över produktion av satser och kontroller

1. Register över produktion av satser ska utarbetas för varje aktiv substans och intermediat. Dessa register över produktion av satser ska

(a) för varje sats innehålla all den information som avses i punkt 2,

(b) kontrolleras innan registret utfärdas för att garantera att det utfärdas i korrekt version och är en läsbar och exakt återgivning av det relevanta huvuddokumentet för produktion,

(c) innehålla en hänvisning till det huvuddokument för produktion som används, i händelse av att registret över produktion av satser skapas från en separat del av huvuddokumentet för produktion,

(d) numreras med ett unikt sats- eller id-nummer och dateras och undertecknas när det utfärdas. Vid kontinuerlig produktion får produktkoden tillsammans med datum och tidpunkt tjäna som unik identifierare tills det slutliga numret tilldelas.

2. Register över produktion av satser och kontroller ska innehålla

(a) datum och vid behov tidpunkter för produktion och kontroll,

(b) identifiering av viktig utrustning (reaktorer, torkar, kvarnar osv.) som används,

(c) specifik identifiering av varje sats, inklusive vikt, mått och satsnummer för råmaterial, intermediat och allt reprocessat material som används vid tillverkning,

(d) resultat som dokumenterats för kritiska processparametrar,

(e) utförda provtagningar,

(f) signaturer av de personer som utför och direkt övervakar eller kontrollerar varje kritiskt steg i processen,

(g) resultat från tester under processen och laboratorieförsök,

(h) avkastning vid lämpliga faser eller tidpunkter,

(i) beskrivning av förpackning och märkning av den aktiva substansen eller intermediatet,

(j) referensetiketten för den aktiva substansen eller intermediatet, om de är kommersiellt tillgängliga,

(k) varje avvikelse från förfaranden och anvisningar eller varje ovanlig händelse som kan påverka tillverkningen eller testningen av den aktiva substansen, utvärderingen av den, den undersökning som utförts (vid behov) eller hänvisning till den undersökningen om denna information sparas separat,

(l) resultat av frisläppningstestningen.

3. Skriftliga förfaranden ska upprättas och följas för undersökningar av kritiska avvikelser från förfaranden och anvisningar eller varje ovanlig händelse som kan påverka tillverkningen eller testningen av den aktiva substansen eller bristande överensstämmelse med specifikationerna för en sats av aktiva substanser eller intermediat. Undersökningen ska omfatta andra satser som kan ha påverkats av denna avvikelse eller bristande överensstämmelse.

Artikel 27

Register över laboratoriekontroller

1. Register över laboratoriekontroller ska utarbetas för varje aktiv substans. Dessa register över laboratoriekontroller ska innehålla fullständiga uppgifter från alla tester som utförts för att säkerställa överensstämmelse med fastställda specifikationer och standarder, inklusive granskningar och analyser och särskilt följande:

(a) En beskrivning av de prover som mottagits för testning, inklusive materialets namn eller källa, satsnummer eller annan identifieringskod, provtagningsdatum och, i tillämpliga fall, mängd och det datum då provet mottogs för testning.

(b) En beskrivning av eller hänvisning till varje testmetod som använts.

(c) Uppgift om vikt eller mått för det prov som använts för varje test enligt metodbeskrivningen. Uppgifter om eller en korshänvisning till beredningen och testningen av referensstandarder, reagens och standardlösningar.

(d) Ett fullständigt register över alla rådata som genererats under varje test, tillsammans med diagram, kurvor och spektrum från laboratorieinstrument, korrekt identifierade för att visa det specifika material och den sats som testats.

(e) Ett register över alla beräkningar som gjorts i samband med testet, med bland annat måttenheter, omvandlingsfaktorer och ekvivalensfaktorer.

(f) En redogörelse för testresultaten och en jämförelse av dem med fastställda acceptanskriterier.

(g) Signatur av den person som utfört varje test och datum då testerna utfördes.

(h) Datum och signatur av en andra person som visar att det har kontrollerats att posterna är korrekta, fullständiga och överensstämmer med fastställda standarder.

2. Register över laboratoriekontroller ska också innehålla fullständiga uppgifter om

(a) alla ändringar som gjorts av en etablerad analysmetod,

(b) regelbunden kalibrering av laboratorieinstrument, apparatur, mätare och registreringsanordningar,

(c) all hållbarhetstestning som utförts med avseende på de aktiva substanserna,

(d) undersökningar av resultat som inte överensstämmer med specifikationerna.

Artikel 28

Granskning av register över produktion av satser och laboratoriekontroller

1. Skriftliga förfaranden ska upprättas och följas för granskning och godkännande av det register över produktion av satser som avses i artikel 26 och det register över laboratoriekontroller som avses i artikel 27, för att säkerställa att den aktiva substansen eller intermediatet överensstämmer med fastställda specifikationer innan en sats frisläpps.

2. Register över produktion av satser och laboratoriekontroller som avser icke-kritiska processteg får granskas av personal med lämpliga kvalifikationer eller andra enheter i enlighet med förfaranden som godkänts av kvalitetsenheten.

3. Alla rapporter om avvikelser, undersökningar och resultat som inte överensstämmer med specifikationerna ska granskas, som en del av granskningen av satsregistret, innan satsen frisläpps.

4. Kvalitetsenheten kan delegera ansvaret och befogenheten för frisläppning av intermediat till produktionsenheten, med undantag för de intermediat som avsänds utanför tillverkarens kontroll.

KAPITEL VII

MATERIALHANTERING

Artikel 29

Hantering av material

1. Hantering av material, inklusive aspekter som rör mottagande, identifiering, karantän, lagring, hantering, provtagning, testning och godkännande eller kassering, ska ske i enlighet med skriftliga förfaranden eller anvisningar och dokumenteras på lämpligt sätt.

2. Leverantörer av material som används vid tillverkningen av den aktiva substansen ska godkännas av kvalitetsenheten efter verifiering av lämpligheten. När det gäller kritiska material är kvalificering av leverantörer ett krav. Nivån av tillsyn ska stå i proportion till riskerna med de enskilda materialen.

3. Alla material ska köpas in i enlighet med den relevanta specifikationen.

4. Om leverantören av ett kritiskt material inte är tillverkaren av det materialet ska tillverkarens namn och adress vara kända för tillverkaren av intermediatet eller den aktiva substansen.

5. Förändringar vad gäller försörjningskällan till kritiska råmaterial ska hanteras i enlighet med kapitel XIII.

Artikel 30

Mottagande av och karantän för inkommande material

1. Vid mottagandet ska det kontrolleras visuellt att varje behållare eller grupp av behållare av material är korrekt märkt och att det finns ett samband mellan det namn som leverantören använder och det namn som tillverkaren använder, om de är olika.

2. Skador på behållare och andra problem (t.ex. bevis för manipulering av förseglingar eller bevis för att förpackningen är bruten) som kan ha en negativ inverkan på materialets kvalitet ska undersökas.

3. Inkommande material ska fysiskt eller administrativt placeras i karantän omedelbart efter mottagandet tills frisläppningen har godkänts av en ansvarig person, efter verifiering av överensstämmelse med de relevanta specifikationerna.

4. Innan inkommande material blandas med befintliga lager (t.ex. lösningsmedel eller lager i silo) ska de identifieras som korrekta, vid behov testas, och frisläppas. Det ska finnas förfaranden för att förhindra att material felaktigt lossas i befintliga lager.

5. När bulkleveranser sker i fordonstankar som inte är avsedda endast för detta ändamål ska det garanteras att det inte förekommer någon korskontaminering. Detta kan garanteras på ett eller flera av följande sätt:

— Ett intyg på rengöring.

— Testning för att upptäcka spårföroreningar.

— Granskning av leverantören.

6. Stora behållare för lagring och komponenter som grenkopplingar, inlopps- och utloppsrör ska identifieras på lämpligt sätt.

7. Varje behållare eller grupp av behållare med inkommande material ska tilldelas och identifieras med ett särskilt kod-, sats- eller mottagningsnummer. Detta nummer ska användas för att dokumentera den efterföljande användningen av varje sats.

