



2025/2091

27.10.2025

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2025/2091 DER KOMMISSION
vom 17. Oktober 2025
zur Festlegung einer guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel gemäß der Verordnung
(EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates
(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 93 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 sind die Inhaber einer Herstellungserlaubnis (im Folgenden „Hersteller“) verpflichtet, sich an eine gute Herstellungspraxis zu halten. Die Einhaltung der guten Herstellungspraxis ist für die Herstellung von Tierarzneimitteln in der Union, einschließlich der Herstellung von zur Ausfuhr bestimmten Tierarzneimitteln, sowie für Einfuhren von Tierarzneimitteln in die Union vorgeschrieben.
- (2) Von der Kommission ist eine gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel zu erlassen, die in der Union gelten soll. Die in der Union geltende gute Herstellungspraxis für Tierarzneimittel sollte weiterhin im Einklang mit den maßgeblichen internationalen Standards stehen.
- (3) Die Herstellung bestimmter Arten von Tierarzneimitteln bedarf besonderer Erwägungen. Zusätzliche Anforderungen sollten an die Herstellung steriler Tierarzneimittel und die aseptische Herstellung gestellt werden. Bei einer Prüfung des Endprodukts auf Sterilität kann eine Kontamination nur begrenzt festgestellt werden. Demgegenüber können Daten, die bei Inprozesskontrollen und bei der Überwachung der relevanten Sterilisationsparameter erhoben werden, genauere und relevantere Informationen zur Stützung der Sterilitätssicherung des Produkts liefern. Folglich sollte ein Sterilitätsnachweis allein anhand der Endprüfung nicht möglich sein.
- (4) Auch an die Herstellung biologischer und immunologischer Tierarzneimittel sollten zusätzliche Anforderungen gestellt werden, darunter Maßnahmen zum Schutz von Arbeitskräften und Umwelt sowie spezifische Anforderungen an Qualität und Rückverfolgbarkeit bezüglich der Verwendung von Materialien biologischen Ursprungs. Bei kontinuierlichen Prozessen von der Gewinnung oder Isolierung des Wirkstoffs aus einer biologischen Quelle bis zur Herstellung des Fertigprodukts (z. B. aus Zellen, viralen Impfstoffen oder Phagen bestehende Tierarzneimittel) sollten die Anforderungen der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe keine Anwendung finden, sondern es sollten vielmehr die in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen für den gesamten Herstellungsprozess gelten. Diese Verordnung sollte jedoch nicht für die Herstellung inaktivierter immunologischer Tierarzneimittel gelten, die aus pathogenen Organismen und Antigenen, die ihrerseits aus einem oder mehreren, zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden Tier oder Tieren isoliert werden, hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder von Tieren in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung eines oder mehrerer Tiere einer Einheit mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung angewendet werden.
- (5) Die Herstellung von pflanzlichen Tierarzneimitteln, zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmten Tierarzneimitteln, Tierarzneimitteln gegen Ektoparasiten zur äußeren Anwendung, Liquida, Cremes und Salben, medizinischen Gasen und unter Druck stehenden dosierbaren Aerosol-Tierarzneimitteln zur Inhalation bedarf besonderer Erwägungen. Es ist daher erforderlich, für diese Produkte bestimmte Anpassungen der Anforderungen der guten Herstellungspraxis oder gegebenenfalls zusätzliche Anforderungen festzulegen.

⁽¹⁾ ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Bei der Herstellung homöopathischer Tierarzneimittel, die gemäß Artikel 86 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2019/6 registriert werden, ist die gute Herstellungspraxis ebenfalls einzuhalten. Die in dieser Verordnung festgesetzten Anforderungen sollten an den Umstand angepasst werden, dass es für solche Produkte keine Zulassung gibt. Dementsprechend sollten Bezugnahmen auf die Zulassungsbedingungen bei diesen Produkten dahin gehend verstanden werden, dass sie sich auf die Registrierungsbedingungen beziehen.
- (7) Gemäß der Verordnung (EU) Nr. 2019/6 sind Zertifikate über die gute Herstellungspraxis auszustellen, wenn die Einhaltung der in der vorliegenden Verordnung festgelegten Anforderungen nachgewiesen wurde. Um die Entwicklung neuer Konzepte oder neuer Technologien nicht zu behindern, sollte es den Herstellern nur dann ermöglicht werden, andere Ansätze als die in dieser Verordnung festgelegten zu verfolgen, wenn sie nachweisen können, dass der alternative Ansatz ebenso zielführend ist und dass die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels gewährleistet sind und es die Zulassungsbedingungen erfüllt.
- (8) Die gute Herstellungspraxis sollte während der gesamten Lebensdauer des Tierarzneimittels einschließlich Technologietransfer und bis zum Einstellen der Produktion Anwendung finden.
- (9) Die Befolgung der guten Herstellungspraxis durch den Hersteller erfordert die Zusammenarbeit zwischen Hersteller und Zulassungsinhaber. Wenn es sich bei Hersteller und Zulassungsinhaber um verschiedene Rechtsträger handelt, sollten die gegenseitigen Verpflichtungen zwischen Hersteller und Zulassungsinhaber in einer technischen Vereinbarung zwischen beiden Seiten präzisiert werden.
- (10) Die Hersteller sollten gewährleisten, dass ihre Produkte für die vorgesehene Verwendung geeignet sind, den Anforderungen der Zulassung genügen und die behandelten Tiere oder die Anwender nicht aufgrund mangelnder Qualität gefährden. Dazu sollten die Hersteller ein umfassendes pharmazeutisches Qualitätssystem umsetzen.
- (11) Durch Produktqualitätsüberprüfungen sollten die Hersteller die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Eignung der aktuellen Spezifikationen verifizieren, Trends ermitteln und Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe identifizieren. Soweit erforderlich sollte das Ergebnis derartiger Überprüfungen zur Durchführung von Abhilfe- oder Präventionsmaßnahmen führen. Auch sollten regelmäßig Selbstinspektionen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit des pharmazeutischen Qualitätssystems zu überprüfen.
- (12) Die Hersteller sollten zur Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel über eine angemessene Anzahl qualifizierter Mitarbeiter mit klar umrissenen Zuständigkeiten verfügen. Diese sollten eingangs und danach fortlaufend den ihnen zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult werden.
- (13) Zur Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel sollten die Hersteller über geeignete Räumlichkeiten und geeignete Ausrüstung für die Herstellung und Kontrolle der Tierarzneimittel sowie geeignete Räumlichkeiten für die Lagerung von Materialien und Produkten verfügen. Diese Räumlichkeiten und diese Ausrüstung sollten angemessen instand gehalten werden. Die Qualifizierung und Validierung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung, einschließlich der für die Herstellung der Tierarzneimittel genutzten Betriebsmittel und Systeme, sollte als Grundanforderung der guten Herstellungspraxis festgelegt werden.
- (14) Zur Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel sollten die Hersteller sicherstellen, dass während des Herstellungsprozesses jederzeit angemessene Hygienestandards eingehalten werden.
- (15) Als zentraler Bestandteil des pharmazeutischen Qualitätssystems sollte ein umfassendes Dokumentationssystem eingerichtet werden. Mit dem Dokumentationssystem sollte die Festlegung geeigneter Anweisungen und Spezifikationen einschließlich einschlägiger Kontrollen und Überwachungsverfahren im Hinblick auf die Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel und die Einhaltung der Zulassungsbedingungen sichergestellt werden. Darüber hinaus sollte mit dem Dokumentationssystem sichergestellt werden, dass alle Tätigkeiten, die direkt oder indirekt die Qualität der Tierarzneimittel beeinflussen können, ordnungsgemäß protokolliert werden und dass die Unversehrtheit der Daten während der einschlägigen Aufbewahrungsfrist gewahrt bleibt.
- (16) Die Hersteller sollten im Wege der Prozessvalidierung sicherstellen, dass die kritischen Aspekte des Herstellungsprozesses ordnungsgemäß kontrolliert werden und dass eine gleichbleibende Produktion in Übereinstimmung mit den in der Zulassung festgelegten Qualitätsanforderungen gewährleistet ist.

- (17) Es sollten auch Anforderungen zum Umgang mit Materialien und Produkten, zur Qualifizierung von Lieferanten, zur Verhinderung von Kreuzkontamination und zu Verpackungsvorgängen festgelegt werden.
- (18) Es sollten Qualitätskontrollverfahren angewandt werden, um sicherzustellen, dass keine Materialien zur Verwendung und keine Produkte zur Lieferung freigegeben werden, ehe ihre Qualität überprüft wurde. Die Qualitätskontrolle als solche sollte die Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie organisatorische Maßnahmen, Dokumentation und Freigabeverfahren umfassen.
- (19) Die korrekte Probenahme ist für die Gewährleistung der Qualität der Tierarzneimittel entscheidend. Referenzproben und Rückstellmuster sollten als Beleg für die Charge des Fertigprodukts oder für Chargen der bei der Herstellung des Tierarzneimittels verwendeten Materialien und zur Bewertung bei Untersuchungen der Qualität aufbewahrt werden.
- (20) Um die Qualität der Tierarzneimittel und die Einhaltung der Zulassungsbedingungen zu gewährleisten, sollten die Hersteller Chargenfreigabeprüfungen oder Inprozesskontrollen durchführen. Auch sollte ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm implementiert werden.
- (21) Unter bestimmten Voraussetzungen sollten Echtzeitprüfungen und parametrische Freigabeprüfungen zulässig sein.
- (22) Es sollten die Einzelheiten des Prozesses der Zertifizierung durch die sachkundige Person sowie der Chargenfreigabe festgelegt werden. Bei außerhalb der Union hergestellten Tierarzneimitteln sollte der Zertifizierungsprozess als letzter Schritt des Herstellungsprozesses vor dem tatsächlichen Inverkehrbringen betrachtet werden.
- (23) Um zu sicherzustellen, dass der Einsatz computergestützter Systeme nicht die Risiken für die Qualität der Tierarzneimittel erhöht, sollten bestimmte Anforderungen für den Einsatz solcher Systeme festgelegt werden.
- (24) Um sicherzustellen, dass die Auslagerung (Outsourcing) von Tätigkeiten betreffend die Herstellung und Kontrolle von Tierarzneimitteln nicht die Risiken für die Produktqualität erhöht, sollten bestimmte Anforderungen festgelegt werden. Insbesondere sollte die Auslagerung schriftlich erfolgen, und die Zuständigkeiten jeder Partei sollten klar abgegrenzt werden.
- (25) Um sicherzustellen, dass Qualitätsprobleme zügig festgestellt und behoben werden, sollten die Hersteller ein System zur Protokollierung und Untersuchung von vermuteten Qualitätsmängeln und qualitätsbezogenen Beanstandungen einrichten. Zusätzlich sollten Verfahren für den Umgang mit Rückrufen eingeführt werden.
- (26) Für den Einsatz ionisierender Strahlung bei der Herstellung von Tierarzneimitteln sollten spezifische Anforderungen festgelegt werden.
- (27) Auch wenn die in dieser Verordnung dargelegten Anforderungen an die gute Herstellungspraxis weiterhin den gemäß der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ^(*) anwendbaren Anforderungen entsprechen, sollte den zuständigen Behörden und betroffenen Interessenträgern Zeit eingeräumt werden, damit sie sich mit den Bestimmungen dieser Verordnung vertraut machen können. Ihre Anwendung sollte entsprechend aufgeschoben werden.
- (28) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Tierarzneimittel —

(*) Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand und Anwendungsbereich

- (1) Mit dieser Verordnung werden die Anforderungen der guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel festgelegt.
- (2) Bei der Herstellung steriler Tierarzneimittel und der aseptischen Herstellung sind die in Anhang I festgelegten zusätzlichen Anforderungen einzuhalten.
- (3) Bei der Herstellung biologischer und immunologischer Tierarzneimittel sind die in Anhang II festgelegten zusätzlichen Anforderungen einzuhalten. Diese Verordnung gilt jedoch nicht für inaktivierte immunologische Tierarzneimittel, die aus pathogenen Organismen und Antigenen, die ihrerseits aus einem oder mehreren, zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden Tier oder Tieren isoliert werden, hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder von Tieren in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung eines oder mehrerer Tiere einer Einheit mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung angewendet werden.
- (4) Anhang III enthält zusätzliche Anforderungen und spezifische Anpassungen der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen für folgende Tierarzneimittel:
 - a) pflanzliche Tierarzneimittel;
 - b) zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmte Tierarzneimittel;
 - c) Tierarzneimittel gegen Ektoparasiten zur äußeren Anwendung;
 - d) Liquida, Cremes und Salben;
 - e) medizinische Gase;
 - f) unter Druck stehende dosierbare Aerosol-Tierarzneimittel zur Inhalation.
- (5) Während durch die Einhaltung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen die Befolgung der guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel nachgewiesen wird, dürfen gegenüber den in dieser Verordnung vorgesehenen Anforderungen alternative Ansätze verfolgt werden, sofern hinreichend begründet wird, dass der alternative Ansatz ebenso zielführend ist und dass die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Tierarzneimittels und die Erfüllung der Zulassungsbedingungen gewährleistet sind.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

Für die Zwecke dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck

1. „pharmazeutisches Qualitätssystem“ die Gesamtheit aller Maßnahmen, die im Rahmen des Herstellungsprozesses umgesetzt werden, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen;
2. „Qualitätsrisikomanagement“ einen systematischen, sowohl proaktiv als auch retrospektiv angewandten Prozess für die Bewertung, Kontrolle, Mitteilung und Überprüfung der Risiken in Bezug auf die Qualität des Tierarzneimittels über den gesamten Lebenszyklus des Produkts hinweg;
3. „Herstellungsstätte“ einen Standort, an dem eine der Tätigkeiten erfolgt, für die nach Artikel 88 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2019/6 eine Herstellungserlaubnis benötigt wird;

4. „Charge“ eine bestimmte Menge von Materialien oder eines Produkts, die denselben Prozessen unterzogen wird, sodass man von ihrer Homogenität ausgehen kann. Im Zusammenhang mit der Kontrolle des Fertigprodukts bedeutet eine Charge eines Tierarzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform, die aus derselben Masse an Ausgangsmaterial stammen und einer einzigen Serie von Herstellungsvorgängen oder einem einzigen Sterilisierungsvorgang unterworfen wurden oder — im Falle eines kontinuierlichen Produktionsprozesses — die Gesamtheit der in einem bestimmten Zeitraum hergestellten Einheiten. Bei kontinuierlicher Herstellung entspricht eine Charge einem definierten Bruchteil der Produktion, der durch seine beabsichtigte Homogenität gekennzeichnet ist;
5. „Bulkprodukt“ jedes Produkt, das alle Verarbeitungsstufen außer der endgültigen Verpackung durchlaufen hat;
6. „Zwischenprodukt“ ein teilweise verarbeitetes Material, das noch weitere Herstellungsschritte durchlaufen muss, bevor es zum Bulkprodukt wird;
7. „Fertigprodukt“ ein Tierarzneimittel, das alle Produktionsstufen einschließlich der Verpackung in sein Endbehältnis durchlaufen hat;
8. „Verpackung“ alle Arbeitsgänge, einschließlich Abfüllen (ausgenommen Sterilabfüllen) und Kennzeichnen, die ein Bulkprodukt durchlaufen muss, damit aus ihm ein Fertigprodukt wird;
9. „Verpackungsmaterial“ das Material, das in der Verpackung eines Tierarzneimittels, mit Ausnahme äußerer Umhüllungen, für den Transport oder Versand verwendet wird. Verpackungsmaterial kann sich auf Primärverpackungen oder äußere Umhüllungen beziehen;
10. „Inprozesskontrollen“ die während der Produktion vorgenommenen Überprüfungen zur Überwachung und erforderlichenfalls Anpassung des Prozesses, um sicherzustellen, dass das Produkt den vorgeschriebenen Spezifikationen entspricht. Umgebungsüberwachung und Ausrüstungskontrollen sind Teil der Inprozesskontrollen;
11. „Qualifizierung“ den Prozess, mit dessen Hilfe nachgewiesen wird, dass Einrichtungen, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Betriebsmittel, Systeme oder Materialien für die beabsichtigte Aufgabe geeignet sind und zu den erwarteten Ergebnissen führen;
12. „Validierung“ den Prozess, mit dessen Hilfe nachgewiesen wird, dass eine Methode oder ein Prozess für den beabsichtigten Verwendungszweck geeignet ist;
13. „Referenzprobe“ eine Probe einer Charge von bei der Herstellung eines Tierarzneimittels oder Fertigprodukts eingesetzten Materialien, die zum Zweck der Analyse aufbewahrt wird, sollte die Notwendigkeit hierfür während der Haltbarkeitsdauer der betreffenden Charge eintreten;
14. „Rückstellmuster“ eine Probe einer vollständig verpackten Einheit aus einer Fertigproduktcharge, die für Identifizierungszwecke gelagert wird;
15. „Aufarbeitung“ die Behandlung einer Charge oder eines Teils einer Charge eines qualitativ nicht annehmbaren Produkts aus einer bestimmten Produktionsstufe dergestalt, dass es durch ein oder mehrere zusätzliche Arbeitsgänge qualitativ annehmbar gemacht werden kann;
16. „Bereich“ eine räumliche Einheit. Als einzelner Bereich wird eine bestimmte Reihe von Räumen in einem Gebäude betrachtet, die mit der Herstellung eines oder mehrerer Produkte in Verbindung stehen und über eine gemeinsame Belüftungsanlage verfügen;
17. „Reinraumbereich“ einen Bereich, der so ausgelegt ist, instand gehalten und kontrolliert wird, dass eine partikuläre und mikrobiologische Kontamination verhindert wird;
18. „Containment-Bereich“ einen Bereich, der so ausgelegt ist (einschließlich Belüftung und Luftfilterung), instand gehalten und kontrolliert wird, dass die Kontamination der äußeren Umgebung durch biologische oder andere Agenzien verhindert wird;
19. „abgetrennter Bereich“ einen Bereich innerhalb einer Herstellungsstätte, der über eine separate Lagerung, einen abgesonderten Produktionsbereich mit separatem HVAC-System (Heizung, Lüftung und Klimatisierung), fest zugeordnete Ausrüstung, die nur für die Produktion eines Produkttyps mit einem spezifischen Risikoprofil bestimmt ist, verfügt, und bei dem die Bewegungsfreiheit von Personal und Ausrüstung eingeschränkt ist;