8. Det ska finnas ett system för att identifiera statusen för varje sats vid mottagande och karantän.

Artikel 31

Testning av inkommande material

1. Åtminstone ett test ska utföras för att verifiera identiteten på varje sats av inkommande material. Leverantörens analysintyg får användas i stället för testning, förutsatt att tillverkaren har ett system för att utvärdera leverantörer.

2. Leverantörsgodkännandet ska omfatta en utvärdering som ger tillräckliga bevis (t.ex. tidigare efterlevnad) för att tillverkaren konsekvent tillhandahåller material som uppfyller de relevanta specifikationerna.

3. En fullständig analys ska utföras på minst tre satser av inkommande material innan intern testning av detta material minskas. Denna fullständiga analys ska utföras med lämpliga intervall och jämföras med leverantörens analysintyg.

4. Analysintygens tillförlitlighet ska kontrolleras regelbundet.

5. Genom undantag från punkt 1 behöver processhjälpmedel, farliga eller högtoxiska råmaterial, andra specialmaterial eller material som överförs till en annan enhet under tillverkarens kontroll inte testas om det finns ett analysintyg från leverantören som visar att dessa material överensstämmer med fastställda specifikationer. Fastställandet av dessa materials identitet ska omfatta en visuell kontroll av behållare, etiketter och registrering av satsnummer. Om dessa material inte testas på plats ska detta motiveras och dokumenteras.

Artikel 32

Provtagning av inkommande material

1. Personal som ansvarar för provtagning ska få utbildning i metoder och utrustning för provtagning, riskerna för korskontaminering, försiktighetsåtgärder som ska iakttas för instabila eller sterila substanser, behovet av att dokumentera oförutsedda eller ovanliga omständigheter samt andra aspekter som är relevanta för provtagningen.

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

(a) Antal behållare som ska provtas.

(b) Vilken del av behållaren som ska provtas.

(c) Den provmängd som ska tas från varje behållare.

3. Antalet behållare som ska provtas och provets storlek ska baseras på en provtagningsplan som ska ta hänsyn till följande:

(a) Hur kritiskt det inkommande materialet är.

(b) Materialets variabilitet.

(c) Leverantörens tidigare efterlevnad.

(d) Den provmängd som krävs för analys.

4. Provtagning ska utföras på fastställda platser och genom förfaranden som är utformade för att förhindra kontaminering av det provtagna materialet och kontaminering av andra material.

5. Behållare från vilka prover tas ska öppnas försiktigt och sedan stängas igen. De ska märkas så att det framgår att ett prov har tagits.

6. Provbehållare ska vara försedda med en etikett som anger innehåll, satsnummer, provtagningsdatum och vilka behållare proverna har tagits från.

Artikel 33

Omutvärdering av material

Alla material ska omutvärderas vid behov för att fastställa deras lämplighet för användning (t.ex. efter långvarig lagring eller exponering för värme eller fuktighet).

KAPITEL VIII

PRODUKTIONS- OCH PROCESSKONTROLLER

Artikel 34

Produktionsverksamhet

1. Råmaterial för tillverkning av aktiva substanser eller intermediat ska vägas eller mätas under lämpliga förhållanden som inte påverkar deras lämplighet för användning.

2. Vågar och mätutrustning ska ha ett lämpliga intervall och lämplig precision för att säkerställa vägningarnas noggrannhet.

3. När ett material delas upp för senare användning i produktionsverksamhet ska den behållare där materialet placeras vara lämplig och identifieras så att följande information är tillgänglig:

(a) Materialets namn eller artikelkod.

(b) Mottagnings- eller kontrollnummer.

(c) Materialets vikt eller mått i den nya behållaren.

(d) Datum för omutvärdering eller omanalys vid behov.

4. Kritisk verksamhet, inklusive kritisk vägning, mätning eller uppdelning, ska verifieras eller genomgå en likvärdig kontroll. Före användning ska tillverkaren säkerställa att dess produktionspersonal verifierar att materialet är det material som anges i satsregistret för den aktiva substansen eller intermediatet i fråga.

5. Den faktiska avkastningen ska jämföras med den förväntade avkastningen i bestämda steg i produktionsprocessen. Förväntad avkastning med lämpliga intervall ska fastställas på grundval av tidigare laboratoriedata, data från satser av pilotstorlek eller tillverkningsdata. Avkastningsavvikelser kopplade till kritiska processteg ska undersökas för att fastställa deras inverkan eller potentiella inverkan på de berörda satsernas resulterande kvalitet.

6. Alla avkastningsavvikelser ska dokumenteras och förklaras. Alla kritiska avvikelser ska undersökas.

7. Bearbetningsstatusen för viktig utrustning ska anges antingen på den enskilda utrustningen eller genom lämplig dokumentation, datorkontrollsystem eller andra metoder.

8. Material som ska reprocessas eller omarbetas ska kontrolleras på lämpligt sätt för att förhindra obehörig användning.

Artikel 35

Tidsfrister

När tidsfrister anges i huvuddokumentet för produktion ska dessa tidsfrister iakttas för att säkerställa de aktiva substansernas och intermediatens kvalitet. Avvikelser från tidsfrister ska dokumenteras och utvärderas.

Artikel 36

Processkontroller och provtagning under processen

1. Skriftliga förfaranden ska upprättas för att övervaka arbetsgången och kontrollera resultatet av bearbetningssteg som orsakar variationer i de aktiva substansernas och intermediatens kvalitet. Processkontroller och acceptanskriterier för dem ska fastställas på grundval av den information som samlats in i utvecklingssteget eller historiska data.

2. Acceptanskriterierna och testningens typ och omfattning får baseras på

(a) karaktären hos det intermediat eller den aktiva substans som tillverkas,

(b) reaktionen eller det processteg som utförs,

(c) i vilken grad processen orsakar variationer i den aktiva substansens eller intermediatets kvalitet.

3. Mindre stränga processkontroller kan vara lämpliga i tidiga bearbetningssteg, medan strängare kontroller kan vara lämpliga i senare bearbetningssteg (t.ex. isolerings- och reningssteg).

4. Kritiska processkontroller och kritisk processövervakning, inklusive kontrollpunkter och kontrollmetoder, ska anges skriftligen och godkännas av kvalitetsenheten.

5. Processkontroller får utföras av personal med lämpliga kvalifikationer på produktionsavdelningen. Processen får justeras utan förhandsgodkännande från kvalitetsenheten om dessa justeringar ligger inom fastställda gränser som godkänts av kvalitetsenheten. Alla tester och resultat ska dokumenteras fullt ut som en del av satsregistret.

6. Skriftliga förfaranden ska beskriva provtagningsmetoderna för material, intermediat och aktiva substanser under processen. Dessa förfaranden ska vara utformade för att förhindra kontaminering av det provtagna materialet och av andra intermediat eller aktiva substanser. Förfaranden ska upprättas för att säkerställa provernas integritet efter insamlingen.

7. Resultat som inte överensstämmer med specifikationerna ska undersökas.

8. Genom undantag från punkt 7 krävs inte undersökningar av resultat som inte överensstämmer med specifikationerna för tester under processen som utförs i syfte att övervaka eller justera processen.

Artikel 37

Blandning av satser av intermediat eller aktiva substanser

1. Satser som inte överensstämmer med specifikationerna får inte blandas med andra satser i syfte att uppfylla specifikationerna.

2. Varje sats som ingår i blandningen ska

(a) ha tillverkats enligt en etablerad process, och

(b) ha testats individuellt och funnits uppfylla lämpliga specifikationer före blandningen.

3. Godtagna blandningsprocesser omfattar

(a) blandning av små satser för att öka satsstorleken,

(b) blandning av ändslattar (t.ex. relativt små mängder isolerat material) från satser av samma intermediat eller aktiva substans för att bilda en enda sats.

4. Blandningsprocesser ska kontrolleras och dokumenteras på lämpligt sätt och den blandade satsen ska testas för överensstämmelse med fastställda specifikationer, vid behov.

5. Satsregistret för blandningsprocessen ska göra det möjligt att identifiera de enskilda satser som ingår i blandningen.

6. Om den aktiva substansens fysikaliska egenskaper är kritiska (t.ex. aktiva substanser avsedda för användning i fasta orala läkemedelsformer eller suspensioner) ska blandningsprocesserna valideras för att visa att den blandade satsen är homogen. Validering ska omfatta testning av kritiska egenskaper (t.ex. partikelstorleksfördelning, bulkdensitet och stampdensitet) som kan påverkas av blandningsprocessen.

7. Om blandningen kan påverka hållbarheten negativt ska de slutliga blandade satserna genomgå en hållbarhetstestning.

8. Den blandade satsens utgångsdatum eller datum för omanalys ska grundas på tillverkningsdatumet för de äldsta ändslattarna eller den äldsta satsen i blandningen.

Artikel 38

Kontaminationskontroll

1. Överföring av restmaterial till senare satser får inte leda till överföring av nedbrytningsprodukter eller mikrobiell kontaminering som kan ha en negativ inverkan på den aktiva substansens renhetsprofil.

2. Produktionsprocesser ska utföras på ett sätt som förhindrar kontaminering av aktiva substanser eller intermediat med andra material.

3. Försiktighetsåtgärder ska vidtas för att förhindra kontaminering vid hantering av aktiva substanser efter rening.

KAPITEL IX

FÖRPACKNING OCH MÄRKNING

Artikel 39

Allmänna förpacknings- och märkningskrav

1. Skriftliga förfaranden ska upprättas för att beskriva mottagande, identifiering, karantän, provtagning, granskning eller testning, frisläppning och hantering av förpacknings- och märkningsmaterial.

2. Förpacknings- och märkningsmaterial ska överensstämma med fastställda specifikationer. Förpacknings- och märkningsmaterial som inte överensstämmer med specifikationerna ska kasseras för att undvika att de används i processer som de inte är lämpade för.

Artikel 40

Behållare

1. Behållare ska ge tillräckligt skydd mot försämring eller kontaminering av de aktiva substanserna eller intermediaten som kan ske vid transport och lagring.

2. Behållare ska vara rena och, beroende på vilka aktiva substanser eller intermediat det rör sig om, sanerade för att säkerställa att de är lämpliga för den avsedda användningen. Behållarna får inte ha några reaktiva, additiva eller absorptiva egenskaper som kan påverka de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet utöver de fastställda gränsvärdena.

3. Om behållare återanvänds ska de rengöras i enlighet med dokumenterade förfaranden och alla tidigare etiketter ska tas bort eller utplånas.

Artikel 41

Utfärdande och kontroll av etiketter

1. Tillträde till områden där etiketter lagras ska vara begränsat till behörig personal.

2. Förfaranden ska tillämpas för att återräkna den mängd etiketter som utfärdats, använts och returnerats och för att upptäcka skillnader mellan antalet märkta behållare och antalet utfärdade etiketter. Sådana skillnader ska undersökas och undersökningen ska godkännas av kvalitetsenheten.

3. Alla överblivna etiketter med satsnummer eller annan satsrelaterad tryckning ska destrueras. Returnerade etiketter ska hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör korrekt identifiering och förhindrar sammanblandning av etiketter.

4. Inaktuella och föråldrade etiketter ska destrueras och bortskaffandet dokumenteras.

5. Tryckanordningar som används för att trycka etiketter för förpackningsprocesser ska kontrolleras för att säkerställa att all tryckning överensstämmer med trycket i registret över produktion av satser.

6. För tryckta etiketter som utfärdats för en sats ska det noggrant kontrolleras att de är rätt etiketter för satsen och att de överensstämmer med specifikationerna i huvudregistret för produktion. Resultaten av denna kontroll ska dokumenteras.

7. En av de tryckta etiketter som används för den berörda satsen ska ingå i registret över produktion av satser.

Artikel 42

Förpacknings- och märkningsverksamhet

1. Dokumenterade förfaranden ska upprättas för att säkerställa att rätt förpackningsmaterial och etiketter används.

2. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att undvika sammanblandning av förpackningsmaterial eller etiketter. Denna verksamhet ska vara fysiskt eller rumsligt avskild från verksamhet som inbegriper andra intermediat eller aktiva substanser.

3. Etiketter som används på behållare med intermediat eller aktiva substanser ska vara försedda med namnet eller id-koden, produktens satsnummer samt uppgifter om lagringsvillkor, när denna information är av avgörande betydelse för att garantera de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet.

4. Om intermediatet eller den aktiva substansen avses överföras utanför tillverkarens kontroll ska tillverkarens namn och adress, mängden innehåll, särskilda transportvillkor och eventuella särskilda rättsliga krav också anges på etiketten. För intermediat eller aktiva substanser med ett utgångsdatum ska utgångsdatumet anges på etiketten och i analysintyget. För intermediat eller aktiva substanser med ett datum för omanalys ska datumet för omanalys anges på etiketten och i analysintyget.

5. Förpacknings- och märkningslokaler ska inspekteras omedelbart före användning för att säkerställa att alla material som inte behövs för nästa förpackningsprocess har avlägsnats. Denna inspektion ska dokumenteras i registret över produktion av satser, anläggningsjournalen eller något annat dokumentationssystem.

6. Förpackade och märkta intermediat eller aktiva substanser ska kontrolleras för att säkerställa att behållare och förpackningar för satsen är försedda med korrekt etikett. Denna kontroll ska ingå i förpackningsprocessen. Resultaten av sådana kontroller ska dokumenteras i registren över produktion av satser eller kontroller.

7. Behållare med intermediat eller aktiva substanser som transporteras utanför tillverkarens kontroll ska förseglas på ett sådant sätt att om förseglingen är bruten eller saknas kommer mottagaren att veta att innehållet kan ha ändrats.

KAPITEL X

LAGRING OCH DISTRIBUTION

Artikel 43

Lagrings- och lagerförfaranden

1. Alla material som används vid tillverkning av aktiva substanser ska lagras och hanteras under lämpliga förhållanden (t.ex. kontrollerad temperatur och fuktighet, vid behov) för att säkerställa deras kvalitet och förhindra nedbrytning, kontaminering och korskontaminering.

2. När lagringsförhållandena är kritiska för upprätthållandet av materialets egenskaper ska register föras över dessa förhållanden.

3. Material som lagras i pappbehållare, pappåsar eller papplådor får inte lagras på golvet och ska, vid behov, ha tillräckligt med utrymme mellan sig för att möjliggöra rengöring och inspektion.

4. Material får inte lagras så länge att deras kvalitet försämras. Material ska kontrolleras så att det äldsta materialet används först.

5. Vissa material i lämpliga behållare får lagras utomhus, förutsatt att de identifierande etiketterna förblir läsbara och att behållarna rengörs korrekt före öppning och användning.

6. Kasserade material ska identifieras och kontrolleras inom ett karantänsystem som är utformat för att förhindra att de används vid tillverkning utan tillstånd.

7. Det ska finnas separata områden för lagring av material i karantän och kasserade, returnerade eller indragna material.

Artikel 44

Distributionsförfaranden

1. Aktiva substanser och intermediat får endast frisläppas för distribution till tredje parter efter det att de har frisläppts av kvalitetsenheten.

2. Aktiva substanser och intermediat kan överföras i karantän till en annan enhet under tillverkarens kontroll när detta har godkänts av kvalitetsenheten och om det finns lämpliga kontroller och dokumentation.

3. Aktiva substanser och intermediat ska transporteras på ett sådant sätt att deras kvalitet inte försämras.

4. Särskilda transport- eller lagringsvillkor för en aktiv substans eller ett intermediat ska anges på etiketten.

5. När det gäller verksamhet som läggs ut på entreprenad som avses i kapitel XVI ska tillverkaren (*kontraktsgivaren*) säkerställa att uppdragstagaren (*kontraktstagaren*) får den information som krävs för att utföra den verksamhet som läggs ut på entreprenad och att kontraktstagaren uppfyller de tillämpliga transport- och lagringsvillkoren.

6. Det ska finnas ett system för att spåra hur varje sats av intermediat eller aktiv substans har distribuerats så att den kan dras in.