20. „Schleuse“ eine geschlossene räumliche Einheit mit gegenseitig verriegelten Türen, die so konstruiert ist, dass die Luftdruckkontrolle zwischen angrenzenden Räumen (im Allgemeinen mit unterschiedlichen Luftreinheitsstandards) aufrechterhalten wird. Mit einer Schleuse soll der Eintritt einer Kontamination durch Partikel oder Mikroorganismen aus einem weniger streng kontrollierten Bereich verhindert werden. Eine Materialdurchreiche entspricht einer „Schleuse“, ist aber typischerweise kleiner;
21. „geschlossenes System“ ein System, das dazu konzipiert ist und betrieben wird, eine Exposition des Produkts oder Materials gegenüber der Raumumgebung zu vermeiden. Materialien können in ein geschlossenes System eingebracht werden, das Hinzufügen muss jedoch so geschehen, dass die Exposition des Produkts gegenüber der Raumumgebung vermieden wird (z. B. mittels steriler Anschlüsse oder Fusionssysteme). Es kann nötig sein, ein geschlossenes System zu öffnen (z. B. um einen Filter zu installieren oder eine Verbindung herzustellen), es wird jedoch durch einen Sanitisierungs- oder Sterilisationsschritt vor der Verwendung für den Prozess in den geschlossenen Zustand zurückversetzt;
22. „Kreuzkontamination“ die Kontamination eines Materials oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt;
23. „Isolator“ ein Gehäuse, dessen Inneres einer wiederholten Bio-Dekontamination unterzogen werden kann und das eine innere Arbeitszone mit Bedingungen der Klasse A aufweist und verlässlich und kontinuierlich für die Isolation des Innenraums gegenüber der äußeren Umgebung (z. B. umgebende Reinraumluft und Personal) sorgt. Es gibt zwei Hauptarten von Isolatoren:
 - a) geschlossene Isolator-Systeme, die eine externe Kontamination des Isolator-Inneren ausschließen, indem Material durch aseptische Verbindung mit einer Hilfsausrüstung anstelle der Verwendung von Öffnungen zur Umgebung hin eingebracht wird. Geschlossene Systeme bleiben während sämtlicher Arbeitsgänge versiegelt;
 - b) offene Isolator-Systeme, die so ausgelegt sind, dass sie den kontinuierlichen oder halbkontinuierlichen Eintritt oder Austritt von Materialien während der Arbeitsgänge durch eine oder mehrere Öffnungen zulassen. Die Öffnungen sind so konstruiert, dass sie (z. B. durch ständigen Überdruck) das Eindringen externer Kontaminanten in den Isolator verhindern;
24. „Kampagnenherstellung“ die nacheinander erfolgende Herstellung einer Reihe von Chargen desselben Produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums mit nachfolgender strikter Einhaltung zuvor festgelegter Kontrollmaßnahmen vor der Umstellung auf ein anderes Produkt. Bei der Kampagnenherstellung kann dieselbe Ausrüstung für unterschiedliche Produkte verwendet werden, sofern geeignete Kontrollmaßnahmen angewandt werden;
25. „aseptische Verarbeitung/Herstellung“ Verarbeitungs- bzw. Herstellungstätigkeiten, die unter Bedingungen erfolgen, welche eine Kontamination verhindern;
26. „Quarantäne“ die — physisch oder mit anderen wirksamen Mitteln herbeigeführte — Isolierung von Materialien, Zwischen-, Bulk- oder Fertigprodukten, bis eine Entscheidung über ihre Freigabe oder Zurückweisung getroffen wird;
27. „Bilanzierung“ den Vergleich zwischen der theoretisch und der tatsächlich produzierten oder verwendeten Menge des Produkts oder von Materialien unter angemessener Berücksichtigung der normalen Schwankungen;
28. „Bracketing“ einen Ansatz, bei dem nur die Extreme bestimmter vorgegebener Faktoren geprüft oder validiert werden. Bei diesem Konzept wird davon ausgegangen, dass die Zwischenstufen durch die Prüfung bzw. Validierung der Extreme mitberücksichtigt werden;
29. „Matrixing“ einen Ansatz, bei dem eine Teilmenge aus der Gesamtzahl möglicher Proben zu einem festgelegten Zeitpunkt auf alle Kombinationen von Faktoren getestet und zu einem späteren Zeitpunkt eine andere Proben-Teilmenge auf alle Kombinationen von Faktoren getestet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus jeder Proben-Teilmenge zu einem bestimmten Zeitpunkt für alle Proben repräsentativ sind;
30. „abgezeichnet“ die Abzeichnung durch die Person, die eine bestimmte Maßnahme oder eine bestimmte Überprüfung durchgeführt hat. Dabei kann es sich um Initialen, eine vollständige handschriftliche Unterschrift, ein persönliches Siegel oder eine fortgeschrittene elektronische Signatur im Sinne von Artikel 3 Absatz 11 der Verordnung (EU) Nr. 910/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates⁽³⁾ handeln.

⁽³⁾ Verordnung (EU) Nr. 910/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Juli 2014 über elektronische Identifizierung und Vertrauensdienste für elektronische Transaktionen im Binnenmarkt und zur Aufhebung der Richtlinie 1999/93/EG (ABl. L 257 vom 28.8.2014, S. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Artikel 3***Aufgaben des Zulassungsinhabers im Hinblick auf die gute Herstellungspraxis**

- (1) Der Zulassungsinhaber hat sicherzustellen, dass die dem Hersteller übermittelten Spezifikationen und Anweisungen den Zulassungsbedingungen entsprechen. Änderungen an den Spezifikationen oder Anweisungen, die zur Befolgung einer Änderung der Zulassungsbedingungen erforderlich sind, sind dem Hersteller unverzüglich mitzuteilen.
- (2) Der Zulassungsinhaber hat dem Hersteller jede für den Herstellungsprozess relevante Information sowie jede relevante Information, die Einfluss auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels haben kann, zügig mitzuteilen. Der Hersteller hat seinerseits den Zulassungsinhaber über alle Informationen in Kenntnis zu setzen, die im Zusammenhang mit den Herstellungstätigkeiten gesammelt werden und für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels relevant sind.
- (3) Handelt es sich beim Zulassungsinhaber um einen anderen Rechtsträger als den Hersteller, dann hat der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der in Artikel 6 angeführten Produktqualitätsüberprüfung zu evaluieren und zu bewerten, ob geeignete Maßnahmen zu ergreifen sind.
- (4) Die wechselseitigen Pflichten zwischen Zulassungsinhaber und Hersteller sind schriftlich festzulegen.

KAPITEL II

PHARMAZEUTISCHES QUALITÄTSSYSTEM*Artikel 4***Umsetzung eines pharmazeutischen Qualitätssystems**

- (1) Hersteller müssen über ein umfassendes pharmazeutisches Qualitätssystem verfügen, das dafür konzipiert ist, die Qualität der Tierarzneimittel zu gewährleisten.
- (2) Die Befolgung der guten Herstellungspraxis und die Einhaltung der Zulassungsbedingungen sind wesentlicher Bestandteil des pharmazeutischen Qualitätssystems.

*Artikel 5***Anforderungen an das pharmazeutische Qualitätssystem**

- (1) Die Gestaltung des pharmazeutischen Qualitätssystems muss sich auf folgende Grundsätze für das Risikomanagement stützen:
 - a) die Bewertung der Qualitätsrisiken beruht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen mit dem Prozess und wird letztlich mit dem Schutz der Anwender und der behandelten Tiere in Zusammenhang gebracht;
 - b) Aufwand, Formalität und Dokumentation des Prozesses des Qualitätsrisikomanagements stehen in angemessenem Verhältnis zum Risiko.
- (2) Während einige Aspekte unternehmensweit gültig sein können, ist das pharmazeutische Qualitätssystem auf Standortebene zu entwickeln und umzusetzen.
- (3) Bei der Entwicklung des pharmazeutischen Qualitätssystems oder der Modifizierung eines bereits bestehenden solchen sind die Größe des Unternehmens und die Komplexität der einschlägigen Tätigkeiten zu berücksichtigen. Für die Gewährleistung der Wirksamkeit des pharmazeutischen Qualitätssystems ist letztlich die Geschäftsleitung verantwortlich, die zu diesem Zweck für die Zuweisung der erforderlichen Ressourcen zu sorgen hat.
- (4) Das pharmazeutische Qualitätssystem muss ordnungsgemäß dokumentiert und seine Wirksamkeit muss überwacht werden.

- (5) Mit dem pharmazeutischen Qualitätssystem wird sichergestellt, dass
- a) eine ausreichende Anzahl an Mitarbeitern mit den erforderlichen Qualifikationen und einer angemessenen Schulung vorhanden ist und dass die Zuständigkeiten einschließlich Führungsaufgaben eindeutig zugewiesen sind;
 - b) die Räumlichkeiten und die Ausrüstung für die vorgesehene Verwendung geeignet sind und angemessen instand gehalten werden;
 - c) ein geeignetes Dokumentationssystem vorhanden ist, das sicherstellt, dass angemessene Spezifikationen für Materialien festgelegt werden, die für die Herstellung von Tierarzneimitteln, Zwischenprodukten, Bulkprodukten und Fertigprodukten verwendet werden, und dass die Verfahren für die Produktion und die Qualitätskontrolle eindeutig definiert sind und entsprechend protokolliert werden;
 - d) Vorkehrungen für die Auswahl und das Monitoring von Lieferanten getroffen werden;
 - e) der Herstellungsprozess systematisch überprüft wird, um sicherzustellen, dass er durchgängig ein Produkt der erforderlichen Qualität gemäß den einschlägigen Spezifikationen und den Zulassungsbedingungen hervorbringt;
 - f) geeignete Kontrollen der Zwischenprodukte sowie alle anderen Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden;
 - g) Tierarzneimittel weder verkauft noch ausgeliefert werden, ehe eine sachkundige Person bescheinigt hat, dass jede Produktionscharge gemäß den Anforderungen der Zulassung und unter Befolgung der guten Herstellungspraxis produziert und kontrolliert wurde;
 - h) die Ergebnisse des Produkt- und Prozessmonitorings im Zusammenhang mit der Chargenfreigabe und bei der Untersuchung von Abweichungen berücksichtigt werden;
 - i) Qualitätsmängel, Abweichungen und andere Probleme oder ungewöhnliche Vorkommnisse, die Einfluss auf die Qualität des Tierarzneimittels haben können, baldmöglichst ermittelt, die Ursachen untersucht und geeignete Abhilfe- und/oder Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Die Wirksamkeit derartiger Maßnahmen ist zu überwachen und zu bewerten;
 - j) Vorkehrungen für die prospektive Beurteilung geplanter Änderungen und ihre Genehmigung vor der Einführung unter Berücksichtigung geltender rechtlicher Anforderungen sowie für die Bewertung durchgeführter Änderungen (Änderungskontrolle / Change Control) getroffen werden;
 - k) Prozesse zur Sicherstellung eines angemessenen Umgangs mit ausgelagerten Tätigkeiten implementiert werden;
 - l) Wissen über das Produkt und dessen Herstellung während der gesamten Lebensdauer des Tierarzneimittels und insbesondere im Zusammenhang mit der Verlagerung von Tätigkeiten und der Einführung von Änderungen beim Herstellungsprozess oder den Kontrollverfahren ordnungsgemäß gehandhabt wird;
 - m) ein Prozess der Selbstinspektion und/oder des Qualitäts-Audits zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit des pharmazeutischen Qualitätssystems vorhanden ist.

Artikel 6

Produktqualitätsüberprüfungen

- (1) Für jedes Tierarzneimittel sind jährliche Produktqualitätsüberprüfungen unter Berücksichtigung zurückliegender Überprüfungen durchzuführen und zu dokumentieren, wobei zumindest Folgendes zu überprüfen ist:
- a) die im Herstellungsprozess verwendeten Materialien, insbesondere solche aus neuen Quellen;
 - b) die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette bei Wirkstoffen;
 - c) kritische Inprozesskontrollen und Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen;
 - d) sämtliche Chargen, die einer oder mehreren festgelegten Spezifikationen nicht entsprechen, sowie die betreffende Untersuchung;
 - e) erhebliche Abweichungen oder Nichtübereinstimmungen, die betreffenden Untersuchungen sowie die Wirksamkeit daraus resultierender Abhilfe- und Präventionsmaßnahmen;
 - f) am Herstellungsprozess oder den Prüfmethoden vorgenommene Änderungen;
 - g) eingereichte, genehmigte oder abgelehnte Änderungen an den Zulassungsbedingungen, die die Qualität beeinflussen, sowie Verpflichtungen nach dem Inverkehrbringen, die die Qualität beeinflussen, einschließlich jener, die nur für den Export bestimmte Tierarzneimittel betreffen;

- h) die Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms und etwaige Verschlechterungstendenzen;
- i) qualitätsbezogene Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe sowie die seinerzeit durchgeführten Untersuchungen;
- j) die Angemessenheit jeglicher anderen Produkte, Prozesse oder Ausrüstung betreffenden früheren Abhilfemaßnahme;
- k) den Qualifizierungsstatus maßgeblicher Ausrüstung und Betriebsmittel wie Heizung, Lüftung und Klimatisierung, Wasser oder komprimierte Gase;
- l) sämtliche vertraglichen Vereinbarungen für ausgelagerte Tätigkeiten, um sicherzustellen, dass sie auf dem neuesten Stand sind.

(2) Für die Durchführung und Evaluierung von Produktqualitätsüberprüfungen sind Verfahren festzulegen, und deren Wirksamkeit ist bei den Selbstinspektionen gemäß Artikel 7 zu überprüfen. Produktqualitätsüberprüfungen können nach Produktart (z. B. feste Darreichungsform, flüssige Darreichungsform, sterile Produkte) gruppiert werden, sofern dies wissenschaftlich begründet ist.

(3) Die Ergebnisse der Produktqualitätsüberprüfung sind zu evaluieren und dahin gehend zu bewerten, ob Abhilfe- und/oder Präventionsmaßnahmen oder eine Revalidierung erforderlich sind. Bei Bedarf ist die Möglichkeit von Qualitätsverbesserungen in Betracht zu ziehen.

Artikel 7

Selbstinspektion

(1) Es sind Selbstinspektionen durchzuführen, bei denen die Umsetzung der Vorkehrungen für Personal, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle und Chargenfreigabe sowie der Vorkehrungen für den Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen und Rückrufen überwacht wird, um zu überprüfen, ob mit ihnen sichergestellt werden kann, dass die Tierarzneimittel die vorgeschriebenen Qualitätsstandards erfüllen und den Zulassungsbedingungen und der guten Herstellungspraxis entsprechen.

(2) Selbstinspektion sind in vorgegebenen Zeitabständen von Personen durchzuführen, die nicht in die zu überprüfenden Tätigkeiten involviert sind.

(3) Selbstinspektionen sind zu protokollieren. Die Berichte müssen die gemachten Beobachtungen und gegebenenfalls Vorschläge für Abhilfemaßnahmen enthalten. Die anschließend ergriffenen Maßnahmen sind ebenfalls zu protokollieren.

Artikel 8

Überprüfung durch das Management

Der Betrieb des pharmazeutischen Qualitätssystems ist regelmäßig unter Einbeziehung der Geschäftsleitung zu überprüfen (Management Review), um Möglichkeiten für Verbesserungen an Tierarzneimitteln, am Herstellungsprozess und am System selbst zu ermitteln.

KAPITEL III

PERSONAL

Artikel 9

Allgemeine Anforderungen an das Personal

(1) Jede Herstellungsstätte hat über Personal in ausreichender Anzahl und mit den erforderlichen Qualifikationen und der notwendigen praktischen Erfahrung für die vorgesehenen Arbeitsgänge zu verfügen. Die Zuständigkeiten der einzelnen Mitarbeiter müssen eindeutig festgelegt werden.

(2) Personal in Schlüsselpositionen einschließlich der sachkundigen Person gemäß Artikel 97 der Verordnung (EU) 2019/6, des Produktionsleiters, des Leiters der Qualitätskontrolle und gegebenenfalls des Leiters der Qualitätssicherung oder des Leiters der Qualitätsabteilung ist von der Geschäftsleitung zu ernennen. Ihm sind ausreichende Ressourcen zur Erfüllung seiner Aufgaben zur Verfügung zu stellen.