KAPITEL XI

LABORATORIEKONTROLLER

Artikel 45

Allmänna kontroller

1. Alla specifikationer, provtagningsplaner och testförfaranden ska vara vetenskapligt motiverade och lämpliga för att säkerställa att råmaterial, intermediat, aktiva substanser samt etiketter och förpackningsmaterial uppfyller fastställda kvalitets- och renhetsstandarder.

2. Specifikationer och testförfaranden ska överensstämma med villkoren för godkännandet för försäljning. Det kan finnas specifikationer utöver dem som anges i villkoren för godkännandet för försäljning.

3. Specifikationer, provtagningsplaner och testförfaranden, inklusive ändringar av dem, ska utarbetas av lämplig organisatorisk enhet och granskas och godkännas av kvalitetsenheten.

4. Lämpliga specifikationer ska fastställas för aktiva substanser i enlighet med vedertagna standarder och i överensstämmelse med tillverkningsprocessen.

5. Specifikationerna för den aktiva substansen ska innehålla en kontroll av föroreningar (t.ex. organiska föroreningar, oorganiska föroreningar och lösningsmedelsrester). Om det finns en specifikation för mikrobiologisk renhet för den aktiva substansen ska lämpliga åtgärdsgränser för antalet mikroorganismer och icke önskvärda organismer fastställas och iakttas. Om det finns en specifikation för endotoxiner för den aktiva substansen ska lämpliga åtgärdsgränser fastställas och iakttas.

6. Laboratoriekontroller ska övervakas och dokumenteras när de utförs.

7. Förfaranden ska fastställas för undersökning och dokumentation av resultat som inte överensstämmer med specifikationerna. Dessa förfaranden ska kräva analys av uppgifter, bedömning av hur kritiska dessa resultat är, arbetsfördelning för korrigerande åtgärder och slutsatser. Ny provtagning eller omanalys efter resultat som inte överensstämmer med specifikationerna ska utföras enligt ett dokumenterat förfarande.

8. Förfaranden ska fastställas för beredning av reagens och standardlösningar och för märkning av dessa. Utgångsdatum ska tillämpas enligt vad som är lämpligt för reagens med analytisk kvalitet eller standardlösningar.

9. Primära referensstandarder ska lämpa sig för den avsedda användningen. Källan till varje primär referensstandard ska dokumenteras. Register ska föras för lagring och användning av varje primär referensstandard enligt leverantörens rekommendationer.

10. Primära referensstandarder som erhållits från en officiellt erkänd källa får användas utan testning om de lagras under förhållanden som överensstämmer med leverantörens rekommendationer.

11. Om en primär referensstandard inte är tillgänglig från en officiellt erkänd källa ska en intern primär referensstandard fastställas. Lämplig testning ska utföras för att fullt ut fastställa den interna primära referensstandardens identitet och renhet. Lämplig dokumentation för denna testning ska föras.

12. Sekundära referensstandarder ska beredas, identifieras, testas, godkännas och lagras. Lämpligheten hos varje sats av sekundär referensstandard ska fastställas före den första användningen genom jämförelse med en primär referensstandard. Varje sats av sekundär referensstandard ska regelbundet rekvalificeras enligt ett skriftligt protokoll.

Artikel 46

Testning

1. Lämpliga laboratorieförsök för att fastställa överensstämmelse med specifikationerna ska utföras för varje sats av aktiv substans och intermediat.

2. En renhetsprofil som beskriver identifierade och oidentifierade föroreningar i en typisk sats som producerats genom en särskild kontrollerad produktionsprocess ska fastställas för varje aktiv substans. Renhetsprofilen ska omfatta

(a) föroreningens identitet eller någon kvalitativ analytisk beteckning (t.ex. retentionstid),

(b) intervallet för varje identifierad förorening,

(c) en klassificering av varje identifierad förorening (t.ex. oorganisk, organisk, lösningsmedel).

3. Genom undantag från punkt 2 är renhetsprofiler inte nödvändiga för aktiva substanser som härrör från växter eller djurvävnader.

4. Renhetsprofilen ska med lämpliga intervall jämföras med renhetsprofilen enligt villkoren för godkännandet för försäljning eller med historiska data för att upptäcka förändringar av den aktiva substansen som beror på förändringar av råmaterial, driftsparametrar för utrustning eller produktionsprocessen.

5. Lämpliga mikrobiologiska tester ska utföras på varje sats av intermediat och aktiv substans om mikrobiell kvalitet anges.

Artikel 47

Analysintyg

1. På begäran ska analysintyg utfärdas för varje sats av intermediat eller aktiv substans.

2. Analysintyget ska innehålla åtminstone

(a) intermediatets eller den aktiva substansens namn och, i tillämpliga fall, klass,

(b) satsnummer,

(c) datum för frisläppning,

(d) utgångsdatum för intermediat eller aktiva substanser som har ett utgångsdatum,

(e) datum för omanalys för intermediat eller aktiva substanser som har ett datum för omanalys,

(f) varje test som utförts i enlighet med kraven enligt farmakopén eller kundkraven, inklusive acceptansgränser, och de numeriska resultat som erhållits, i tillämpliga fall.

3. Intyg ska dateras och undertecknas av behörig personal vid kvalitetsenheten och ska innehålla den ursprungliga tillverkarens namn, adress och telefonnummer.

4. Om analysen har utförts av enheter som deltar i ompackning eller reprocessing ska analysintyget innehålla namn, adress och telefonnummer för den enhet som deltar i ompackning eller reprocessing samt uppgift om den ursprungliga tillverkarens namn.

5. När nya intyg utfärdas av enheter som deltar i ompackning eller reprocessing, eller för deras räkning, ska dessa intyg innehålla namn, adress och telefonnummer för det laboratorium som utförde analysen. De ska innehålla uppgift om den ursprungliga tillverkarens namn och adress och om det ursprungliga satsintyget, varav en kopia ska bifogas.

Artikel 48

Program för fortlöpande hållbarhetsövervakning

1. Tillverkare ska införa ett dokumenterat program för fortlöpande hållbarhet för att övervaka hållbarhetsuppgifter för aktiva substanser. Resultaten ska användas för att bekräfta lämpliga lagringsförhållanden och datum för omanalys eller utgångsdatum.

2. De testförfaranden som används i hållbarhetsstudier ska vara lämpliga för den aktiva substansen och valideras.

3. Hållbarhetsprover ska lagras i behållare som simulerar den behållare i vilken produkten saluförs.

4. De tre första satserna av produktionsstorlek ska ingå i programmet för fortlöpande hållbarhet för att bekräfta datumet för omanalys eller utgångsdatumet.

5. Genom undantag från punkt 4 får färre än tre satser användas om uppgifter från tidigare studier visar att den aktiva substansens hållbarhet väntas vara minst två år.

6. Efter det att de tre första satserna av produktionsstorlek har inkluderats i programmet för fortlöpande hållbarhet ska minst en sats per år av den tillverkade aktiva substansen ingå i programmet för fortlöpande hållbarhet, utom när ingen sats produceras under ett visst år eller när en annan frekvens är motiverad av någon annan anledning.

7. För aktiva substanser med kort hållbarhetstid ska hållbarhetstestningen utföras oftare. När det finns uppgifter som bekräftar att den aktiva substansens hållbarhet inte äventyras får eliminering av vissa testintervall övervägas.

8. När så är lämpligt ska hållbarhetstestningen av aktiva substanser utföras enligt villkoren i riktlinjen för hållbarhetstestning av nya veterinärmedicinska substanser och läkemedel ([5]).

Artikel 49

Fastställande av utgångsdatum och datum för omanalys

1. Om ett intermediat avses överföras utanför tillverkarens kontroll och ett utgångsdatum eller datum för omanalys tilldelas ska styrkande hållbarhetsinformation finnas tillgänglig (t.ex. offentliggjorda uppgifter och testresultat).

2. Den aktiva substansens utgångsdatum eller datum för omanalys ska baseras på en utvärdering av uppgifter från hållbarhetsstudier.

3. Preliminära utgångsdatum eller datum för omanalys för den aktiva substansen får baseras på satser av pilotstorlek om följande villkor är uppfyllda:

(a) Tillverkningsmetoden och förfarandet för pilotsatserna simulerar den slutliga process som ska användas för satser av produktionsstorlek.

(b) Den aktiva substansens kvalitet motsvarar det material som ska tillverkas i produktionsskala.

Artikel 50

Bevarande av prover

1. Referensprover ska sparas för eventuell framtida utvärdering av kvaliteten på satser av aktiva substanser, inte för framtida hållbarhetstestning.

2. Referensprover av varje sats av aktiv substans ska bevaras i minst ett år efter satsens utgångsdatum, eller tre år efter det att satsen har distribuerats, beroende på vilket som är längre.

3. I fråga om aktiva substanser med datum för omanalys ska referensprov bevaras i minst tre år efter att tillverkaren har distribuerat hela satsen.

4. Referensprov ska lagras i samma förpackningssystem i vilket den aktiva substansen lagras eller i ett som är likvärdigt med eller mer skyddande än det förpackningssystem i vilket produkten saluförs.

5. Tillräckliga mängder ska bevaras för att kunna utföra åtminstone två fullständiga analyser enligt farmakopén eller, när det inte finns någon farmakopémonografi, två fullständiga specifikationsanalyser.

([5]) Europeiska läkemedelsmyndigheten, *Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

KAPITEL XII

VALIDERING

Artikel 51

Riktlinjer och metoder för validering

1. Tillverkarnas övergripande riktlinjer och metoder för validering, inklusive validering av produktionsprocesser, rengöringsförfaranden, analysmetoder, testförfaranden för processkontroller, datoriserade system och utseende av personer som ansvarar för utformning, granskning, godkännande och dokumentering i varje valideringsfas, ska fastställas och dokumenteras.

2. De aktiva substansernas kritiska processparametrar eller egenskaper ska identifieras i utvecklingssteget eller utifrån historiska data, och de intervall som krävs för den reproducerbara processen ska fastställas, inklusive

(a) den aktiva substansens kritiska produktegenskaper,

(b) processparametrar som kan påverka den aktiva substansens kritiska kvalitetsegenskaper,

(c) intervallet för varje kritisk processparameter som förväntas användas vid rutinmässig tillverkning och processkontroll.

3. Validering ska även omfatta de processer som fastställts som kritiska för den aktiva substansens kvalitet och renhet.

Artikel 52

Valideringsdokumentation

1. Ett skriftligt valideringsprotokoll ska upprättas med uppgifter om hur en särskild process ska utföras. Protokollet ska granskas och godkännas av kvalitetsenheten och övriga utsedda enheter.

2. Följande ska anges i valideringsprotokollet:

(a) De kritiska processtegen och acceptanskriterierna.

(b) Vilken typ av validering som ska utföras (t.ex. prospektiv, pågående).

(c) Antalet processomgångar.

3. En valideringsrapport som hänvisar till valideringsprotokollet ska utarbetas. Valideringsrapporten ska innehålla följande:

(a) En sammanfattning av de resultat som erhållits.

(b) Eventuella konstaterade avvikelser från valideringsprotokollet.

(c) Kommentarer och slutsatser om de avvikelser som avses i led b.

(d) Rekommendationer om förändringar för att åtgärda avvikelser.

4. Eventuella avvikelser från valideringsprotokollet ska dokumenteras med lämplig motivering.

Artikel 53

Kvalificering

1. Innan processvalideringen inleds ska kritisk utrustning och tillhörande system kvalificeras på lämpligt sätt.

2. Kvalificering får utföras genom något eller flera av följande:

(a) Utformningskvalificering: dokumenterad verifiering av att den föreslagna utformningen av utrymmen, utrustning eller system är lämplig för den avsedda verksamheten.

(b) Installationskvalificering: dokumenterad verifiering av att utrustningen eller systemen, såsom de installerats eller ändrats, överensstämmer med den godkända utformningen, tillverkarens rekommendationer och/eller användarkraven.

(c) Funktionskvalificering: dokumenterad verifiering av att utrustningen eller systemen, så som de installerats eller ändrats, uppnår avsedd prestanda inom alla väntade driftområden.

(d) Prestandakvalificering: dokumenterad verifiering av att utrustningen och de tillhörande systemen, så som de kopplats samman, kan prestera på ett effektivt och reproducerbart sätt på grundval av den godkända processmetoden och specifikationerna.

Artikel 54

Processvalidering

1. Prospektiv validering ska användas för alla processer för aktiva substanser.

2. Prospektiv validering som utförs för en process för en aktiv substans ska slutföras innan det veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas av den aktiva substansen distribueras kommersiellt.

3. Genom undantag från punkt 1 får pågående validering utföras i följande fall:

(a) Det finns inga uppgifter från upprepade produktionsomgångar eftersom endast ett begränsat antal satser av den aktiva substansen har producerats.

(b) Satser av den aktiva substansen produceras sällan.

(c) Satser av den aktiva substansen produceras genom en validerad process som har ändrats.

4. Innan den pågående valideringen slutförs får satser frisläppas och användas vid tillverkningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel på grundval av noggrann provtagning och testning av satserna av den aktiva substansen.

5. Genom undantag från punkt 1 får retrospektiv validering utföras för väletablerade processer som har använts utan betydande förändringar av den aktiva substansens kvalitet som beror på förändringar av råmaterial, utrustning, system, lokaler eller produktionsprocessen. Denna valideringsmetod får användas om samtliga följande kriterier är uppfyllda:

(a) Kritiska kvalitetsegenskaper och kritiska processparametrar har identifierats.

(b) Lämpliga processacceptanskriterier och processkontroller har fastställts.

(c) Det har inte förekommit några betydande process- eller produktfel som kan kopplas till något annat än operatörsfel eller utrustningsfel som inte beror på utrustningens lämplighet.

(d) Renhetsprofiler har fastställts för den befintliga aktiva substansen.

6. Satser som väljs ut för retrospektiv validering ska vara

(a) representativa för alla satser som tillverkats under granskningsperioden, inklusive satser som inte uppfyllt specifikationerna,

(b) av tillräckligt antal för att visa att processen är enhetlig.

7. Bevarade prover får användas för retrospektiv valideringstestning.

Artikel 55

Processvalideringsprogram

1. Antalet processomgångar för validering ska bero på processens komplexitet eller på hur kritisk den processändring som övervägs är.

2. Minst tre på varandra följande lyckade produktionssatser ska användas för prospektiv och pågående validering. I situationer där ytterligare processomgångar krävs för att bevisa att processen är enhetlig (t.ex. komplexa processer för aktiva substanser eller processer för aktiva substanser som tar längre tid) ska detta antal ökas.

3. För retrospektiv validering ska uppgifter från 10–30 på varandra följande satser undersökas för att bedöma processens enhetlighet.

4. Genom undantag från punkt 3 får färre satser undersökas för retrospektiv validering, om detta är motiverat.

5. Kritiska processparametrar ska kontrolleras och övervakas under processvalideringsstudierna. Processparametrar som inte är kopplade till kvalitet, såsom variabler som kontrolleras för att minimera energiförbrukningen eller utrustningens användning, får uteslutas från processvalideringen.

6. Processvalideringen ska bekräfta att renhetsprofilen för varje aktiv substans håller sig inom de fastställda gränsvärdena. Renhetsprofilen ska vara jämförbar med eller bättre än historiska data och, i tillämpliga fall, jämförbar med eller bättre än den profil som fastställts under processutvecklingen eller för satser som används för pivotala kliniska studier och toxikologiska studier.

Artikel 56

Regelbunden översyn av validerade system

1. Validerade system och processer ska ses över regelbundet.

2. Om inga betydande förändringar har gjorts i systemet eller processen, och en kvalitetskontroll bekräftar att systemet eller processen konsekvent producerar material som uppfyller specifikationerna, krävs ingen revalidering.

Artikel 57

Rengöringsvalidering

1. Rengöringsförfaranden ska valideras. Rengöringsvalidering ska inriktas på situationer eller processteg där kontaminering eller överföring av material utgör den största risken för den aktiva substansens kvalitet.