(3) Die Aufgaben von Mitarbeitern in Schlüsselpositionen sind in den Arbeitsplatzbeschreibungen genau festzulegen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Es darf keine Lücken oder ungerechtfertigten Überschneidungen geben. Der Produktionsleiter ist zuständig für die in Kapitel VI dargestellten Tätigkeiten sowie für die Schulung des Personals und die Qualifizierung und Instandhaltung der für die Produktion genutzten Räumlichkeiten und Ausrüstung. Der Leiter der Qualitätskontrolle ist zuständig für die in Kapitel VII dargestellten Arbeitsgänge zur Qualitätskontrolle und die Schulung des Personals.

(4) Die Leiter der Produktion und der Qualitätskontrolle sind voneinander unabhängig. In Großbetrieben kann es notwendig sein, einige ihrer Aufgaben zu delegieren. Diese Übertragung von Aufgaben darf jedoch nicht die Übertragung von Verantwortung bedeuten. Außerdem darf je nach Größe und Organisationsstruktur des Unternehmens ein eigenständiger Leiter der Qualitätssicherung oder der Qualitätsabteilung ernannt werden. In diesem Fall dürfen sich der Produktionsleiter und der Leiter der Qualitätskontrolle ihre Zuständigkeiten mit dem Leiter der Qualitätssicherung oder dem Leiter der Qualitätsabteilung teilen.

(5) Berater müssen über eine ausreichende Ausbildung, Schulung und Erfahrung für eine Beratung zu dem Thema verfügen, auf das sich ihr Auftrag bezieht. Die Qualifikationen der Berater und die von ihnen erbrachten Dienstleistungen sind zu protokollieren.

Artikel 10

Schulungen

(1) Das gesamte Personal ist eingangs und dann fortlaufend seinen jeweiligen Aufgaben entsprechend zu schulen. Personal, das aufgrund seiner Aufgaben Produktions- oder Lagerbereiche oder Kontrolllabore betritt, sowie anderes Personal, dessen Tätigkeit die Produktqualität beeinflussen kann, ist in Bezug auf das pharmazeutische Qualitätssystem und die gute Herstellungspraxis zu schulen. Personal, das in Bereichen tätig ist, in denen eine Kontaminationsgefahr besteht, wie Reinraumbereichen oder Bereichen, in denen hochaktive, toxische, infektiöse oder allergisierende Materialien gehandhabt werden, muss eine spezielle Schulung erhalten. Die Schulungen müssen auch die in Artikel 11 angeführten Hygieneprogramme umfassen.

(2) Die praktische Wirksamkeit der Schulungen ist regelmäßig zu bewerten. Über die Schulungen ist Protokoll zu führen.

Artikel 11

Hygiene

(1) Es sind detaillierte Hygieneprogramme zu erstellen, die an die unterschiedlichen Erfordernisse in der Herstellungsstätte angepasst sind. Diese Programme müssen Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und über die Bekleidung des Personals enthalten. Besonderes Augenmerk muss dabei den für die Herstellung steriler und biologischer Präparate erforderlichen Hygienemaßnahmen gelten. Die Hygienevorschriften sind von allen Personen, welche die Produktions- und Kontrollbereiche betreten, strikt einzuhalten.

(2) Für das Personal muss bei der Einstellung eine medizinische Untersuchung und anschließend eine Überwachung seines Gesundheitszustands entsprechend den Risiken, die sich aus den spezifischen Merkmalen des hergestellten Produkts und den Aufgaben des Personals ergeben, angeboten werden. Das Personal muss dazu angehalten werden, dem Hersteller Gesundheitsprobleme zu melden, die für die Produktqualität relevant sein können.

(3) Soweit möglich darf keine Person, die an einer Infektionskrankheit leidet oder offene Wunden an freiliegenden Körperstellen hat, an der Herstellung von Tierarzneimitteln beteiligt sein.

(4) Alle Personen, die die Herstellungsbereiche betreten, müssen den durchzuführenden Arbeitsgängen entsprechende Schutzkleidung tragen, die bei Bedarf zu wechseln ist. Die Kleidung und ihre Qualität müssen dem Prozess und der Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs entsprechen. Sie ist so zu tragen, dass sie den Bearbeiter und das Produkt vor der Gefahr einer Kontamination schützt.

(5) Der direkte Kontakt der Hände des Bearbeiters mit dem offenen Produkt sowie irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit dem Produkt in Berührung kommt, ist zu vermeiden.

(6) Essen, Trinken, Kaugummikauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Medikamenten für den persönlichen Gebrauch sind im Produktions- und Lagerbereich untersagt. Unhygienisches Verhalten im Herstellungsbereich oder jedem anderen Bereich, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte, ist ebenfalls untersagt.

(7) Besucher oder ungeschultes Personal dürfen Produktions- oder Qualitätskontrollbereiche generell nicht betreten. Falls dies unumgänglich ist, sind Besucher und ungeschultes Personal vorab insbesondere über die persönliche Hygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung zu informieren und streng zu beaufsichtigen.

KAPITEL IV

RÄUMLICHKEITEN UND AUSTRÜSTUNG

Artikel 12

Allgemeine Anforderungen an Räumlichkeiten

(1) Die für die Herstellung oder Einführung von Tierarzneimitteln genutzten Räumlichkeiten müssen für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Insbesondere sind die Räumlichkeiten so zu gestalten oder anzupassen, auszustatten, zu betreiben, zu reinigen und instand zu halten, dass die Möglichkeit einer Fremdkontamination, einer Kreuzkontamination sowie das Risiko von Fehlern und eines die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekts möglichst minimiert wird.

(2) Die Räumlichkeiten müssen so gestaltet und ausgestattet werden, dass sie den größtmöglichen Schutz vor dem Eindringen von Insekten oder anderen Tieren bieten. Es sind Maßnahmen gegen den Zutritt Unbefugter zu ergreifen.

(3) Produktions-, Lager- und Qualitätskontrollbereiche dürfen von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.

Artikel 13

Produktionsbereiche

(1) Kreuzkontaminationen sind durch die passende Gestaltung und den geeigneten Betrieb der Räumlichkeiten zu verhindern. Die Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen müssen im Verhältnis zu den Risiken stehen. Zur Bewertung und Bewältigung der Risiken sind die Grundsätze des Risikomanagements anzuwenden.

(2) Abhängig vom Risiko und auf der Grundlage der Ergebnisse einer Qualitätsrisikomanagementbewertung kann es notwendig sein, Räumlichkeiten und Ausrüstung für Herstellungs- oder Verpackungsvorgänge einem bestimmten Produkt oder einer bestimmten Produktklasse fest zuzuordnen. Fest zugeordnete Räumlichkeiten sind dann erforderlich, wenn ein Risiko durch operative oder technische Maßnahmen nicht hinreichend bewältigt werden kann.

(3) Die Räumlichkeiten sind so anzuordnen, dass die Produktion in Bereichen stattfindet, die in einer logischen Reihenfolge miteinander verbunden sind, welche der Abfolge der Arbeitsschritte und den erforderlichen Reinheitsklassen entspricht.

(4) Die Anordnung der Arbeitsräume und Zwischenprodukt-Lagerflächen muss geeignet sein, das Risiko von Verwechslungen zwischen verschiedenen Produkten oder deren Bestandteilen zu minimieren, Kreuzkontaminationen zu vermeiden und das Risiko des Auslassens oder der falschen Anwendung von Herstellungs- oder Kontrollschritten auf ein Mindestmaß zu beschränken.

(5) Dort, wo die bei der Produktion eines Tierarzneimittels, eines Zwischenprodukts oder eines Bulkprodukts verwendeten Materialien der Umgebung ausgesetzt sind, haben die Innenflächen des Bereichs (Wände, Fußböden und Decken) glatt und frei von Rissen oder offenen Fugen zu sein, sie dürfen keine Partikel abgeben, und sie müssen leicht und wirksam zu reinigen und erforderlichenfalls zu desinfizieren sein.

- (6) Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sind so zu konstruieren und zu platzieren, dass schwer zu reinigende Vertiefungen vermieden werden. Soweit möglich müssen sie für die Instandhaltung von außerhalb der Herstellungsbereiche zugänglich sein.
- (7) Abflüsse müssen ausreichend groß und mit Rückstauklappen versehen sein. Offene Rinnen sind, wo möglich, zu vermeiden, sie müssen jedoch dort, wo sie erforderlich sind, flach sein, um die Reinigung und Desinfektion zu erleichtern.
- (8) Die Produktionsbereiche sind wirksam durch Lüftungsanlagen (einschließlich Temperatur- und erforderlichenfalls Feuchtigkeitsregelung und Filtrierung) zu belüften, welche für die dort gehandhabten Produkte und ausgeführten Arbeitsgänge und die äußere Umgebung geeignet sind.
- (9) Wo Staubbildung auftritt, wie etwa bei Probenahme-, Wiege-, Misch- und Verarbeitungsvorgängen oder beim Verpacken von Trockenprodukten, sind spezifische Maßnahmen zu ergreifen, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern.

Artikel 14

Qualitätskontrollbereiche

- (1) Qualitätskontrollbereiche müssen generell von Produktionsbereichen getrennt sein. Laboratorien für die Kontrolle von biologischen und mikrobiologischen Produkten sowie von Radioisotopen müssen ebenfalls voneinander getrennt sein. Inprozesskontrollen dürfen indessen im Produktionsbereich erfolgen, sofern von ihnen kein Risiko für das Produkt ausgeht.
- (2) Qualitätskontrollbereiche müssen den darin stattfindenden Arbeitsgängen gemäß gestaltet sein. Es muss ausreichend Platz vorhanden sein, um Vermischungen und Kreuzkontaminationen zu vermeiden. Für die Aufbewahrung von Proben und Protokollen muss ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein. Es können außerdem abgetrennte Räume erforderlich sein, um sensible Instrumente vor Vibration, elektrischen Interferenzen, Feuchtigkeit oder anderen Zuständen zu schützen, die ihre Leistung beeinträchtigen können.
- (3) In Qualitätskontrollbereichen, in denen gefährliche Stoffe wie biologische Proben gehandhabt werden, müssen besondere Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Artikel 15

Lagerbereiche

- (1) Die Lagerbereiche müssen ausreichend groß für die ordnungsgemäße Lagerung der verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten sein, einschließlich unter Quarantäne stehenden sowie freigegebenen, zurückgewiesenen, zurückgesandten oder zurückgerufenen Produkten.
- (2) In Annahme- und Versandbereichen sind Materialien und Produkte vor der Witterung zu schützen. Die Empfangsbereiche müssen so gestaltet und ausgestattet sein, dass Behälter für eingehende Materialien vor der Lagerung erforderlichenfalls gereinigt werden können.
- (3) Materialien und Produkte, von denen spezifische Risiken ausgehen, sind in sicheren und geschützten Bereichen zu lagern.
- (4) Wo der Quarantänestatus durch Lagerung in getrennten Bereichen sichergestellt wird, müssen diese deutlich gekennzeichnet und muss der Zutritt auf befugtes Personal beschränkt werden. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System muss die gleiche Sicherheit bieten.
- (5) Zurückgewiesene, zurückgerufene oder zurückgesandte Materialien oder Produkte sind in getrennten Bereichen zu lagern. Wird die Probenahme im Lagerbereich durchgeführt, so muss sie so erfolgen, dass eine Kontamination oder Kreuzkontamination vermieden wird.

Artikel 16

Nebenbereiche

- (1) Aufenthalts- und Erfrischungsräume müssen von den Produktions-, Lager und Qualitätskontrollbereichen getrennt sein. Die Toiletten dürfen nicht direkt mit den Produktions-, Lager- oder Qualitätskontrollbereichen verbunden sein.

- (2) Die Instandhaltungswerkstätten sind — soweit möglich — von den Produktionsbereichen zu trennen. Wann immer Ersatzteile und Werkzeug im Produktionsbereich gelagert werden, hat dies in Räumen oder Schränken zu geschehen, die dieser Verwendung vorbehalten sind.
- (3) Tiere müssen in getrennten Bereichen mit eigenem Eingang und separater Lüftungsanlage gehalten werden.

Artikel 17

Temperatur- und Umgebungskontrollen

- (1) Die Licht-, Temperatur-, Luftfeuchtigkeits-, und Lüftungsverhältnisse müssen angemessen und dergestalt sein, dass sie sich während der Herstellung und der Lagerung nicht direkt oder indirekt ungünstig auf die Tierarzneimittel oder auf das genaue Funktionieren der Ausrüstung auswirken. Dort, wo besondere Bedingungen (z. B. in Bezug auf Temperatur oder Luftfeuchtigkeit) erforderlich sind, sind diese festzulegen und zu überwachen.
- (2) In der Herstellungsstätte sind geeignete Maßnahmen zur Überwachung zentraler Umgebungsparameter zu treffen.

Artikel 18

Ausrüstung

- (1) Die für Produktions- oder Kontrollvorgänge verwendete Ausrüstung muss für den vorgesehenen Zweck geeignet sein und darf das Produkt nicht gefährden. Teile der Produktionsausrüstung, die mit dem Produkt in Berührung kommen, dürfen keine unerwünschten reaktiven, additiven, adsorptiven oder absorptiven Eigenschaften haben, die die Qualität des Produkts beeinträchtigen können.
- (2) Ausrüstung, die für die Qualität der Produkte entscheidend ist, muss einer entsprechenden Qualifizierung unterliegen.
- (3) Waagen und Messgeräte müssen über einen geeigneten Wäge- und Messbereich und eine angemessene Präzision verfügen, um die Genauigkeit der Wiegevorgänge sicherzustellen.
- (4) Die Ausrüstung muss so genutzt und gewartet werden, dass das Risiko von Fehlern möglichst gering gehalten und Kontamination, Kreuzkontamination und ganz allgemein jeder die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekt vermieden wird.
- (5) Die Ausrüstung muss je nach Bedarf in bestimmten Abständen kalibriert, inspiziert oder überprüft werden, um die angemessene Funktionsfähigkeit sicherzustellen. Bei computergestützten Systemen umfassen die Überprüfungen eine Bewertung der Fähigkeit des Systems zur Gewährleistung der Datenintegrität. Diese Überprüfungen sind entsprechend zu protokollieren. Zusätzliche Anforderungen, die für den Einsatz computergestützter Systeme relevant sind, werden in Anhang IV festgelegt.
- (6) Um das Risiko einer Kontamination der Produkte zu vermeiden, ist die Ausrüstung entsprechend zu reinigen. Die Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren müssen schriftlich genau beschrieben werden, um sicherzustellen, dass die Reinigungsgeräte nicht zu einer Kontaminationsquelle werden. Ausrüstung darf nur im sauberen und trockenen Zustand gelagert werden.
- (7) Ort und Installation der Ausrüstung müssen geeignet sein, das Risiko von Fehlern oder Kontaminationen möglichst gering zu halten. Allgemein darf Ausrüstung einschließlich Laborausrüstung nicht zwischen Hochrisikobereichen transportiert werden. Sollte Ausrüstung zwischen Hochrisikobereichen transportiert werden, dann sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko einer Kreuzkontamination zu vermeiden. Gegebenenfalls muss der Qualifizierungsstatus transportierter Ausrüstung überdacht werden.
- (8) Feste Rohrleitungen sind eindeutig zu kennzeichnen, um den Inhalt und gegebenenfalls die Fließrichtung anzuzeigen.
- (9) Wasser zur pharmazeutischen Verwendung und, soweit erforderlich, andere Wasserleitungen sind gemäß schriftlich festgelegten Verfahren zu sanitisieren, in denen die Aktionslimits für mikrobiologische Kontamination und die zu ergreifenden Maßnahmen ausführlich dargestellt werden.
- (10) Schadhafte Ausrüstung ist aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen zu entfernen oder, falls dies nicht möglich ist, deutlich als schadhaft zu kennzeichnen.

*Artikel 19***Qualifizierung von Räumlichkeiten und Ausrüstung**

- (1) Für die Herstellung von Tierarzneimitteln genutzte Räumlichkeiten und Ausrüstung einschließlich Betriebsmitteln und Systemen sind entsprechend zu qualifizieren, um sicherzustellen, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind. Die Qualifizierung ist gemäß den Anforderungen in Anhang V durchzuführen.
- (2) Entscheidungen zu Anwendungsbereich und Umfang der Qualifizierung müssen auf einer Risikobewertung beruhen, die zu dokumentieren ist.
- (3) Vor Beginn der Herstellung einer neuen Art Tierarzneimittel in bereits qualifizierten Räumlichkeiten beurteilt der Hersteller, ob hinsichtlich der spezifischen Risiken und Eigenschaften des neuen Herstellungsprozesses bzw. Produkts eine Requalifizierung erforderlich ist.
- (4) Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen in angemessenen Abständen reevaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie weiterhin für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind.