2. Validering av rengöringsförfaranden ska återspegla de faktiska användningsmönstren för utrustningen. Om flera olika aktiva substanser eller intermediat tillverkas med samma utrustning och utrustningen rengörs med samma process får ett representativt intermediat eller en representativ aktiv substans väljas ut för rengöringsvalidering. Detta val ska baseras på

(a) intermediatets eller den aktiva substansens löslighet,

(b) hur svår utrustningen är att rengöra,

(c) beräkningen av gränsvärden för resthalter på grundval av styrka, toxicitet och stabilitet.

3. Rengöringsvalideringsprotokollet ska innehålla en beskrivning av

(a) den utrustning som ska rengöras,

(b) förfarandena,

(c) materialen,

(d) godtagbara grader av rengöring,

(e) de parametrar som ska övervakas och kontrolleras,

(f) de analysmetoder som ska tillämpas,

(g) de typer av prover som ska tas och hur de ska samlas in och märkas.

4. Provtagningen ska omfatta svabbning, sköljning eller andra metoder (t.ex. direktextraktion), beroende på vad som är lämpligt, för att detektera både olösliga och lösliga produktrester. De provtagningsmetoder som används ska göra det möjligt att kvantitativt mäta de resthalter som finns kvar på utrustningens ytor efter rengöring.

5. Validerade analysmetoder som är tillräckligt känsliga för att detektera produktrester eller kontaminanter ska tillämpas. Detektionsgränsen för varje analysmetod ska vara tillräckligt känslig för att detektera den fastställda godtagbara rest- eller kontaminanthalten. Metodens uppnåeliga utbytesnivå ska fastställas. Gränsvärden för resthalter ska vara praktiska, uppnåbara, verifierbara och baserade på den skadligaste produktresten. Gränsvärden får fastställas på grundval av minsta kända farmakologiska, toxikologiska eller fysiologiska aktivitet för den aktiva substansen eller den skadligaste komponenten.

6. Tester avseende rengöring eller sanering av utrustning ska omfatta mikrobiologisk och endotoxin kontaminering för de processer där det finns ett behov av att minska det totala antalet mikrobiologiska organismer eller endotoxiner i den aktiva substansen, eller för andra processer där sådan kontaminering kan ge anledning till betänkligheter (t.ex. icke-sterila aktiva substanser som används för att tillverka sterila produkter).

7. Rengöringsförfaranden ska övervakas med lämpliga intervall efter validering för att säkerställa att dessa förfaranden är ändamålsenliga när de tillämpas under rutintillverkning. Utrustningens renhet kan övervakas med analytisk testning och visuell kontroll, när så är möjligt. Visuell kontroll kan göra det möjligt att upptäcka höga nivåer av kontaminering som är koncentrerad till små områden och som annars inte skulle upptäckas med provtagning eller analys.

Artikel 58

Validering av analysmetoder

1. Analysmetoder ska valideras såvida inte den metod som används ingår i den relevanta farmakopén eller någon annan erkänd standardreferens. Lämpligheten hos alla testmetoder som används ska verifieras under faktiska användningsbetingelser och denna lämplighetsverifiering ska dokumenteras.

2. Valideringen av analysmetoderna ska utföras i enlighet med kraven i riktlinjen för valideringsmetoder för analysförfaranden ([6]). Graden av analytisk validering ska återspegla syftet med analysen och steget i den aktiva substansens produktionsprocess.

3. Fullständiga register ska föras över alla ändringar av en validerad analysmetod. Sådana register ska innehålla skälet till ändringen och lämpliga uppgifter för att verifiera att ändringen ger resultat som är lika exakta och tillförlitliga som den fastställda metoden.

KAPITEL XIII

KONTROLL AV FÖRÄNDRINGAR

Artikel 59

Allmänna krav för kontroll av förändringar

1. Ett system för formell kontroll av förändringar ska inrättas för att utvärdera alla förändringar som kan påverka produktionen och kontrollen av intermediatet eller den aktiva substansen.

([6]) Europeiska läkemedelsmyndigheten, *Guideline on validation of analytical procedures: methodology* (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Skriftliga förfaranden ska beskriva identifiering, dokumentation, lämplig granskning och godkännande av förändringar av råmaterial, specifikationer, analysmetoder, lokaler, stödsystem, utrustning (inklusive maskin- och programvara), bearbetningssteg samt märknings- och förpackningsmaterial.

3. Förslag till förändringar som är relevanta för god tillverkningssed ska utarbetas, granskas och godkännas av en lämplig organisatorisk enhet och granskas och godkännas av kvalitetsenheten.

4. De föreslagna förändringarnas möjliga inverkan på de aktiva substansernas eller intermediatens kvalitet ska utvärderas. Ett klassificeringsförfarande kan bidra till att fastställa vilken grad av testning, validering och dokumentation som krävs för att motivera förändringar av en validerad process. Förändringar ska klassificeras (t.ex. som små eller stora) beroende på förändringarnas art och omfattning och de effekter de kan ha på processen.

5. En vetenskaplig bedömning ska göras för att fastställa vilka ytterligare test- och valideringsstudier som är lämpliga för att motivera en förändring av en validerad process.

6. Alla dokument som påverkas av förändringarna ska revideras och uppdateras om godkända förändringar genomförs.

7. Efter genomförandet av förändringen ska en utvärdering göras av de första satser som tillverkas eller testas enligt de nya förhållandena.

8. Det ska utvärderas huruvida kritiska förändringar kan påverka fastställda datum för omanalys eller utgångsdatum. Vid behov ska prover av de aktiva substanser eller intermediat som tillverkats enligt den ändrade processen inkluderas i ett påskyndat hållbarhetsprogram och programmet för fortlöpande hållbarhet.

9. Tillverkare av veterinärmedicinska läkemedel ska underrättas om förändringar av fastställda förfaranden för produktion och processkontroll som kan påverka kvaliteten på den aktiva substans som används i det veterinärmedicinska läkemedlet.

KAPITEL XIV

KASSERING OCH ÅTERANVÄNDNING AV MATERIAL

Artikel 60

Kassering

Aktiva substanser och intermediat som inte uppfyller fastställda specifikationer ska identifieras och placeras i karantän. Det slutliga bortskaffandet av kasserade material ska dokumenteras.

Artikel 61

Reprocessing

1. Ett intermediat eller en aktiv substans, inklusive sådana som inte överensstämmer med standarder eller specifikationer, får återinföras i tillverkningsprocessen och reprocessas genom upprepning av ett kristalliseringssteg eller andra lämpliga kemiska eller fysikaliska steg (t.ex. destillation, filtrering, kromatografi, malning) som ingår i den etablerade tillverkningsprocessen. När sådan reprocessing används för majoriteten av satser ska denna reprocessing ingå som en del av standardtillverkningsprocessen.

2. Återinförande av oreagerat material i en process och upprepning av en kemisk reaktion betraktas som reprocessing, såvida det inte ingår i den etablerade processen. Sådan reprocessing ska föregås av en noggrann utvärdering för att säkerställa att den aktiva substansens eller intermediatens kvalitet inte påverkas negativt på grund av potentiell bildning av biprodukter och överreagerade material.

Artikel 62

Omarbetning

1. Satser som inte överensstämmer med fastställda standarder eller specifikationer får inte omarbetas såvida inte orsaken till den bristande överensstämmelsen har undersökts.

2. Satser som har omarbetats ska vara föremål för lämplig utvärdering, testning, hållbarhetstestning, om motiverat, och dokumentation för att visa att den omarbetade produkten är av likvärdig kvalitet som produkten från den ursprungliga processen.

3. Pågående validering får användas som valideringsmetod för omarbetningsförfaranden. Om endast en sats omarbetas kan en rapport skrivas, och satsen får frisläppas när den har visats vara godtagbar.

4. Det ska finnas förfaranden för jämförelse av renhetsprofilen mellan varje omarbetad sats och satser som tillverkats enligt den etablerade processen. Om rutinmässiga analysmetoder är otillräckliga för att beskriva den omarbetade satsen ska ytterligare metoder användas.

Artikel 63

Återvinning av material och lösningsmedel

1. Reagens, intermediat eller den aktiva substansen får återvinnas (t.ex. från moderlut eller filtrat), förutsatt att det finns godkända förfaranden för återvinningen och att de återvunna materialen överensstämmer med de relevanta specifikationerna.

2. Lösningsmedel får återvinnas och återanvändas i samma processer eller i andra processer, förutsatt att återvinningsförfarandena kontrolleras och övervakas för att säkerställa att lösningsmedlen överensstämmer med fastställda standarder innan de återanvänds eller blandas med andra godkända material.

3. Nya eller återvunna lösningsmedel och reagens får kombineras under förutsättning att lämpliga tester har visat att de är lämpliga för den avsedda användningen.

4. Användningen av återvunna lösningsmedel, moderlut och andra återvunna material ska dokumenteras på lämpligt sätt.

Artikel 64

Returer

1. Returnerade intermediat eller aktiva substanser ska tydligt märkas som sådana och placeras i karantän.

2. Om de förhållanden under vilka returnerade intermediat eller aktiva substanser har lagrats eller fraktats före eller under returneringen eller behållarnas skick ger upphov till tvivel om deras kvalitet, ska de returnerade intermediaten eller aktiva substanserna reprocessas, omarbetas eller destrueras, beroende på vad som är lämpligt.

3. Register över returnerade intermediat eller aktiva substanser ska föras i enlighet med bestämmelserna i artikel 21.4 i kommissionens genomförandeförordning (EU) 2021/1280 ([7]).

([7]) Kommissionens genomförandeförordning (EU) 2021/1280 av den 2 augusti 2021 om åtgärder avseende god distributionssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 (EUT L 279, 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

KAPITEL XV

REKLAMATIONER OCH INDRAGNINGAR

Artikel 65

Förfaranden för reklamationer och indragningar för tillverkare

1. Ett system ska inrättas för att säkerställa att alla kvalitetsrelaterade reklamationer, oavsett om de mottas muntligen eller skriftligen, dokumenteras och undersöks grundligt och att lämpliga åtgärder vidtas, inklusive indragning av den aktiva substansen vid behov. Det ska fastställas förfaranden för vilka åtgärder som ska vidtas vid mottagande av en kvalitetsrelaterad reklamation.

2. Uppgifterna om reklamationen ska innefatta

(a) den klagandes namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte,

(b) namn, befattning (i förekommande fall) och kontaktuppgifter för den som lämnat in reklamationen,

(c) typ av reklamation, inklusive den aktiva substansens namn och satsnummer,

(d) datum då reklamationen togs emot,

(e) ursprunglig åtgärd, inklusive datum och identitet på den person som vidtog åtgärden,

(f) eventuella uppföljande åtgärder som vidtagits,

(g) det svar som lämnats till den som ursprungligen gjorde reklamationen, inklusive svarsdatum,

(h) slutligt beslut om den berörda satsen av den aktiva substansen eller intermediatet.

3. Om en kvalitetsdefekt upptäcks eller misstänks i en sats ska det övervägas om det är nödvändigt att kontrollera andra satser eller i tillämpliga fall andra produkter för att avgöra om de också påverkas. Satser som kan innehålla delar av defekta satser eller komponenter ska undersökas.

4. Prioriteten under en undersökning ska vara att säkerställa att lämpliga åtgärder för riskminimering vidtas. Alla beslut och åtgärder som antas ska återspegla risknivån och ska dokumenteras. Ändamålsenligheten hos vidtagna korrigerande och förebyggande åtgärder ska övervakas.

5. Det ska fastställas förfaranden för indragningar av aktiva substanser som ska omfatta hur en indragning ska inledas, vem som ska informeras i händelse av en indragning (inklusive relevanta myndigheter) och hur det indragna materialet ska behandlas.

KAPITEL XVI

VERKSAMHET SOM LAGTS UT PÅ ENTREPRENAD

Artikel 66

Krav för verksamhet som lagts ut på entreprenad

1. När processer som rör tillverkning eller kontroll av aktiva substanser läggs ut på entreprenad ska detta göras genom ett skriftligt avtal med en tydlig beskrivning av varje parts ansvarsområde.

2. Följande ska ingå i kontraktet:

(a) Kontraktstagaren ska följa god tillverkningssed för aktiva substanser.

(b) Kontraktstagaren ska låta kontraktsgivaren utföra revisioner avseende den verksamhet som lagts ut på entreprenad.

(c) Alla register som rör den verksamhet som lagts ut på entreprenad ska föras vid den anläggning där verksamheten bedrivs och vara lättillgängliga.

(d) Kontraktstagaren får inte lägga ut någon del av det arbete som ska utföras enligt kontraktet på andra underleverantörer utan skriftligt medgivande från kontraktsgivaren.

(e) Kontraktstagaren får inte göra förändringar vad gäller processen, utrustningen, testmetoderna, specifikationerna eller andra avtalskrav utan skriftligt medgivande från kontraktsgivaren.

3. All tillverkning och kontroll som lagts ut på entreprenad ska följa god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt att förhindra korskontaminering och säkerställa spårbarhet.

4. Kontraktstagaren ska granskas av kontraktsgivaren för att säkerställa efterlevnad av god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel med avseende på den specifika verksamhet som äger rum vid kontraktstagarens anläggningar.

KAPITEL XVII

ENHETER SOM DELTAR I OMPACKNING ELLER OMMÄRKNING

Artikel 67

Spårbarhet för aktiva substanser och intermediat

Enheter som deltar i ompackning eller ommärkning av aktiva substanser och intermediat ska säkerställa fullständig spårbarhet för de aktiva substanserna och intermediaten genom att föra register i enlighet med artikel 13.3 i kommissionens genomförandeförordning (EU) 2021/1280 om god distributionssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 68

Kvalitetsstyrning

1. Ompackning, ommärkning och förvaring av aktiva substanser och intermediat ska utföras med lämpliga kontroller av god tillverkningssed för att undvika sammanblandning och förlust av den aktiva substansens eller intermediatets identitet eller renhet.

2. Ompackning ska utföras under lämpliga omgivningsförhållanden för att undvika kontaminering och korskontaminering.

Artikel 69

Hållbarhetsstudier

När den aktiva substansen eller intermediatet ompackas i en annan typ av behållare än den som ursprungligen användes av tillverkaren av den aktiva substansen eller intermediatet, ska hållbarhetsstudier utföras för att styrka det tilldelade utgångsdatumet eller datumet för omanalys.

Artikel 70

Informationsöverföring

Enheter som deltar i ompackning eller ommärkning ska

(a) överföra relevant information till sina kunder och behöriga myndigheter i enlighet med bestämmelserna i artikel 19 i kommissionens genomförandeförordning (EU) 2021/1280 om god distributionssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel,

(b) säkerställa efterlevnad av artikel 47 avseende analysintygen.

KAPITEL XVIII

SÄRSKILDA KRAV FÖR AKTIVA SUBSTANSER SOM TILLVERKAS GENOM CELLODLING ELLER FERMENTERING

Artikel 71

Allmänt

1. Detta kapitel är tillämpligt på aktiva substanser eller intermediat som framställs genom cellodling eller fermentering med naturliga eller rekombinanta organismer.

2. Detta kapitel är tillämpligt från och med den tidpunkt då en injektionsflaska från cellbanken hämtas för användning vid tillverkning av en aktiv substans eller intermediat.

3. För aktiva substanser eller intermediat som framställs genom cellodling eller fermentering kan det vara nödvändigt att kontrollera mängden mikroorganismer (*bioburden*), viral kontaminering och endotoxiner under tillverkningen och att provta processen i lämpliga steg, beroende på källan, beredningsmetoden och den avsedda användningen av den aktiva substansen eller intermediatet.

4. Lämplig utrustning och lämpliga miljökontroller ska användas för att minimera risken för kontaminering. Acceptanskriterierna för miljökvalitet och provtagningsfrekvens ska bero på produktionssteget och produktionsförhållandena (öppna, stängda eller slutna system).