KAPITEL V

DOKUMENTATION*Artikel 20***Dokumentationssystem**

- (1) Es ist ein für die Erreichung der Ziele des pharmazeutischen Qualitätssystems geeignetes Dokumentationssystem einzurichten und zu unterhalten.
- (2) Das Dokumentationssystem muss die Anweisungen und Spezifikationen sowie die weitere für das pharmazeutische Qualitätssystem maßgebliche Dokumentation vollständig enthalten und dafür sorgen, dass Tätigkeiten, die die Qualität der Tierarzneimittel direkt oder indirekt beeinflussen können, protokolliert werden.
- (3) Der Inhalt der Dokumente muss eindeutig und auf dem neuesten Stand sein.
- (4) Die Dokumentation darf in verschiedenen Formen geführt werden, und die Anforderungen in diesem Kapitel gelten ungeachtet der Form. Bei Verwendung von elektronischen oder fotografischen Medien, Videoaufnahmen oder anderen Datenverarbeitungssystemen sind die entsprechenden Systeme zunächst zu validieren, um sicherzustellen, dass sie geeignet sind, die Daten während der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist ordnungsgemäß zu speichern.

*Artikel 21***Spezifikationen und Anweisungen**

- (1) Spezifikationen und Anweisungen müssen übersichtlich aufgestellt und unmissverständlich formuliert werden.
- (2) Die Spezifikationen für die bei der Produktion von Tierarzneimitteln verwendeten Materialien und für das Fertigprodukt sowie die Herstellungsanweisungen müssen geeignet sein, die Einhaltung der Zulassungsbedingungen und das vorgeschriebene Qualitätsniveau zu gewährleisten. Insbesondere ist Folgendes ordnungsgemäß zu dokumentieren:
 - a) Spezifikationen für bei der Herstellung des Tierarzneimittels verwendete Wirkstoffe und andere Stoffe sowie für die Primärverpackungsmaterialien, darunter:
 - eine Beschreibung der verwendeten Wirkstoffe oder anderen Stoffe, einschließlich aller zur Vermeidung von Fehlern (z. B. Verwendung interner Codes) und zur Identifizierung des oder der genehmigten Lieferanten erforderlichen Informationen. Gegebenenfalls ist auf eine Arzneibuchmonografie Bezug zu nehmen;

- die Qualitäts- und Quantitätsanforderungen und gegebenenfalls die Akzeptanzkriterien;
- gegebenenfalls die Anweisungen für Probenahme und Prüfung;
- die Lagerungsbedingungen und gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung;
- die maximale Lagerungsdauer;
- b) Spezifikationen für Zwischen- und Bulkprodukte einschließlich der Freigabekriterien und der maximalen Lagerungsdauer sind für kritische Stufen sowie bei Erwerb oder Versendung dieser Produkte festzulegen;
- c) Spezifikationen für Fertigprodukte, insbesondere:
 - den Namen oder die Identifikation des Produkts und gegebenenfalls den Referenzcode;
 - eine Beschreibung der Darreichungsform und der Verpackung;
 - Anweisungen für Probenahme und Prüfung;
 - die qualitativen und quantitativen Anforderungen mit Akzeptanzlimits;
 - die Lagerungsbedingungen und gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung;
 - die Haltbarkeitsdauer;
- d) Herstellungsanweisungen (einschließlich Beschreibung der wichtigsten zu verwendenden Ausrüstungsgegenstände) und Inprozesskontrollen, einschließlich:
 - Produktnamen mit Produktreferenzcode, der auf die Spezifikation des Produkts hinweist;
 - Beschreibung der Darreichungsform, der Stärke des Produkts und der Chargengröße;
 - Auflistung aller einzusetzenden Stoffe mit den jeweiligen Mengen;
 - Angaben zur erwarteten Endausbeute mit den zulässigen Grenzwerten und gegebenenfalls zur Ausbeute auf relevanten Zwischenstufen;
 - Angaben zum Ort, an dem der betreffende Schritt stattfinden sollte, und zur wichtigsten zu verwendenden Ausrüstung;
 - Angaben zu den oder Verweis auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z. B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation);
 - detaillierter schrittweiser Verarbeitungsanweisungen (z. B. Überprüfung, dass die Ausrüstung und der Arbeitsbereich frei von vorherigen Produkten sind, Materialkontrollen, Vorbehandlungen, Reihenfolge der Materialzugabe, kritische Prozessparameter wie Zeiten, Temperaturen usw.);
 - Anweisungen für alle Inprozesskontrollen mit Grenzwerten;
 - erforderlichenfalls der Anforderungen an die Lagerung von Bulkprodukten, einschließlich Behältnissen, Kennzeichnung und gegebenenfalls spezieller Lagerungsbedingungen;
 - zu beachtender besonderer Vorsichtsmaßnahmen;
- e) Verpackungsanweisungen für jedes Tierarzneimittel und jede Packungsgröße, einschließlich:
 - Namen des Produkts, einschließlich der Chargennummer des Bulkprodukts und des Fertigprodukts;
 - Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke;
 - Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produkts im Endbehältnis;
 - einer vollständigen Auflistung aller erforderlichen Verpackungsmaterialien nach Menge, Größe und Art, mit dem Code oder der Referenzzahl zur Spezifikation des jeweiligen Verpackungsmaterials;

- einschlägiger Anweisungen unter Angabe der zu verwendenden Ausrüstung und einschlägiger Vorsichtsmaßnahmen, einschließlich einer sorgfältigen Überprüfung des Verpackungsbereichs und der Ausrüstung, um die vollständige Räumung der Anlage vor Beginn der Verpackungsvorgänge (line clearance) sicherzustellen;
- Einzelheiten zu Inprozesskontrollen mit Anweisungen für die Probenahme sowie zu den zulässigen Grenzwerten.

(3) Dokumente mit Spezifikationen und Anweisungen sowie jegliche Änderung daran sind von dazu befugten Personen zu genehmigen, abzuzeichnen und zu datieren, und das Datum ihres Inkrafttretens ist festzulegen. Es sind Maßnahmen zu ergreifen, um sicherzustellen, dass nur die aktuelle Fassung eines Dokuments verwendet wird.

Artikel 22

Protokolle

(1) Es sind geeignete Protokolle zu führen, welche die Rückverfolgung der gesamten Chargenhistorie ermöglichen. Es ist mindestens Folgendes zu dokumentieren:

- a) Protokolle über den Eingang jeder Lieferung von Materialien, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, einschließlich Bulkprodukten, Zwischenprodukten und Verpackungsmaterialien. Die Wareneingangsprotokolle müssen Folgendes umfassen:
- den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen sowie gegebenenfalls firmenintern gebräuchliche Namen oder interne Codes;
 - den Namen des Lieferanten und des Herstellers;
 - die Chargen- oder Referenznummer des Lieferanten;
 - die erhaltene Gesamtmenge und Anzahl der Behältnisse;
 - das Datum des Wareneingangs;
 - die nach dem Eingang zugewiesene Chargennummer;
 - besondere Bemerkungen;
- b) ein Chargenverarbeitungsprotokoll, das folgende Informationen enthalten muss:
- Name des Produkts und Chargennummer;
 - Daten und Uhrzeiten des Verarbeitungsbeginns, von kritischen Zwischenstufen und des Verarbeitungsendes;
 - Chargennummer oder Analysenkontrollnummer und die tatsächlich eingewogene Menge jedes verwendeten Materials;
 - Identifizierung (z. B. durch Initialen oder ein anderes geeignetes System) des Bearbeiters, der die einzelnen signifikanten Schritte ausgeführt hat, und, soweit zutreffend, der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
 - ein Protokoll der Inprozesskontrollen und die Initialen des Bearbeiters, der sie ausgeführt hat;
 - Einzelheiten der Herstellungsvorgänge und Bezeichnung der wichtigsten verwendeten Ausrüstung;
 - die Ausbeute des in den relevanten Herstellungsstufen erzielten Produkts;
 - Anmerkungen zu Problemen oder ungewöhnlichen Vorkommnissen, die die Produktqualität beeinflussen können, einschließlich relevanter Einzelheiten, abgezeichnet durch die Person, die die Abweichung von den Herstellungsanweisungen gebilligt hat;
 - die Billigung des Chargenverarbeitungsprotokolls durch die für die Verarbeitungsvorgänge verantwortliche Person.

Soweit ein validierter Prozess kontinuierlich gesteuert und überwacht wird, darf sich das Chargenverarbeitungsprotokoll auf automatisch erzeugte Berichte mit Zusammenfassungen über die Übereinstimmung und Berichte über Abweichungen oder Daten, die außerhalb der Spezifikation liegen (Out-of-Specification- oder OOS-Daten), beschränken;

- c) ein Chargenverpackungsprotokoll, das folgende Informationen enthalten muss:
- Name des Produkts und Chargennummer;
 - Daten und Uhrzeiten der Verpackungsvorgänge;
 - Identifizierung (z. B. durch Initialen oder ein anderes geeignetes System) des Bearbeiters, der die einzelnen signifikanten Schritte ausgeführt hat, und, soweit zutreffend, der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
 - Aufzeichnungen über die Überprüfung auf Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen, einschließlich der Ergebnisse von Inprozesskontrollen;
 - Einzelheiten der Verpackungsvorgänge und Bezeichnung der wichtigsten verwendeten Ausrüstung und Verpackungslinien;
 - wenn möglich, Proben des verwendeten bedruckten Verpackungsmaterials, einschließlich Chargenkennzeichnung, Verfalldatum und anderer zusätzlicher Aufdrucke;
 - Anmerkungen zu Problemen oder ungewöhnlichen Vorkommnissen, die die Produktqualität beeinflussen können, einschließlich Einzelheiten, abgezeichnet durch die Person, die die Abweichung von den Verpackungsanweisungen gebilligt hat;
 - Mengen und Referenznummern oder andere Angaben zur Identifizierung aller bereitgestellten, verwendeten, vernichteten oder ins Lager zurückgegebenen bedruckten Verpackungsmaterialien und Bulkprodukte sowie die Mengen des erzielten Produkts, um eine entsprechende Bilanzierung zu ermöglichen. Diese Information kann bei Vorhandensein elektronischer Kontrollen entfallen;
 - die Billigung des Chargenverpackungsprotokolls durch die für die Verpackungsvorgänge verantwortliche Person.
- (2) Zum Zeitpunkt jeden Vorgangs sind Protokolle anzufertigen oder zu vervollständigen, und zwar so, dass sich alle wichtigen, die Herstellung der Tierarzneimittel betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen.
- (3) Über wichtige oder kritische analytische Prüfungen, die Produktionsausrüstung und die Bereiche, in denen ein Produkt verarbeitet wurde, sind Logbücher zu führen. Darin sind nach Bedarf die Nutzung des Bereichs, der Ausrüstung oder Methode, Kalibrierungen, Instandhaltungs-, Reinigungs- oder Reparaturarbeiten unter Angabe des Datums und der ausführenden Personen chronologisch zu protokollieren.
- (4) Die Eignung einer bestimmten Charge, zertifiziert und freigegeben zu werden, ist auf der Grundlage einschlägiger Aufzeichnungen zu bewerten.

Artikel 23

Sonstige Dokumentation

- (1) Die Maßnahmen und Verfahren, mit denen die Qualität des Produkts sichergestellt wird, sind ordnungsgemäß zu dokumentieren, was Folgendes einschließen muss:
- a) Schulungen,
 - b) Validierung des Herstellungsprozesses und der relevanten Prüfmethoden,
 - c) Qualifizierung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung (einschließlich Betriebsmitteln und Systemen),
 - d) Verfahrensbeschreibungen oder Anweisungen für den Umgang mit Materialien und Produkten,
 - e) Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten,
 - f) Reinigungsverfahren und deren Validierung, die gemäß den Anforderungen des Anhangs V erfolgen muss,
 - g) Verfahren im Zusammenhang mit der Qualitätskontrolle,
 - h) Wartung und Kalibrierung der Ausrüstung,

- i) Überwachung der Umgebung,
 - j) Untersuchungen von Abweichungen und Nicht-Übereinstimmungen,
 - k) Verfahren für den Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen und Produktrückrufen oder -rückgaben,
 - l) Verfahren für den Umgang mit Änderungen im Herstellungsprozess (Änderungskontrolle),
 - m) interne Audits sowie Audits bei Lieferanten und Unterauftragnehmern,
 - n) gegebenenfalls Technologietransfer.
- (2) Für die hauptsächliche Herstellungs- und Prüfausrüstung müssen klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.
- (3) Für jede an der Herstellung von Tierarzneimitteln beteiligte Herstellungsstätte ist ein Site Master File zu erstellen, der eine allgemeine Beschreibung der Räumlichkeiten, der in der Herstellungsstätte durchgeführten Aktivitäten und des implementierten Qualitätssystems beinhaltet. Eine Mustervorlage ist in Anhang VI enthalten.

Artikel 24

Aufbewahrungszeiträume

- (1) Die Chargendokumentation ist ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge hinaus aufzubewahren oder mindestens fünf Jahre nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person, wobei der längere Zeitraum gilt.
- (2) Entscheidende Dokumente, die die Angaben in der Arzneimittelzulassung stützen, sind so lange aufzubewahren, wie die Zulassung gültig bleibt; dies schließt maßgebliche Rohdaten wie Daten bezüglich der Validierung oder der Stabilität ein. Das Aussondern bestimmter Dokumente wie Rohdaten, die die Validierungs- oder Stabilitätsberichte stützen, kann als zulässig erachtet werden, wenn diese Daten durch einen vollständigen Satz neuer Daten ersetzt wurden. Die Begründung ist zu dokumentieren und muss die Anforderungen an die Aufbewahrung der Chargendokumentation berücksichtigen. Im Falle von Daten für eine Prozessvalidierung sind die zugrunde liegenden Rohdaten für einen Zeitraum aufzubewahren, der mindestens dem der Protokolle für alle Chargen entspricht, deren Freigabe durch diesen Validierungsvorgang gestützt wurde.
- (3) Bei anderen Dokumentationsarten hat sich der Aufbewahrungszeitraum nach der Geschäftstätigkeit zu richten, die mit der Dokumentation belegt wird.

Artikel 25

Datenintegrität

- (1) Vom Zeitpunkt der Datenerstellung und über die gesamte Dauer der jeweiligen Aufbewahrungszeit hinweg sind geeignete Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenintegrität durchzuführen, die Folgendes umfassen:
- a) Implementierung von Maßnahmen zum Schutz der Daten vor unbeabsichtigtem Verlust oder versehentlicher Beschädigung durch geeignete Methoden wie Vervielfältigung oder Back-up und Übertragung in ein anderes Speichersystem;
 - b) Implementierung von Maßnahmen zum Schutz der Daten vor Manipulation oder unbefugtem Zugriff. Bei computergestützten Systemen sind geeignete Kontrollmaßnahmen einzuführen, um den Zugang auf autorisierte Personen zu beschränken, wie die Verwendung von Schlüsseln, Kennkarten, persönlichen Codes mit Kennworten, die Anwendung biometrischer Verfahren oder eine Zugangsbeschränkung für Computerausrüstung und Datenspeicherbereiche. Die Art der Sicherheitsmaßnahmen ist an der Kritikalität des computergestützten Systems auszurichten;
 - c) Implementierung von Maßnahmen, um die Genauigkeit, Vollständigkeit, Verfügbarkeit und Lesbarkeit der Dokumente über die gesamte Aufbewahrungszeit hinweg sicherzustellen. Daten, die per Hand festgehalten werden, sind in klarer, lesbarer und nicht zu entfernender Handschrift einzutragen.

Die implementierten Maßnahmen müssen in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken im Zusammenhang mit den Daten und zu ihrer Kritikalität stehen.

- (2) Das Ausstellen, Überarbeiten, Ersetzen und Einziehen sämtlicher Dokumente wird kontrolliert, indem alle Überarbeitungen protokolliert werden (Überarbeitungshistorie).
- (3) Jede Änderung einer Eintragung in einem Dokument ist abzuzeichnen und zu datieren. Trotz Änderung muss die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Erforderlichenfalls wird der Grund für die Änderung protokolliert.

KAPITEL VI
PRODUKTION

Artikel 26

Allgemeine Anforderungen an die Produktion

- (1) Die Herstellungsvorgänge (einschließlich der Verpackungsvorgänge) und -kontrollen müssen nach klar definierten Verfahren erfolgen, die so konzipiert sind, dass die Qualität des Produkts und die Einhaltung der in der jeweiligen Herstellungserlaubnis und Arzneimittelzulassung festgelegten Anforderungen gewährleistet ist.
- (2) Herstellungsschritte, die die Qualität oder Reproduzierbarkeit der Produktion beeinflussen können, einschließlich wesentlicher Änderungen daran, sind zu validieren. Es ist eine regelmäßige Revalidierung erforderlich, um sicherzustellen, dass diese Herstellungsprozesse weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen. Die Prozessvalidierung muss im Einklang mit den Anforderungen des Anhangs V erfolgen.
- (3) Die Herstellungsprozesse sind ordnungsgemäß zu dokumentieren und regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern. Bevor Änderungen implementiert werden, sind die Auswirkungen von Änderungen am Herstellungsprozess auf die Qualität des Fertigprodukts und im Hinblick auf das Erfordernis, eine gleichbleibende Produktion zu gewährleisten, zu berücksichtigen. Es darf keine Änderung gegenüber den im Dossier zur Stützung der Zulassung beschriebenen Spezifikationen und Prozessen implementiert werden, bevor die zuständigen Behörden die einschlägige Genehmigung erteilt haben; hiervon ausgenommen sind Änderungen, die gemäß Artikel 61 der Verordnung (EU) 2019/6 keine Bewertung erfordern.
- (4) Für die Inprozesskontrollen sind geeignete und ausreichende Ressourcen bereitzustellen.
- (5) Jede Abweichung von Anweisungen oder Verfahren ist weitestgehend zu vermeiden. Wenn eine Abweichung auftritt, ist sie von einer dafür verantwortlichen Person nach Beurteilung der Folgen für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gegebenenfalls unter Mitwirkung der sachkundigen Person schriftlich zu bestätigen. Abweichungen sind zu untersuchen, um die Ursache festzustellen und gegebenenfalls Abhilfe- und Präventionsmaßnahmen zu treffen.
- (6) Der Hersteller muss dem Zulassungsinhaber alle Einschränkungen bei seinen Herstellungsvorgängen mitteilen, die zu einer ungewöhnlichen Einschränkung bei der Lieferung des Tierarzneimittels führen können.