5. Processkontroller ska omfatta

(a) bevarande av workingcellbanken, i tillämpliga fall,

(b) korrekt inokulation och expansion av cellodlingen,

(c) kontroll av kritiska driftsparametrar under fermentering eller cellodling,

(d) provtagning avseende processen för celltillväxt, livskraftighet (för de flesta cellodlingsprocesser) och produktivitet, i tillämpliga fall,

(e) förfaranden för skörd och rening som avlägsnar celler, cellrester och mediakomponenter samtidigt som de aktiva substanserna eller intermediaten skyddas mot kontaminering (särskilt mikrobiologisk kontaminering) och försämrad kvalitet,

(f) provtagning av mängden mikroorganismer (*bioburden*) och, vid behov, endotoxinnivåerna i lämpliga produktionssteg,

(g) virala säkerhetskrav, i tillämpliga fall, som beskrivs i riktlinjen Q5A från den internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH) ([8]).

6. I tillämpliga fall ska avlägsnande av mediakomponenter, värdcellsproteiner, andra processrelaterade föroreningar, produktrelaterade föroreningar eller kontaminanter påvisas.

Artikel 72

Bevarande av cellbanker och registerföring

1. Endast behörig personal ska ha tillgång till cellbanker.

2. Cellbanker ska drivas under lagringsförhållanden som är utformade för att bevara cellernas livskraftighet och förhindra kontaminering. Den internationella riktlinjen ICH Q5A ska beaktas.

3. Register ska föras över användningen av injektionsflaskor från cellbanker och lagringsförhållandena.

4. Vid behov ska cellbanker övervakas regelbundet för att fastställa lämpligheten för användning.

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

Artikel 73

Cellodling eller fermentering

1. Om aseptisk tillsats av cellsubstrat, odlingsmedier, buffertlösningar och gaser krävs ska stängda eller slutna system användas där så är möjligt. Om inokuleringen av det ursprungliga kärlet eller efterföljande överföringar eller tillsatser (odlingsmedier, buffertlösningar) utförs i öppna kärl ska det finnas kontroller och förfaranden för att minimera risken för kontaminering.

2. Om den aktiva substansens kvalitet kan påverkas av mikrobiell kontaminering ska arbetsuppgifter där kärlen är öppna utföras i en biologisk säkerhetsbänk eller liknande kontrollerad miljö.

3. Personal ska ha på sig lämpliga renrumskläder och vidta särskilda försiktighetsåtgärder när de hanterar odlingarna.

4. Kritiska driftsparametrar (t.ex. temperatur, pH-värde, omrörningshastighet, tillsats av gaser, tryck) ska övervakas för att säkerställa att den fastställda processen följs. Celltillväxt, livskraftighet (för de flesta cellodlingsprocesser) och, i tillämpliga fall, produktivitet ska också övervakas. Kritiska parametrar kommer att variera från en process till en annan, och för klassisk fermentering kanske vissa parametrar (t.ex. cellernas livskraftighet) inte behöver övervakas.

5. Cellodlingsutrustning ska rengöras och steriliseras efter användning. Fermenteringsutrustning ska vid behov rengöras och saneras eller steriliseras.

6. Odlingsmedier ska vid behov steriliseras före användning för att skydda den aktiva substansens kvalitet.

7. Det ska finnas lämpliga förfaranden för att upptäcka kontaminering och fastställa vilka åtgärder som bör vidtas. Dessa förfaranden ska omfatta anvisningar om hur man fastställer kontamineringens effekter på produkten och hur man dekontaminerar utrustningen och återställer den till ett skick som gör att den kan användas för efterföljande satser. Främmande organismer som observeras under fermenteringsprocesser ska identifieras på lämpligt sätt och vid behov ska deras effekter på produktkvaliteten bedömas. Resultaten av dessa bedömningar ska beaktas vid bortskaffandet av det producerade materialet.

8. Det ska föras register över kontamineringshändelser.

9. Utrustning som används för flera olika produkter ska användas på grundval av en riskbedömning och kan kräva ytterligare testning efter rengöring mellan produktkampanjer, beroende på vad som är lämpligt, för att förhindra risken för korskontaminering.

Artikel 74

Skörd, isolering och rening

1. Skördestegen, antingen avlägsnande av celler eller cellkomponenter eller insamling av cellkomponenter efter fraktionering, ska utföras i utrustning och områden som är utformade för att minimera risken för kontaminering.

2. Skörde- och reningsförfaranden för att avlägsna eller inaktivera producerande organismer, cellrester och mediakomponenter (samtidigt som man minimerar nedbrytning, kontaminering och kvalitetsförsämring) ska kunna säkerställa att intermediatet eller den aktiva substansen får jämn kvalitet.

3. All utrustning ska rengöras på lämpligt sätt och vid behov saneras efter användning. Tillverkning av flera på varandra följande satser utan rengöring är tillåten om intermediatets eller den aktiva substansens kvalitet inte äventyras.

4. Om öppna system används ska rening utföras under omgivningsförhållanden som är lämpliga för att säkerställa produktkvaliteten.

5. Ytterligare kontroller, såsom användning av särskilda kromatografihartser eller ytterligare tester, kan vara lämpliga om utrustningen ska användas för flera olika produkter. Införandet av dessa metoder är föremål för en riskbedömning.

Artikel 75

Virusborttagnings- och virusinaktiveringssteg

1. Virusborttagnings- och virusinaktiveringssteg ska utföras inom de validerade parametrarna.

2. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för att förhindra potentiell viruskontamination från stegen före virusborttagning eller inaktivering till efter dessa steg. Öppen bearbetning ska utföras i områden som är avskilda från annan bearbetningsverksamhet och har ett separat ventilationssystem.

3. Samma utrustning ska normalt inte användas för olika reningssteg. Om samma utrustning används ska utrustningen rengöras och saneras på lämpligt sätt innan den används igen.

4. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för att förhindra potentiell överföring av virus (t.ex. genom utrustning eller omgivning) från tidigare steg.

KAPITEL XIX

SÄRSKILDA KRAV FÖR GASFORMIGA AKTIVA SUBSTANSER

Artikel 76

Gasformiga aktiva substanser

1. Produktionen av gasformiga aktiva substanser genom en kontinuerlig process (t.ex. luftseparering) ska kontinuerligt övervakas med avseende på kvalitet. Resultaten av denna övervakning ska sparas på ett sätt som möjliggör trendutvärdering.

2. Överföring och leverans av kryogen och kondenserad gas samt fyllning och märkning av flaskor och mobila kryokärl ska ske i enlighet med kraven i avsnitten V.6.1 och V.6.2 i bilaga III till kommissionens genomförandeförordning C(2025) 3700 om god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel.

KAPITEL XX

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 77

Ikraftträdande och tillämpning

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

Den ska tillämpas från och med den 16 juli 2026.

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

Utfärdad i Bryssel den 17 oktober 2025.

På kommissionens vägnar
Ursula VON DER LEYEN
Ordförande

BILAGA

Utgångspunkt för tillverkare av aktiva substanser

Den punkt vid vilken utgångsmaterialet för aktiva substanser normalt införs i tillverkningsprocessen anges i tabellen nedan.

Typ av tillverkning	Tillverkningssteg för aktiva substanser				
Kemisk tillverkning	Produktion av utgångsmaterial	Införande av utgångsmaterialet i processen	Produktion av intermediat	Isolering och rening	Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Aktiv substans av animaliskt ursprung	Insamling av organ, vätskor eller vävnad	Sönderdelning, uppblandning och/eller initial bearbetning	Införande av utgångsmaterialet i processen	Isolering och rening	Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Aktiv substans extraherad från växter	Insamling av växter	Sönderdelning och initial extraktion	Införande av utgångsmaterialet i processen	Isolering och rening	Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Växtbaserade extrakt som används som aktiv substans	Insamling av växter	Sönderdelning och initial extraktion		Ytterligare extraktion	Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Aktiv substans som består av finfördelade eller pulveriserade växter	Insamling av växter och/eller odling och skörd	Sönderdelning/ finfördelning			Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Bioteknik: fermentering/ cellodling	Upprättande av mastercellbank och workingcell-bank	Bevarande av workingcellbank	Cellodling och/ eller fermentering	Isolering och rening	Fysikalisk bearbetning samt förpackning
Klassisk fermentering för att producera en aktiv substans	Upprättande av cellbank	Bevarande av cellbank	Införande av celler i fermenterings-processen	Isolering och rening	Fysikalisk bearbetning samt förpackning

Tillverkningssteg för aktiva substanser som denna förordning är tillämplig på är gråmarkerade.