Artikel 27

Umgang mit Materialien und Produkten

- (1) Der Umgang mit Materialien und Produkten, einschließlich Aspekten im Zusammenhang mit Wareneingang, Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung und Verpackung, hat in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen zu erfolgen und ist gegebenenfalls zu protokollieren.
- (2) Alle eingehenden Materialien sind zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht.
- (3) Behältnisse sind erforderlichenfalls zu reinigen. Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme (z. B. Hinweis auf eine Manipulation des Siegels oder Hinweis auf Verletzung der Unversehrtheit der Verpackung), die die Materialqualität beeinträchtigen können, sind zu untersuchen, zu protokollieren und der für die Qualitätskontrolle verantwortlichen Abteilung zu melden.
- (4) Die Bedingungen für den Transport von Bulkprodukten, Zwischenprodukten und Proben sind zu überprüfen, um sicherzustellen, dass gegebenenfalls vorhandene spezielle Bedingungen erfüllt werden.
- (5) Eingehende Materialien sind sofort nach Eingang bis zu ihrer Freigabe durch eine verantwortliche Person nach Überprüfung ihrer Übereinstimmung mit den relevanten Spezifikationen durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne zu halten. Wenn ein Material aus verschiedenen Chargen besteht, ist jede Charge hinsichtlich Probenahme, Prüfung und Freigabe einzeln zu betrachten.

(6) Alle Stoffe sind unter geeigneten Bedingungen zu lagern, um die Qualität zu gewährleisten, und übersichtlich zu lagern, um eine Trennung nach Chargen (physisch oder elektronisch) und die Umwälzung des Lagerbestands zu ermöglichen.

(7) Die Behältnisse sind auf geeignete Weise zu kennzeichnen, wobei Folgendes enthalten sein muss:

- a) der festgesetzte Name des Produkts und, soweit zutreffend, ein interner Referenzcode,
- b) die beim Wareneingang zugewiesene Chargennummer,
- c) soweit angezeigt, der Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen),
- d) soweit angezeigt, ein Verfallsdatum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist.

Bei vollständig computergesteuerten Lagersystemen brauchen nicht alle unter den Buchstaben a bis d genannten Informationen in lesbarer Form auf dem Etikett enthalten zu sein.

(8) Während der gesamten Dauer des Herstellungsprozesses sind alle verwendeten Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und, soweit angemessen, auch Räume zu beschriften oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, (gegebenenfalls) seiner Stärke und seiner Chargennummer zu kennzeichnen. Soweit angezeigt, ist in diesem Hinweis auch die Produktionsstufe zu vermerken.

(9) Beim Umgang mit trockenen Materialien und Produkten sind spezielle Vorkehrungen zu treffen, um eine Staubbildung und -ausbreitung zu verhüten, insbesondere bei hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.

Artikel 28

Lieferantenqualifizierung und Einhaltung der Spezifikationen

(1) Die Lieferanten von Materialien, die bei der Herstellung des Tierarzneimittels verwendet werden, sind nach Überprüfung ihrer Eignung zu genehmigen. Bei kritischen Materialien ist eine Lieferantenqualifizierung zu verlangen. Der Grad der Beaufsichtigung der Lieferanten muss im Verhältnis zu den von den einzelnen Materialien ausgehenden Risiken für die Produktqualität stehen.

(2) Die Qualitätsanforderungen (Spezifikationen), die für die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln eingesetzten Materialien gelten, sind mit dem Lieferanten zu vereinbaren und zu dokumentieren.

(3) Durch geeignete Tests ist zu überprüfen, ob die in der Arzneimittelzulassung festgelegten Anforderungen erfüllt werden. Der Grad der Beaufsichtigung und der weiteren Prüfung muss im Verhältnis zu den Risiken stehen. Die Prüfstrategie ist zu begründen, und als Mindestanforderung ist jede Charge einer Identitätsprüfung zu unterziehen, indem Proben aus allen Behältnissen untersucht werden. Es ist lediglich dann zulässig, nur aus einem Teil der Behältnisse Proben zu entnehmen, wenn durch auf die Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements gestützte validierte Verfahren sichergestellt wird, dass die Behältnisse korrekt gekennzeichnet sind, und potenzielle Risiken für die Qualität bewältigt werden, beispielsweise im Wege der Lieferantenqualifizierung.

In geeigneten Zeitabständen ist in Abhängigkeit von den Risiken eine vollständige Analyse der Wirkstoffe und der anderen kritischen Materialien durchzuführen und sind die Ergebnisse mit dem Analysezertifikat des Herstellers oder des Lieferanten abzugleichen, um die Verlässlichkeit dieses Zertifikats zu überprüfen. Die Tests können ausgelagert werden. Sollte bei diesen Tests eine Unstimmigkeit festgestellt werden, so ist eine Untersuchung durchzuführen, und es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Es dürfen keine Analysezertifikate des Materialherstellers oder des Lieferanten akzeptiert werden, bis diese Maßnahmen umgesetzt wurden.

(4) Mit dem betreffenden Lieferanten oder Hersteller der Wirkstoffe müssen ausreichende Erfahrungen gesammelt worden sein, einschließlich der Bewertung von zuvor bezogenen Chargen und der bisherigen Erfüllung der Anforderungen, bevor die interne Testung reduziert wird. Jede signifikante Umstellung im Prozess zur Herstellung oder Prüfung der Wirkstoffe ist ebenfalls als ein maßgeblicher Faktor zu berücksichtigen.

(5) In den Betriebsstätten der Hersteller und Vertreiber von Wirkstoffen sind in angemessenen Zeitabständen risikobasierte Audits durchzuführen, um zu bestätigen, dass sie sich an die gute Herstellungspraxis und die gute Vertriebspraxis halten und die angegebenen Spezifikationen einhalten. Besonders zu achten ist auf eine potenzielle Kreuzkontamination durch andere Materialien vor Ort. Mängel sind eindeutig festzustellen, und gegebenenfalls sind Abhilfe- und Präventionsmaßnahmen zu treffen.

Artikel 29

Verhütung von Kreuzkontamination

- (1) In Bereichen und mit Ausrüstungsteilen, die für die Produktion von Tierarzneimitteln bestimmt sind, ist die Produktion von Erzeugnissen, die keine Arzneimittel sind, generell zu vermeiden, es sei denn, es werden auf wirksame Weise Maßnahmen zur Verhütung einer Kreuzkontamination durchgeführt. Insbesondere ist in Bereichen, die für die Herstellung oder Lagerung von Tierarzneimitteln eingesetzt werden, die Produktion oder Lagerung von chemischen Stoffen zu vermeiden, die in Bioziden und Pflanzenschutzmitteln verwendet werden, es sei denn, derselbe Stoff mit derselben Reinheit wird auch zur Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet.
- (2) Werden Tierarzneimittel in einem Bereich produziert, in dem auch Erzeugnisse produziert werden, die keine Arzneimittel sind, so ist in diesem Bereich die gute Herstellungspraxis für Arzneimittel anzuwenden.
- (3) Die Bearbeitung unterschiedlicher Produkte darf nicht gleichzeitig oder nacheinander in demselben Raum durchgeführt werden, es sei denn, es besteht keine Gefahr einer Verwechslung oder Kreuzkontamination.
- (4) Vor jedem Herstellungsvorgang ist sicherzustellen, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für den derzeitigen Vorgang nicht benötigten Materialien, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind. Verwechslungen von Materialien sind zu vermeiden.
- (5) Auf jeder Produktionsstufe sind Produkte und Materialien vor mikrobiologischer und anderer Kontamination zu schützen. Das Risiko einer Kreuzkontamination ist mit Blick auf die Eigenschaften des Produkts und den Herstellungsprozess zu bewerten. Das Risiko einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination, entstehend aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen, genetischem Material oder Organismen aus Wirkstoffen oder anderen bei der Produktion verwendeten Materialien, aus Rückständen in der Ausrüstung und aus der Arbeitskleidung, ist zu bewerten.
- (6) Es sind Maßnahmen zur Verhütung von Kreuzkontamination zu treffen, die auf Grundlage der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements ermittelt werden. Zur Verhütung von Kreuzkontamination können folgende Maßnahmen in Betracht gezogen werden:
- a) feste Zuordnung der gesamten Herstellungsstätte oder eines in sich geschlossenen Produktionsbereiches auf Kampagnenbasis (zeitlich feste Zuordnung), gefolgt von einem Reinigungsprozess mit validierter Wirksamkeit;
 - b) Einsatz abgetrennter Bereiche;
 - c) Einsatz „geschlossener Systeme“ bei der Verarbeitung und dem Material- oder Produkttransfer;
 - d) Gebrauch von Schleusen und Druckkaskaden zur Beschränkung möglicher Luftschadstoffe auf einen bestimmten Bereich;
 - e) Verwendung physikalischer Barriersysteme, einschließlich Isolatoren, als Eindämmungsmaßnahmen;
 - f) feste Zuordnung spezifischer Ausrüstung oder bestimmter Ausrüstungsteile (z. B. Filter) zu einer bestimmten Produktart mit einem spezifischen Risikoprofil;
 - g) Einsatz von Einwegtechnologien zur Einmalbenutzung;
 - h) Umsetzung validierter Reinigungs- oder Dekontaminationsverfahren, die auf die spezifischen Eigenschaften des Produkts und des Herstellungsprozesses zugeschnitten sind. Die erforderlichen Reinigungs- oder Dekontaminationsverfahren, einschließlich ihrer Häufigkeit, sind anhand einer Risikobewertung festzulegen;
 - i) weitere geeignete organisatorische Maßnahmen, wie z. B. das Belassen spezieller Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Kontaminationsrisiko ausgeht, die Implementierung geeigneter Maßnahmen zur Behandlung von Abfall, kontaminiertem Spülwasser und beschmutzter Kleidung oder Zugangsbeschränkungen für das Personal.
- (7) Die Kontrollstrategie muss sämtliche potenziellen Risiken ansprechen, einschließlich Maßnahmen auf der Ebene der Räumlichkeiten, der Ausrüstung und des Personals, Kontrollen der bei der Herstellung eingesetzten Materialien, Implementierung effektiver Sterilisierungs- und Sanitisierungsverfahren sowie geeigneter Überwachungssysteme. Mit der Gesamtheit der angewandten Maßnahmen ist sicherzustellen, dass Kontaminationen der in der Herstellungsstätte hergestellten Produkte ausgeschlossen sind. Es ist nicht zulässig, sich alleine auf den letzten Herstellungsschritt oder die Prüfung des Fertigprodukts zu stützen.

(8) Die Wirksamkeit der implementierten Maßnahmen ist in regelmäßigen Abständen anhand festgelegter Verfahren zu überprüfen. Diese Beurteilung muss erforderlichenfalls Abhilfe- und Präventionsmaßnahmen nach sich ziehen.

Artikel 30

Verpackungsvorgänge

(1) Der Name und die Chargennummer des jeweils zu verpackenden Produkts sind an jedem Verpackungsplatz oder jeder Verpackungslinie anzuzeigen.

(2) Zu füllende Behälter müssen vor der Befüllung sauber sein. Das Kennzeichnen muss so schnell wie möglich auf das Abfüllen und Verschließen folgen. Falls dies nicht möglich ist, sind geeignete Verfahren anzuwenden, um Verwechslungen oder eine falsche Kennzeichnung zu verhindern.

(3) Es ist zu kontrollieren und zu protokollieren, dass die Druckvorgänge (z. B. Aufdruck von Codenummern, Verfallsdaten) einwandfrei durchgeführt werden. Gedruckte und geprägte Informationen auf Verpackungsmaterialien müssen deutlich, lichteht und abriebfest sein.

(4) Es ist zu kontrollieren, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten.

(5) Um Verwechslungen zu vermeiden, sind geeignete Maßnahmen zu treffen, z. B. Aufbewahrung und Transport loser Etiketten und anderer loser, bedruckter Materialien in separaten, geschlossenen Behältnissen. Besondere Sorgfalt ist nötig, wenn lose Etiketten verwendet und das Überdrucken nicht auf der Verpackungsanlage selbst durchgeführt wird. Um Vermischungen zu vermeiden, sind Etiketten auf Rollen losen Etiketten generell vorzuziehen.

(6) Während der Verpackungsvorgänge ist das Produkt auf Folgendes zu kontrollieren:

- a) das allgemeine Aussehen der Verpackungen;
- b) die Vollständigkeit der Verpackungen;
- c) die Verwendung der richtigen Produkte und Verpackungsmaterialien;
- d) die Korrektheit des Überdrucks;
- e) die einwandfreie Funktion der Überwachungsvorrichtungen der Anlage.

Von der Verpackungslinie entfernte Proben dürfen nicht wieder in den Prozess eingebracht werden.

(7) Jede bei der Bilanzierung festgestellte signifikante oder ungewöhnliche Diskrepanz zwischen der Menge an Bulkprodukten und den Verpackungsmaterialien und der Anzahl der fertiggestellten Einheiten ist vor der Freigabe des Produkts zu untersuchen und zu beseitigen.

(8) Überholtes oder veraltetes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial ist zu vernichten. Die Vernichtung ist zu protokollieren. Bedruckte, nicht mit einem Code versehene versehene Materialien sind nur nach einem dokumentierten Verfahren ins Lager zurückzugeben.

Artikel 31

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

(1) Zurückgewiesene Materialien sind klar als solche zu kennzeichnen und gesondert in nicht allgemein zugänglichen Bereichen zu lagern. Sie sind entweder an den Lieferanten zurückzugeben oder, soweit angemessen, aufzuarbeiten oder zu vernichten. Die jeweils durchgeführte Maßnahme ist von dazu befugtem Personal zu genehmigen und zu protokollieren.

(2) Die Aufarbeitung von zurückgewiesenen Materialien ist nur ausnahmsweise zulässig und nur dann, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird und wenn die in der Arzneimittelzulassung enthaltenen Spezifikationen eingehalten werden. Materialien, die den vorgeschriebenen Spezifikationen genügen, können nur nach Abschätzung der Risiken, einschließlich einer möglichen Auswirkung auf die Haltbarkeitsdauer, aus einer anderen Charge wiederverwertet werden. Dies ist entsprechend zu protokollieren.

(3) Die Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen des Fertigprodukts, das aufgearbeitet oder in das aufgearbeitete Material eingebracht wurde, ist von der Qualitätskontrollabteilung zu bewerten.

(4) Zurückgegebene, der Kontrolle des Herstellers zwischenzeitlich entzogene Produkte, sind zu vernichten, es sei denn, ihre Qualität wurde von der Qualitätskontrollabteilung bestätigt. Bei dieser Beurteilung sind die Art des Produkts, sein Zustand und seine Historie, eventuell erforderliche besondere Lagerungsbedingungen sowie die Zeitspanne seit seiner Freigabe zu berücksichtigen. Sollten Zweifel an der Qualität des Produkts aufkommen, darf es nicht als für eine erneute Auslieferung oder erneute Verwendung geeignet befunden werden. Jede durchgeführte Maßnahme ist zu protokollieren.

Artikel 32

Verwendung ionisierender Strahlen

Bei der Verwendung ionisierender Strahlen bei der Herstellung von Tierarzneimitteln sind die in Anhang VII festgelegten zusätzlichen Anforderungen einzuhalten.

KAPITEL VII

QUALITÄTSKONTROLLE

Artikel 33

Allgemeine Anforderungen an die Qualitätskontrolle

- (1) Es ist eine Qualitätskontrollabteilung einzurichten und zu unterhalten, die von anderen Abteilungen unabhängig ist.
- (2) Die Qualitätskontrollabteilung ist mit ausreichenden Mitteln auszustatten, auch für Personal, Räumlichkeiten und Ausrüstung, damit sichergestellt ist, dass die Qualitätskontrolle mit Blick auf Art und Größe der Herstellungsvorgänge wirksam durchgeführt werden kann.
- (3) Die Qualitätskontrollabteilung hat sicherzustellen, dass die jeweils relevanten Prüfungen durchgeführt und weder Materialien für den Einsatz noch Produkte für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben werden, bevor ihre Qualität als zufriedenstellend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrollabteilung ist mindestens für Folgendes zuständig:
 - a) Festlegung, Validierung und Ausführung der Qualitätskontrollverfahren;
 - b) Beaufsichtigung der Kontrolle von Referenzproben und Rückstellmustern von Materialien und Produkten, soweit zutreffend;
 - c) Sicherstellung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse, die die Materialien und Produkte enthalten;
 - d) Sicherstellung der Überwachung der Produktstabilität;
 - e) Mitwirkung an der Untersuchung von Beanstandungen hinsichtlich der Produktqualität.

Alle in Unterabsatz 1 Buchstaben a bis e genannten Tätigkeiten sind gemäß schriftlich festgelegten Verfahren durchzuführen und erforderlichenfalls zu protokollieren.

- (4) Der Leiter der Qualitätskontrolle hat alle Qualitätskontrollverfahren zu beaufsichtigen. Er ist insbesondere für folgenden Aufgaben verantwortlich:
 - a) Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme, Prüfmethoden und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle;
 - b) Sicherstellung, dass alle erforderlichen Testungen durchgeführt und die dazugehörigen Protokolle ausgewertet werden;
 - c) Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden;
 - d) Billigung oder Zurückweisung von bei der Produktion verwendeten Materialien, Zwischenprodukten, Bulkprodukten und Fertigprodukten;
 - e) Sicherstellung der Qualifizierung und Instandhaltung der für die Qualitätskontrolle genutzten Räumlichkeiten und Ausrüstung;
 - f) Genehmigung und Überwachung von Analyselaboren, die im Auftrag arbeiten.

(5) Das mit der Qualitätskontrolle befasste Personal muss Zugang zu den Produktionsbereichen und Zugriff auf alle für die Bewertung der Qualitätskontrolle benötigten Dokumente haben, darunter

- a) Spezifikationen;
- b) Verfahren, die die Probenahme und Testung beschreiben;
- c) Testprotokolle und Analysezeugnisse;
- d) Verfahren zur Kalibrierung und Qualifizierung von Geräten und zur Wartung der Ausrüstung sowie einschlägige Aufzeichnungen;
- e) soweit zutreffend, Protokolle über die Validierung der Prüfmethoden;
- f) soweit erforderlich, Daten aus der Überwachung der Umgebungsbedingungen für Luft, Wasser und andere Betriebsmittel;
- g) Verfahren zur Untersuchung von außerhalb der Spezifikationen (Out-of-Specification; OOS) oder außerhalb der Trends (Out-of-Trend; OOT) liegenden Ergebnissen.

(6) Einschlägige Daten aus der Qualitätskontrolle wie Testergebnisse, Ausbeuten und Umgebungsdaten sind so auszuwerten, dass Trends ermittelt werden können. Bei außerhalb der Spezifikationen liegenden (OOS-)Ergebnissen oder signifikant atypischen Trends sind deren mögliche Auswirkungen auf auf dem Markt befindliche Chargen zu bewerten. Wird nach der Bewertung der Schluss gezogen, dass die Qualität des vermarkteten Tierarzneimittels beeinträchtigt sein kann oder dass mit Lieferengpässen zu rechnen ist, sind die zuständigen Behörden zu informieren.

(7) Bevor ein Fertigtierarzneimittel zum Verkauf oder zum Vertrieb freigegeben wird, wird es einer Qualitätskontrollprüfung unterzogen. Diese Prüfung muss alle relevanten Faktoren umfassen, einschließlich der Produktionsbedingungen, der Ergebnisse von Inprozesskontrollen, der nochmaligen Überprüfung der Herstellungs- (einschließlich Verpackungs-)Dokumentation, der Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Fertigprodukts und der Überprüfung der endgültigen Packung.

(8) Qualitätskontrolltätigkeiten können ausgelagert werden, sofern die Anforderungen des Artikels 43 erfüllt werden. Werden Tests an Materialien, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, ausgelagert, so sind die Audits vom Hersteller oder einem Dritten so durchzuführen, dass sichergestellt ist, dass die einschlägigen Anforderungen der guten Herstellungspraxis erfüllt und die bereitgestellten Spezifikationen oder Methoden befolgt werden.

Artikel 34

Probenahme

(1) Es ist ein Probenahmeplan aufzustellen, der die Risiken für die Qualität des Tierarzneimittels berücksichtigt und den unterschiedlichen Materialien, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden, sowie den unterschiedlichen Produktionsstufen Rechnung trägt.

(2) Die Proben müssen für die beprobte Material- oder Produktcharge repräsentativ sein. Die Probenahme muss nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen, in denen mindestens Folgendes beschrieben wird:

- a) die zu entnehmende Probenmenge;
- b) die zu verwendende Ausrüstung und die zu verwendenden Behälter;
- c) die zu beachtenden Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung einer Kontamination;
- d) sonstige zu beachtende Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei sterilen oder giftigen Materialien;
- e) die Lagerungsbedingungen für die entnommenen Proben;
- f) die Anweisungen für die Reinigung der verwendeten Ausrüstung.

(3) Das mit der Probenahme betraute Personal ist in Bezug auf Folgendes zu schulen:

- a) die Techniken und die Ausrüstung für die Probenahme;
- b) die Risiken einer Kreuzkontamination;
- c) die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf instabile oder sterile Substanzen;
- d) dass alle unerwarteten oder ungewöhnlichen Umstände zu protokollieren sind;
- e) sonstige Aspekte, die für Durchführung der Probenahmeverfahren maßgeblich sind.

(4) Die Probenbehältnisse müssen Etiketten tragen, auf denen der Inhalt, die Chargennummer, das Datum der Probenahme und die beprobten Behältnisse angegeben sind. Wenn die Behältnisse zu klein sind, ist die Verwendung von Barcodes oder anderen Lösungen, die den Zugriff auf diese Informationen ermöglichen, in Betracht zu ziehen.

Die Probenbehältnisse sind so zu handhaben und zu lagern, dass das Risiko einer Vermischung oder die Verschlechterung ihres Inhalts minimiert wird. Es gelten die in der Arzneimittelzulassung festgelegten Lagerungsbedingungen.

(5) Die Proben sind für die folgende Dauer für die zuständigen Behörden bereitzuhalten:

a) Referenzproben und/oder Rückstellmuster jeder Charge eines Fertigprodukts sind für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Ablauf des Verfallsdatums aufzubewahren. Die Referenzprobe ist in ihrer endgültigen Primärverpackung aufzubewahren.

Im Fall großvolumiger Aufmachungen, bei denen es nicht möglich ist, Proben von jeder Charge in ihrer endgültigen Verpackung zurückzubehalten, hat der Hersteller dagegen sicherzustellen, dass von jeder Charge ausreichend repräsentative Proben zurückbehalten werden und dass sich das für die Lagerung verwendete Behältnis aus demselben Material zusammensetzt wie das Primärbehältnis, in dem das Produkt vermarktet wird;

b) Referenzproben von bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendeten Materialien, ausgenommen Lösungsmittel, Gase oder Wasser, sind für einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach Freigabe des Produkts aufzubewahren. Dieser Zeitraum kann verkürzt werden, wenn in der entsprechenden Spezifikation eine kürzere Stabilität für das Material angegeben ist.

c) Proben von Verpackungsmaterialien sind für die Dauer der Haltbarkeit des betreffenden Fertigprodukts aufzubewahren. Zu diesem Zweck ist auch die Aufbewahrung von bedruckten Materialien als Teil der Referenzprobe und/oder des Rückstellmusters zulässig.

Bei Fertigprodukten können Referenzproben und Rückstellmuster als austauschbar gelten.

(6) Die Größe der Referenzproben muss so beschaffen sein, dass die Charge bei mindestens zwei Anlässen den vollständigen analytischen Kontrollen gemäß der Arzneimittelzulassung unterzogen werden kann.

(7) Wenn es sich bei dem Zulassungsinhaber nicht um den für die Chargenfreigabe verantwortlichen Rechtsträger handelt oder wenn mehrere Betriebsstätten für die Herstellung oder die Chargenfreigabe verantwortlich sind, ist die Verantwortung für die Entnahme und Lagerung der Referenzproben und Rückstellmuster schriftlich festzulegen.

(8) Es ist sicherzustellen, dass über die gesamte Haltbarkeitsdauer des Tierarzneimittels die maßgeblichen Tests durchgeführt werden können.

Artikel 35

Testung

(1) Es sind Tests durchzuführen, um sicherzustellen, dass jede Charge des Fertigprodukts die jeweiligen Spezifikationen erfüllt und den Zulassungsbedingungen entspricht. Die Tests sind auf geeigneten Produktionsstufen durchzuführen, um diejenigen Bedingungen zu überprüfen, die für die Qualität des Produkts von Bedeutung sind. Die Prüfmethoden sind zu validieren.

(2) Im Zusammenhang mit den durchgeführten Testungen sind folgende Aufzeichnungen aufzubewahren:

a) Name des Materials oder Produkts und, soweit zutreffend, Darreichungsform;

b) Chargennummer und, soweit zutreffend, Hersteller oder Lieferant;

c) Verweise auf die jeweiligen Spezifikationen und Testverfahren;

d) Testergebnisse, einschließlich Beobachtungen und Berechnungen, sowie Bezugnahme auf Analysezertifikate;

e) Daten der Testung;

f) Benennung der Personen, die die Testungen durchgeführt haben;

g) soweit zutreffend, Benennung der Personen, die die Testungen und Berechnungen verifiziert haben;

- h) eine klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift der verantwortlichen Person;
- i) Verweis auf die eingesetzte Ausrüstung.

(3) Die Referenzstandards müssen für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sein. Ihr Eignungs- oder Zertifizierungsstatus ist zu dokumentieren. Sofern Arzneibuch-Referenzstandards (compendial reference standards) von einer amtlich anerkannten Quelle verfügbar sind, sind sie, wenn nichts anderes gerechtfertigt erscheint, vorzugsweise als Primärstandards zu verwenden. Der Verwendung von Sekundärstandards ist zu dokumentieren und ihre Rückverfolgbarkeit zu den Primärstandards ist nachzuweisen. Die Arzneibuch-Referenzstandards sind für die Zwecke einzusetzen, die in der entsprechenden Monografie beschrieben sind, sofern von der betreffenden zuständigen Behörde nichts anderes zugelassen ist.

(4) Die für Qualitätskontrolltests verwendeten Materialien, wie Reagenzien, Kulturmedien, Glaswaren und Referenzstandards, müssen von geeigneter Qualität sein und gemäß den Anweisungen des Herstellers verwendet werden, sofern nicht etwas anderes wissenschaftlich gerechtfertigt werden kann. Das Verfallsdatum der Reagenzien und der Kulturmedien sowie besondere Lagerungsbedingungen sind auf dem Etikett anzugeben. Falls nötig, ist nach Erhalt oder vor Gebrauch eine Identitätsverifizierung oder -prüfung in Betracht zu ziehen.

(5) Tiere, die bei der Prüfung von Bestandteilen, Materialien oder Produkten eingesetzt werden, sind gegebenenfalls vor ihrer Verwendung in Quarantäne zu halten. Sie sind so zu halten und zu kontrollieren, dass ihre Eignung für die beabsichtigte Verwendung gesichert ist. Sie sind ferner zu identifizieren und es sind ausreichende Aufzeichnungen über ihre bisherige Verwendung aufzubewahren.

(6) Benutzte mikrobiologische Kulturmedien und Stämme sind nach einer Standardmethode zu dekontaminieren und so zu entsorgen, dass eine Kreuzkontamination vermieden wird.

Artikel 36

Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

(1) Nachdem eine Zulassung für das Arzneimittel erteilt wurde, ist ein Programm durchzuführen, mit dem verifiziert wird, dass das Tierarzneimittel unter den jeweiligen Lagerungsbedingungen, wie sie in der Arzneimittelzulassung und der für die Vermarktung bestimmten Verpackung vorgesehen sind, während der Haltbarkeitsdauer weiterhin die Spezifikationen erfüllt („fortlaufendes Stabilitätsprogramm“).

(2) Das fortlaufende Stabilitätsprogramm ist in einem schriftlichen Plan zu beschreiben, in dem unter anderem die Anzahl der Chargen, die anzuwendenden Testverfahren, die Akzeptanzkriterien und die Prüfintervalle anzugeben sind. Die Methodik des fortlaufenden Stabilitätsprogramms kann, sofern dies gerechtfertigt ist, von dem Ansatz zur Erlangung der Stabilitätsdaten, die im Antrag auf Arzneimittelzulassung übermittelt werden, abweichen (z. B. andere Prüffrequenz).

(3) Die fortlaufenden Stabilitätsstudien sind im Allgemeinen an dem vom Hersteller freigegebenen Fertigprodukt durchzuführen, es sei denn, ein anderer Ansatz ist gerechtfertigt. Wenn Zwischenprodukte oder Bulkprodukte über einen längeren Zeitraum gelagert werden, ist in Erwägung zu ziehen, Chargen, die aus über einen längeren Zeitraum gelagerten Materialien hergestellt wurden, in das laufende Stabilitätsprogramm einzubeziehen. Im Rahmen des fortlaufenden Stabilitätsprogramms brauchen keine Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt durchgeführt zu werden.

(4) Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz müssen geeignet sein, Trendanalysen zu ermöglichen, und müssen den Risiken Rechnung tragen, wie signifikanten Änderungen bei der Produktion, signifikanten Abweichungen, Umarbeitungs- oder Aufarbeitungsvorgängen. Jährlich ist mindestens eine Charge des Produkts pro Stärke und Verpackungsart in das fortlaufende Stabilitätsprogramm einzubeziehen, es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt oder eine andere Frequenz ist anderweitig gerechtfertigt. Insbesondere darf, wenn bei der fortlaufenden Stabilitätsüberwachung eine Prüfung unter Verwendung von Tieren erforderlich ist und keine geeigneten alternativen Prüfverfahren zur Verfügung stehen, die Prüffrequenz angepasst werden. Es können Bracketing- und Matrixing-Ansätze angewandt werden, wenn dies im Plan wissenschaftlich begründet wird.

(5) Die Ergebnisse der fortlaufenden Stabilitätsstudien sind einer regelmäßigen Überprüfung zu unterziehen und dem Schlüsselpersonal und insbesondere der sachkundigen Person zur Verfügung zu stellen. Es ist eine Zusammenfassung aller generierten Daten aufzubewahren.

*Artikel 37***Technischer Transfer von Prüfmethoden**

- (1) Vor dem Transfer einer Prüfmethode hat der Transferbetrieb zu belegen, dass die Prüfmethode mit den Zulassungsbedingungen und den relevanten regulatorischen Anforderungen übereinstimmt.
- (2) Der Transfer von Prüfmethoden von einem Labor (Transferlabor) in ein anderes Labor (erhaltendes Labor) ist in einem detaillierten Protokoll zu beschreiben.
- (3) In dem Protokoll müssen mindestens folgende Elemente enthalten sein:
 - a) Benennung der durchzuführenden Testung und der relevanten zu transferierenden Prüfmethode;
 - b) Benennung etwaiger spezifischer Schulungsanforderungen;
 - c) Benennung der Standards und der zu untersuchenden Proben;
 - d) Benennung etwaiger spezieller Transport- und Lagerungsbedingungen für die Prüfgegenstände;
 - e) die Akzeptanzkriterien.
- (4) Abweichungen vom Protokoll sind vor Abschluss des technischen Transferprozesses zu untersuchen. Im technischen Transferbericht ist das Ergebnis des Prozessvergleichs zu dokumentieren und sind, soweit zutreffend, die Bereiche zu benennen, in denen eine erneute Prüfmethodenrevalidierung erforderlich ist.

KAPITEL VIII

ZERTIFIZIERUNG UND CHARGENFREIGABE*Artikel 38***Sachkundige Person**

- (1) Jede Herstellungsstätte, in der Tierarzneimittel in der Union hergestellt werden, muss über mindestens eine sachkundige Person verfügen.
- (2) Um den Anforderungen des Artikels 97 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2019/6 zu genügen, muss sich die sachkundige Person mindestens über Folgendes vergewissern:
 - a) die Quelle und die Spezifikationen der bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendeten Materialien sowie die Verpackungsmaterialien erfüllen die Zulassungsbedingungen;
 - b) die Wirkstoffe wurden gemäß der guten Herstellungspraxis hergestellt und gemäß der guten Vertriebspraxis vertrieben;
 - c) sofern zutreffend sind die virale und die mikrobiologische Sicherheit sowie der TSE-Status (transmissible spongiforme Enzephalopathie) aller bei der Herstellung verwendeten Materialien konform mit den Zulassungsbedingungen;
 - d) alle Herstellungsschritte, einschließlich Kontrollen und Prüfungen, wurden in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung und in einer gemäß dieser zugelassenen Herstellungsstätte sowie gemäß der guten Herstellungspraxis durchgeführt;
 - e) es wurden alle erforderlichen Inprozesskontrollen und Prüfungen, einschließlich der Überwachung der Umgebung, durchgeführt und es liegen entsprechende Protokolle vor;
 - f) die Ergebnisse der Qualitätskontrolltests des Fertigprodukts stimmen mit den relevanten Spezifikationen bzw. gegebenenfalls mit dem Programm für die Echtzeit-Freigabeproofung überein;
 - g) fortlaufende Stabilitätsdaten stützen weiterhin die Zertifizierung;
 - h) die Auswirkung jeglicher Abweichung vom Herstellungsprozess oder bei der Prüfung wurde bewertet, und alle zusätzlichen Kontrollen und Prüfungen sind abgeschlossen;
 - i) die Auswirkung jeglicher Änderung am Herstellungsprozess oder bei der Prüfung wurde bewertet, und alle zusätzlichen Kontrollen und Prüfungen sind abgeschlossen;

- j) Audits in den Herstellungsstätten und den an der Herstellung oder Prüfung von Wirkstoffen beteiligten Stätten stützen die Zertifizierung der Charge;
- k) es wurden Maßnahmen in Bezug auf die Umsetzung der ausgelagerten Herstellung oder Prüfung gemäß den Vereinbarungen über die Unterauftragsvergabe getroffen;
- l) alle Untersuchungen zu Aspekten, die die Qualität der zu zertifizierenden Charge betreffen, wurden in einer Weise abgeschlossen, die ausreicht, um die Zertifizierung der Charge zu stützen;
- m) das Selbstinspektionsprogramm wird durchgeführt.

Obgleich die sachkundige Person die Verantwortung dafür trägt, sicherzustellen, dass die in Unterabsatz 1 genannten Punkte überprüft werden, kann sie diese Aufgaben an entsprechend geschulte Mitarbeiter oder Dritte delegieren.

(3) Die sachkundige Person muss Zugang zu allen Dokumenten haben, die für die Schritte, für die sie die Verantwortung übernimmt, relevant sind, darunter die Informationen in der Arzneimittelzulassung, anhand derer beurteilt werden kann, ob die relevanten Anforderungen erfüllt sind, und die relevanten Daten zum gesamten Prozess zur Herstellung des Tierarzneimittels, einschließlich Importaktivitäten, falls zutreffend.

(4) Wenn mehrere sachkundige Personen an der Bewertung einer Charge eines Tierarzneimittels beteiligt sind, sind ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten, einschließlich Details zur Zuständigkeit für die Bewertung jeglicher Abweichungen, eindeutig schriftlich festzulegen.

(5) Die sachkundige Person darf sich auf von Dritten durchgeführte Audits stützen, die spezifischen Herstellungsstätten bescheinigen, dass sie die gute Herstellungspraxis befolgen. In diesem Fall gelten die Anforderungen des Artikels 43. Die sachkundige Person muss Zugang zu allen Dokumenten haben, die für die Überprüfung des Auditergebnisses relevant sind.

Bei der Annahme des Auditberichts muss die sachkundige Person Folgendes berücksichtigen:

- a) ob der Auditbericht die allgemeinen Anforderungen der guten Herstellungspraxis, wie das Qualitätsmanagementsystem und die Produktions- und Qualitätskontrollverfahren für das gelieferte Produkt, behandelt, und zwar so detailliert, dass daraus geschlossen werden kann, dass die relevanten Tätigkeiten, die Gegenstand des Audits sind, der Arzneimittelzulassung und der guten Herstellungspraxis entsprechen;
- b) im Fall ausgelagerter Tätigkeiten, ob die Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung und der guten Herstellungspraxis verifiziert wurde.

Artikel 39

Zertifizierung und Chargenfreigabe

(1) Tierarzneimittelchargen können erst zum Verkauf oder zur Abgabe an den Markt freigegeben werden, nachdem eine sachkundige Person — anhand eines Kontrollberichts — bescheinigt hat, dass jede Tierarzneimittelcharge gemäß den Anforderungen der Arzneimittelzulassung und der guten Herstellungspraxis hergestellt und getestet wurde. Die Zertifizierung kann nur durch die für einen Hersteller tätige sachkundige Person erfolgen, die in der Arzneimittelzulassung genannt ist. Ein Muster für die Bescheinigung über die Chargenfreigabe ist in Anhang VIII enthalten.

(2) Die sachkundige Person kann sich nur dann auf die Echtzeit-Freigabeprüfung oder die parametrische Freigabe stützen, wenn die Bedingungen und Anforderungen des Anhangs IX erfüllt sind.

(3) Ein Nachweis über die Zertifizierung gemäß Absatz 1 muss von der sachkundigen Person in einem Register oder einem gleichwertigen, hierfür vorgesehenen Dokument protokolliert werden. Das Register oder gleichwertige Dokument muss stets aktualisiert werden und der zuständigen Behörde ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge hinaus oder mindestens fünf Jahre lang nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person zur Verfügung stehen, wobei der längere Zeitraum gilt.

(4) Die sachkundige Person, die die Zertifizierung der Charge eines Tierarzneimittels vornimmt, kann die gesamte Verantwortung für alle Herstellungsstufen der Charge übernehmen oder sich diese Verantwortung mit anderen sachkundigen Personen teilen, die die Konformität bestimmter Schritte der Herstellung und Kontrolle einer Charge bestätigt haben.

Wenn in einer Herstellungsstätte nur eine Teilerstellung stattfindet, muss die sachkundige Person in dieser Stätte zumindest bestätigen, dass die in der Herstellungsstätte durchgeführten Vorgänge der guten Herstellungspraxis und den Bestimmungen der schriftlichen Vereinbarung entsprechen, in der die Vorgänge aufgeführt sind, für die die Herstellungsstätte verantwortlich ist. Eine Teilerstellung kann nur in einer Herstellungsstätte stattfinden, die gemäß den Zulassungsbedingungen zugelassen wurde. Ein Muster für die Bestätigung über die Teilerstellung ist in Anhang VIII enthalten.

(5) Stammen unterschiedliche Chargen eines Fertigprodukts aus derselben Bulkproduktcharge, kann die Zertifizierung der unterschiedlichen Fertigproduktchargen auf die Qualitätskontrollprüfung einer zuvor zertifizierten Charge gestützt werden, sofern sich dies anhand der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements begründen lässt. Die sachkundige Person muss mindestens folgende Punkte nachprüfen:

- a) Die relevanten Anforderungen für die Lagerung des Bulkprodukts vor der Verpackung wurden erfüllt.
- b) Die Charge des Fertigprodukts wurde unter den erforderlichen Bedingungen gelagert und gegebenenfalls transportiert.
- c) Die Sendung blieb geschützt, und es gibt keine Hinweise auf Manipulation während der Lagerung oder des Transports.
- d) Es wurde eine Identifizierung des Produkts vorgenommen.
- e) Die geprüften Proben sind repräsentativ für alle Fertigproduktchargen, die aus der Bulkproduktcharge stammen.

(6) Zertifiziert die sachkundige Person gemäß Absatz 1 eine Charge eines Tierarzneimittels, so erteilt sie für diese Charge den Freigabestatus, indem sie eine formale und eindeutige Mitteilung an die das Produkt freigebende Herstellungsstätte übermittelt.

(7) Bis zur Erteilung des Freigabestatus gemäß Absatz 6 muss die Charge in der Herstellungsstätte verbleiben oder in Quarantäne an eine andere für diesen Zweck zugelassene Herstellungsstätte gesandt werden. Es sind Sicherheitsvorkehrungen zu treffen, die gewährleisten, dass nicht zertifizierte Chargen nicht freigegeben werden. Hierbei kann es sich um physische Vorkehrungen (durch Abtrennung und Kennzeichnung) oder um elektronische Vorkehrungen (durch Einsatz validierter computergestützter Systeme) handeln. Wenn nicht zertifizierte Chargen von einer zugelassenen Herstellungsstätte zu einer anderen transportiert werden, sind die Sicherheitsvorkehrungen zur Verhinderung einer vorzeitigen Freigabe beizubehalten.

Artikel 40

Zusätzliche Erwägungen hinsichtlich Einfuhren von Tierarzneimitteln

(1) Um der Anforderung des Artikels 97 Absatz 7 der Verordnung (EU) 2019/6 zu genügen, kann die Zertifizierung durch die sachkundige Person erst nach der physischen Einfuhr stattfinden. Der Ort der physischen Einfuhr und der Standort, an dem die für die Zertifizierung/Bestätigung verantwortliche sachkundige Person tätig ist, bedürfen einer Erlaubnis gemäß Artikel 88 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2019/6.

(2) Die vom eingeführten Produkt entnommenen Proben müssen vollständig repräsentativ für die Charge sein. Die für die Testung der eingeführten Charge erforderlichen Proben sowie die Referenzproben und/oder Rückstellmuster können entweder nach dem Eintreffen in der Union oder an der Herstellungsstätte in dem Drittstaat nach einem dokumentierten Verfahren entnommen werden. Die Herstellungsstätten haben in einer schriftlichen Vereinbarung festzulegen, wer für die Probenahme verantwortlich ist. Alle Proben, die außerhalb der Union entnommen werden, sind unter den gleichen Transportbedingungen zu versenden wie die Charge, für die sie repräsentativ sind.

(3) Wenn die Probenahme in einer Herstellungsstätte in einem Drittstaat durchgeführt wird, ist das dokumentierte Verfahren gemäß Absatz 2 anhand der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements zu begründen, und es sind mindestens folgende Elemente abzudecken:

- a) Audits der Herstellungstätigkeiten einschließlich Probenahme in der Herstellungsstätte im Drittstaat und Bewertung der darauf folgenden Transportschritte für die Charge und die Proben, um zu gewährleisten, dass die Proben für die eingeführte Charge repräsentativ sind;

- b) eine umfassende Analyse, die die Schlussfolgerung stützt, dass die im Drittstaat entnommenen Proben nach der Einfuhr für die Charge repräsentativ sind, und die mindestens Folgendes umfasst:
 - eine Beschreibung des Probenahmeverfahrens;
 - eine Beschreibung der Transportbedingungen für die Probe und die eingeführte Charge; alle Unterschiede sind zu begründen;
 - eine Vergleichsanalyse der im Drittstaat entnommenen Proben und der nach der Einfuhr entnommenen Proben; Abweichungen oder außerhalb der Trends liegende (OOT) Ergebnisse sind zu dokumentieren und zu untersuchen;
 - eine Berücksichtigung des Zeitabstands zwischen der Probenahme und der Einfuhr der Charge sowie Generierung von Daten, die die Angemessenheit festgelegter Grenzwerte belegen;
 - c) es sind regelmäßige Analysen von nach der Einfuhr zufällig entnommenen Proben durchzuführen, um das fortgesetzte Vertrauen in die in einem Drittstaat entnommenen Proben zu rechtfertigen;
 - d) vor der Zertifizierung einer Probe sind die Lagerungs- und Transportbedingungen für das Fertigprodukt und die Proben zu überprüfen;
 - e) die von der Herstellungsstätte im Drittstaat bereitgestellte Chargendokumentation muss in einem Format und einer Sprache vorgelegt werden, die der Einführer versteht;
 - f) an der für die Zertifizierung verantwortlichen Herstellungsstätte müssen die entsprechende Auftrags- und Lieferdokumentation zur Prüfung bereitstehen;
 - g) bei Unterteilung von Chargen und der gesonderten Einfuhr von Teilmengen ist die Bilanzierung der Mengen zu verifizieren und zu dokumentieren; jede Abweichung ist unter der Aufsicht der für die Zertifizierung der Charge verantwortlichen sachkundigen Person zu untersuchen;
 - h) die für die Zertifizierung verantwortliche Herstellungsstätte hat sicherzustellen, dass ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm besteht und dass Referenzproben und Rückstellmuster entnommen wurden; das fortlaufende Stabilitätsprogramm darf an der Herstellungsstätte im Drittstaat durchgeführt werden.
- (4) Die für die Zertifizierung verantwortliche Herstellungsstätte muss den Hersteller im Drittland qualifizieren und eine regelmäßige Überwachung vornehmen, auch im Wege von Audits vor Ort, um die Einhaltung der guten Herstellungspraxis und der Zulassungsbedingungen sicherzustellen.

Artikel 41

Umverpackungsvorgänge

Die an einer Herstellungsstätte tätige sachkundige Person, die ausschließlich mit Umverpackungsvorgängen befasst ist, muss bescheinigen, dass die Umverpackung gemäß den betreffenden Anforderungen der guten Herstellungspraxis erfolgt ist.

Artikel 42

Umgang mit ungeplanten Abweichungen

Ist eine ungeplante Abweichung bezüglich des Herstellungsverfahrens bzw. der analytischen Kontrollmethoden aufgetreten, dann darf eine sachkundige Person die Konformität einer Charge bestätigen oder die Charge zertifizieren, sofern folgende Bedingungen erfüllt sind:

- a) die Spezifikationen für Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Verpackungsmaterialien und das Endprodukt werden eingehalten;
- b) es findet eine umfassende Bewertung der Auswirkung der Abweichung statt, die die Schlussfolgerung stützt, dass der Fall keine negativen Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Produkts hat;
- c) sofern zutreffend, wurde die Notwendigkeit der Aufnahme der betroffenen Charge(n) in das fortlaufende Stabilitätsprogramm evaluiert.

KAPITEL IX
AUSGELAGERTE TÄTIGKEITEN

Artikel 43

Anforderungen an ausgelagerte Tätigkeiten

- (1) Das Auslagern (Outsourcing) von Vorgängen im Zusammenhang mit der Herstellung oder Kontrolle von Tierarzneimitteln geschieht durch einen schriftlichen Vertrag, in dem die Zuständigkeiten jeder Partei klar dargestellt sind.
- (2) Der Hersteller (im Folgenden „Auftraggeber“) muss die Eignung des Subunternehmers (im Folgenden „Auftragnehmer“) zur Ausführung der ausgelagerten Tätigkeiten beurteilen.
- (3) Der Auftraggeber hat sicherzustellen, dass der Auftragnehmer ausreichende Informationen erhält, um die ausgelagerten Tätigkeiten ausführen zu können, und dass sich der Auftragnehmer über alle Probleme im Klaren ist, die mit dem Produkt oder der Arbeit in Zusammenhang stehen und die eine Gefahr für die Räumlichkeiten, die Ausrüstung, das Personal oder für sonstige Materialien oder sonstige Produkte darstellen könnten.
- (4) Der Vertrag muss folgende zusätzliche Aspekte berücksichtigen:
 - a) der Auftragnehmer muss die gute Herstellungspraxis einhalten;
 - b) der Auftragnehmer muss Audits oder Inspektionen durch den Auftraggeber und die zuständigen Behörden in Verbindung mit den ausgelagerten Tätigkeiten zulassen;
 - c) alle Protokolle in Zusammenhang mit den ausgelagerten Tätigkeiten sowie Referenzproben sind entweder an den Auftraggeber zu übermitteln, oder der Auftraggeber muss anderenfalls Zugriff darauf erhalten;
 - d) der Auftragnehmer darf ohne die schriftliche Genehmigung des Auftraggebers keine Unteraufträge über die ihm vertraglich übertragene Arbeit vergeben.
- (5) Der Auftraggeber muss die Protokolle und Ergebnisse der ausgelagerten Tätigkeiten überprüfen und beurteilen und gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen ergreifen.

KAPITEL X
QUALITÄTSMÄNGEL UND PRODUKTRÜCKRUF

Artikel 44

Qualitätsmängel

- (1) Es ist ein System einzurichten, mit dem sichergestellt wird, dass sämtliche qualitätsbezogenen Beanstandungen, ob mündlich oder schriftlich, dokumentiert und gründlich untersucht werden, und dass angemessene Maßnahmen, erforderlichenfalls einschließlich des Rückrufs von Tierarzneimitteln, ergriffen werden.
- (2) Das für den Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen und die Durchführung von Untersuchungen über Qualitätsmängel verantwortliche Personal muss unabhängig von der Marketing- und der Vertriebsabteilung sein, sofern nicht anders begründet. Nimmt die an der Zertifizierung der betroffenen Chargen beteiligte sachkundige Person nicht an der Untersuchung teil, ist sie zeitnah zu informieren.
- (3) Es sind Arbeitsanweisungen auszuarbeiten, in denen die nach Erhalt einer qualitätsbezogenen Beanstandung zu ergreifenden Maßnahmen beschrieben werden. Diese Arbeitsanweisungen müssen mindestens Folgendes abdecken:
 - a) die Bestimmung des Umfangs des Qualitätsmangels;
 - b) die Beurteilung der Risiken, die von dem Qualitätsmangel ausgehen;
 - c) die Identifizierung der potenziellen Ursachen des Qualitätsmangels oder, wenn die Ursache nicht ermittelt werden kann, die wahrscheinlichste Ursache;
 - d) das Erfordernis geeigneter Risikominimierungsmaßnahmen;

- e) das Erfordernis von Abhilfe- oder Präventionsmaßnahmen;
 - f) die Bewertung der Auswirkungen, die eine Rückrufaktion auf die Verfügbarkeit des Tierarzneimittels haben kann;
 - g) die zu unternehmende interne und externe Kommunikation.
- (4) Wird der Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen und mutmaßlichen Qualitätsmängeln zentral innerhalb einer Organisation gesteuert, so sind die jeweiligen Aufgaben und Zuständigkeiten der einzelnen Beteiligten zu dokumentieren.
- (5) Wird das Tierarzneimittel von einem anderen Rechtsträger hergestellt, der nicht der Zulassungsinhaber ist, sind die Aufgaben und Zuständigkeiten des Herstellers, des Zulassungsinhabers und aller anderen relevanten Dritten schriftlich festzulegen.
- (6) Wenn in einer Charge ein Qualitätsmangel festgestellt oder vermutet wird, ist zu erwägen, ob weitere Chargen oder gegebenenfalls andere Produkte überprüft werden müssen, um festzustellen, ob diese auch betroffen sind. Chargen, die möglicherweise Anteile der mangelhaften Charge oder der mangelhaften Bestandteile beinhalten, sind zu untersuchen.
- (7) Die Untersuchungen von Qualitätsmängeln müssen eine Nachprüfung früherer Berichte über Qualitätsmängel oder anderer relevanter Informationen auf etwaige spezifische oder wiederkehrende Probleme umfassen.
- (8) Bei einer Untersuchung ist vorrangig sicherzustellen, dass angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Alle getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen müssen dem Grad des Risikos Rechnung tragen und dokumentiert werden. Die Wirksamkeit der durchgeführten Abhilfe- und Präventionsmaßnahmen ist zu überwachen.
- (9) Qualitätsmängel sind zeitnah dem Zulassungsinhaber zu melden. Wenn ein bestätigter Qualitätsmangel vorliegt, der einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Liefereinschränkung zur Folge haben könnte, sind auch die zuständigen Behörden zu informieren. Ungeplante Abweichungen wie in Artikel 42 beschrieben brauchen nicht gemeldet zu werden.
- (10) Maßnahmen für den Umgang mit Qualitätsmängeln müssen im Verhältnis zu den Risiken stehen, und der Schutz der behandelten Tiere sowie die Anwendersicherheit müssen an erster Stelle stehen. Soweit möglich sind die zu ergreifenden Maßnahmen mit den betroffenen zuständigen Behörden im Voraus zu erörtern.

Artikel 45

Produktrückrufe

- (1) Es sind Verfahren für den Rückruf von Produkten einzuführen, darunter dazu, wie der Rückruf einzuleiten ist, wer im Fall eines Rückrufs zu informieren ist (einschließlich zuständiger Behörden) und wie das zurückgerufene Material zu behandeln ist. Es ist eindeutig festzulegen, welche Rolle und welche Aufgaben dem Hersteller und dem Zulassungsinhaber bei der Einleitung und Durchführung von Rückrufen jeweils zukommen.
- (2) Es ist sicherzustellen, dass Rückrufaktionen unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können. In bestimmten Fällen und zum Schutz der Gesundheit der Verbraucher und der Tiere kann es nötig sein, Produkte vor Ergründung der Ursache oder des vollen Ausmaßes des Qualitätsmangels zurückzurufen.
- (3) Die Wirksamkeit des Rückrufverfahrens ist regelmäßig zu bewerten, sowohl innerhalb als auch außerhalb der Dienststunden. Es ist zu überlegen, Schein-Rückrufaktionen durchzuführen, und das Ergebnis dieser Bewertung ist zu dokumentieren.
- (4) Zurückgerufene Produkte sind als solche zu kennzeichnen sowie getrennt und gesichert zu lagern, solange eine Entscheidung darüber aussteht, was mit ihnen geschehen soll. Der Fortschritt des Rückrufs ist bis zum Abschluss des Rückrufverfahrens und der Erstellung eines Abschlussberichts aufzuzeichnen, einschließlich einer Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Mengen der betroffenen Produkte oder Chargen.
- (5) Alle betroffenen zuständigen Behörden sind vor Beginn eines Rückrufs zu informieren, es sei denn, zum Schutz der Verbraucher- oder der Tiergesundheit ist sofortiges Handeln geboten. Die zuständigen Behörden sind auch in Fällen zu informieren, in denen für eine mangelhafte Charge keine Rückrufaktion geplant ist, weil die Charge abgelaufen ist.
- (6) Zusätzlich zu Rückrufen können andere risikomindernde Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um Risiken durch Qualitätsmängel zu bewältigen, wie z. B. die Übermittlung entsprechender Informationen an Fachkräfte des Gesundheitswesens. Ein solches Vorgehen ist mit den zuständigen Behörden zu erörtern und abzustimmen.

KAPITEL XI
SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 46

Inkrafttreten und Geltungsbeginn

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.
Sie gilt ab dem 16. Juli 2026.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 17. Oktober 2025

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN

ANHANG I

STERILE PRODUKTE UND ASEPTISCHE HERSTELLUNG

ABSCHNITT I

ANWENDUNGSBEREICH

Die in diesem Anhang festgelegten zusätzlichen Anforderungen gelten für die Herstellung von sterilen Produkten und Produkten, bei denen eine aseptische Herstellung erforderlich ist.

ABSCHNITT II

ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

- II.1. Für die Herstellung steriler Produkte gelten besondere Anforderungen, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen möglichst gering zu halten. Dabei müssen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:
- a) Räumlichkeiten, Ausrüstung und Prozesse müssen angemessen ausgelegt, qualifiziert und/oder validiert und gegebenenfalls kontinuierlich überprüft werden. Zum besseren Schutz des Produkts vor möglichen Fremdquellen für eine Kontamination mit Endotoxinen/Pyrogenen, Partikeln und Mikroorganismen und zur schnellen Erkennung möglicher Verunreinigungen in der Umgebung und im Produkt müssen geeignete Technologien (z. B. Barriersysteme mit beschränktem Zugang, Isolatoren, Robotersysteme, schnelle/alternative Methoden und Systeme zur kontinuierlichen Überwachung) in Betracht gezogen werden.
 - b) Das Personal muss ausreichend qualifiziert und erfahren sein und eine spezielle Schulung mit Schwerpunkt auf den Grundsätzen des Schutzes steriler Produkte erhalten haben.
 - c) Die Prozesse und Überwachungssysteme für die Herstellung steriler Produkte müssen von Personal mit entsprechenden Kenntnissen (einschließlich der Aspekte des Prozesses und der einschlägigen technischen und mikrobiologischen Kenntnisse) konzipiert, in Betrieb genommen, qualifiziert, überwacht und regelmäßig überprüft werden.
 - d) Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien müssen angemessen kontrolliert und geprüft werden, um sicherzustellen, dass die mikrobiologische Grundbelastung (bioburden) und der Gehalt an Endotoxinen/Pyrogenen für die Verwendung geeignet sind.
 - e) Prozesse im Zusammenhang mit der Fertigstellung und Lagerung steriler Produkte dürfen die Sterilität des Produkts nicht beeinträchtigen. Zu den in diesem Zusammenhang zu berücksichtigenden Aspekten gehören die Unversehrtheit des Behältnisses und die Aufrechterhaltung geeigneter Lagerbedingungen.
 - f) Alle Nichtkonformitäten, wie z. B. Fehler bei Sterilitätsprüfungen, Abweichungen bei der Umgebungsüberwachung oder Abweichungen von festgelegten Verfahren, müssen vor der Zertifizierung/Freigabe der Charge angemessen untersucht werden. Bei der Untersuchung müssen die möglichen Auswirkungen auf den Prozess und die Qualität des Produkts ermittelt und geklärt werden, ob möglicherweise noch andere Prozesse oder Chargen betroffen sind. Es muss klar begründet und dokumentiert werden, warum ein Produkt oder eine Charge in den Untersuchungsumfang einbezogen oder davon ausgeschlossen wurde.
- II.2. Prozesse, Ausrüstung, Räumlichkeiten und Herstellungstätigkeiten müssen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements verwaltet werden, um mögliche Qualitätsrisiken proaktiv zu ermitteln, zu bewerten und zu kontrollieren. Überwachung oder Prüfung allein gelten nicht als ausreichend, um die Sterilität zu gewährleisten.
- II.3. Der Hersteller muss eine Strategie zur Kontaminationskontrolle ausarbeiten und am Standort umsetzen. Die Strategie zur Kontaminationskontrolle muss darauf abzielen, Kontaminationen zu verhindern, indem alle kritischen Kontrollpunkte ermittelt und die Wirksamkeit aller Kontrollen (Konzeption, Verfahren, Technik und Organisation) sowie der Überwachungsmaßnahmen bewertet werden, die zum Risikomanagement durchgeführt werden. Die Strategie zur Kontaminationskontrolle muss regelmäßig auf ihre Wirksamkeit überprüft und gegebenenfalls aktualisiert werden und muss auch zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Herstellungs- und Kontrollmethoden führen.

- II.4. Die Strategie zur Kontaminationskontrolle umfasst zwar eine Reihe miteinander verbundener Maßnahmen, die in der Regel einzeln bewertet, kontrolliert und überwacht werden, allerdings muss die Wirksamkeit der durchgeführten Maßnahmen insgesamt bewertet werden.
- II.5. Für die Ausarbeitung der Strategie zur Kontaminationskontrolle sind detaillierte Kenntnisse der Technik und der Prozesse erforderlich. Mögliche Kontaminationsquellen sind auf mikrobielle Rückstände und Zellreste (z. B. Pyrogene, Endotoxine) sowie auf Partikel (z. B. Glas und andere sichtbare und unsichtbare Partikel) zurückzuführen. Zu den Elementen, die im Rahmen einer Strategie zur Kontaminationskontrolle zu berücksichtigen sind, gehören unter anderem:
- Auslegung der Anlage und Prozesse, einschließlich der zugehörigen Dokumentation;
 - Räumlichkeiten und Ausrüstung;
 - Personal;
 - Betriebsmittel;
 - Kontrolle der Ausgangsstoffe, einschließlich Inprozesskontrollen;
 - Produktbehälter und Verschlüsse;
 - Zulassung wichtiger Lieferanten von Bestandteilen und Anbietern kritischer Dienstleistungen;
 - Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten und Verfügbarkeit/Übertragung kritischer Informationen zwischen Parteien;
 - Prozessvalidierung, einschließlich Validierung von Sterilisationsprozessen;
 - vorbeugende Wartung: Wartung der Ausrüstung, Betriebsmittel und Räumlichkeiten (geplante und ungeplante Wartung), um das Kontaminationsrisiko möglichst gering zu halten;
 - Reinigung und Desinfektion;
 - Überwachungssysteme, einschließlich einer Bewertung, ob wissenschaftlich fundierte alternative Methoden eingeführt werden können, um Kontaminationen der Umgebung besser zu erkennen;
 - Präventionsmechanismen: Trendanalyse, eingehende Untersuchung, Bestimmung der Ursachen, Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen und der Bedarf an umfassenden Untersuchungsinstrumenten;
 - kontinuierliche Verbesserung auf der Grundlage der oben genannten Informationen.
- II.6. Änderungen an den bestehenden Systemen müssen vor und nach ihrer Umsetzung im Hinblick darauf bewertet werden, ob sie sich auf die Strategie zur Kontaminationskontrolle auswirken.
- II.7. Der Hersteller muss alle erforderlichen Maßnahmen und Vorkehrungen treffen, um die Sterilität der in seinen Einrichtungen hergestellten Produkte zu gewährleisten. Er darf sich nicht allein auf Endprozesse oder eine Prüfung des Fertigprodukts verlassen.

ABSCHNITT III

RÄUMLICHKEITEN

III.1. Allgemeine Anforderungen

- III.1.1. Die Herstellung steriler Produkte muss in geeigneten Reinräumen stattfinden, und der Zugang zu diesen Reinräumen muss über Umkleieräume erfolgen, die als Schleusen für das Personal und als Schleusen für Ausrüstung und Materialien dienen.
- III.1.2. In Reinräumen und Umkleieräumen muss ein angemessener Reinheitsstandard aufrechterhalten werden, und die Belüftung muss über Filter mit angemessener Wirksamkeit erfolgen. Kontrollen und Überwachungen müssen wissenschaftlich begründet sein und der wirksamen Bewertung des Zustands der Umgebungsbedingungen in Reinräumen, Schleusen und Materialdurchreichen dienen.

- III.1.3. Die verschiedenen Arbeitsvorgänge wie die Vorbereitung der Bestandteile, die Zubereitung des Produkts und die Abfüllung müssen mit geeigneten technischen und betrieblichen Trennmaßnahmen innerhalb des Reinraums oder der Räumlichkeiten durchgeführt werden, um Vermischungen/Vertauschungen und Kontaminationen zu verhindern.
- III.1.4. Durch Barriersysteme mit beschränktem Zugang (Restricted Access Barrier Systems, RABS) ⁽¹⁾ oder Isolatoren kann die mikrobielle Kontamination, die mit direkten menschlichen Eingriffen in der kritischen Zone ⁽²⁾ verbunden ist, so gering wie möglich gehalten werden. Ihre Verwendung muss daher als Teil der Strategie zur Kontaminationskontrolle betrachtet werden; die Anwendung alternativer Vorgehensweisen muss begründet werden.
- III.1.5. Folgende Klassen von Reinräumen/Zonen müssen verwendet werden:
- a) Klasse A: Für Vorgänge mit hohem Risiko wie aseptische Verarbeitungslinien, Abfüllbereiche, Stopfenbehälter, offene primäre Verpackungen oder für die Herstellung aseptischer Verbindungen unter Schutz von Erstluft ⁽³⁾.
Die Bedingungen der Klasse A werden in der Regel durch einen lokalen Luftstromschutz, wie z. B. Arbeitsplätze mit unidirektionalem Luftstrom ⁽⁴⁾ innerhalb von RABS oder Isolatoren, gewährleistet. Die Aufrechterhaltung eines unidirektionalen Luftstroms muss für den gesamten Bereich der Klasse A nachgewiesen und qualifiziert werden. Direkte Eingriffe durch das Bedienungspersonal (z. B. ohne den Schutz durch Barrieren und Handschuhanschlüsse) in den Bereich der Klasse A müssen auf ein Minimum reduziert werden.
 - b) Klasse B: Dies ist der Hintergrund-Reinraum für Klasse A für die aseptische Zubereitung und Abfüllung (mit Ausnahme von Isolatoren). Luftdruckgefälle müssen kontinuierlich überwacht werden. Bei Verwendung von Isolatortechnologie können Reinräume unterhalb der Klasse B in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt III.3.3 dieses Anhangs).
 - c) Klasse C und D: Für weniger kritische Phasen der Herstellung aseptisch abgefüllter steriler Produkte oder als Hintergrund für Isolatoren. Sie können auch für die Zubereitung/Abfüllung von endsterilisierten Produkten verwendet werden.
- III.1.6. In Reinräumen und kritischen Zonen müssen alle exponierten Oberflächen glatt, undurchlässig und ohne Risse sein, um eine Abgabe oder Ansammlung von Partikeln oder Mikroorganismen möglichst gering zu halten.
- III.1.7. Um die Ansammlung von Staub zu vermindern und die Reinigung zu erleichtern, dürfen keine schwer zu reinigenden Vertiefungen vorhanden sein. Daher müssen möglichst wenig vorstehende Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsteile vorhanden sein. Türen müssen so konzipiert sein, dass für die Reinigung unzugängliche Stellen vermieden werden. Schiebetüren sind aus diesem Grund unerwünscht.
- III.1.8. Die in Reinräumen sowohl für die Konstruktion des Raumes als auch für die darin genutzten Gegenstände verwendeten Materialien müssen so ausgewählt werden, dass möglichst wenig Partikel erzeugt werden und gegebenenfalls eine wiederholte Anwendung von Reinigungs-, Desinfektions- und sporiziden Mitteln möglich ist.
- III.1.9. Decken müssen so konzipiert und abgedichtet sein, dass eine Kontamination aus dem darüber liegenden Raum verhindert wird.
- III.1.10. Waschbecken und Abflüsse sind in Bereichen der Klasse A und B nicht zulässig. In anderen Klassen müssen zwischen der Maschine oder Waschbecken und Abflüssen Geruchsverschlüsse vorgesehen werden. Im Fußboden befindliche Abflüsse in Reinräumen einer niedrigeren Reinheitsklasse müssen mit Rückstauklappen oder Verschlüssen ausgestattet werden, um einen Rückfluss zu verhindern, und müssen regelmäßig gereinigt, desinfiziert und gewartet werden.

⁽¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Barriersystem mit beschränktem Zugang“ ein System, das eine geschlossene, aber nicht vollständig abgedichtete Umgebung bereitstellt, die die festgelegten Bedingungen der Luftqualität erfüllt und bei der eine Umschließung mit einer starren Wand sowie integrierte Handschuhe verwendet werden, um den Innenraum von der umgebenden Reinraumumgebung abzuschließen. Die Innenflächen der RABS werden mit einem sporiziden Mittel desinfiziert und dekontaminiert. Das Bedienungspersonal verwendet Handschuhe, Halbanzüge, Schnelltransfersysteme/-anschlüsse und andere integrierte Transferanschlüsse, um Arbeiten durchzuführen oder Materialien in das Innere der RABS zu befördern. Je nach Auslegung werden Türen nur selten und nur unter vorher genau festgelegten Bedingungen geöffnet.

⁽²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „kritische Zone“ einen Raum innerhalb des aseptischen Verarbeitungsbereichs, in dem das Produkt und kritische Oberflächen der Umgebung ausgesetzt sind.

⁽³⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Erstluft“ (first air) gefilterte Luft, die vor dem Kontakt mit dem exponierten Produkt und den Produktkontaktflächen nicht unterbrochen wurde.

⁽⁴⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „unidirektionaler Luftstrom“ einen Luftstrom, der sich in einer einzigen Richtung auf stabile und gleichmäßige Weise und mit ausreichender Geschwindigkeit bewegt, um Partikel reproduzierbar aus dem kritischen Verarbeitungs- oder Prüfbereich zu entfernen.

- III.1.11. Reinräume müssen mit gefilterter Luft versorgt werden, sodass unter allen Betriebsbedingungen gegenüber der Hintergrundumgebung mit einem niedrigeren Reinheitsgrad ein Überdruck aufrechterhalten und der Bereich wirksam durchströmt wird. Angrenzende Räume unterschiedlicher Reinheitsklassen müssen einen Luftdruckunterschied von mindestens 10 Pascal (Richtwert) aufweisen. Auf den Schutz der kritischen Zone muss besonders geachtet werden.
- III.1.12. Die oben genannten Anforderungen an die Luftzufuhr und den Luftdruck können gegebenenfalls geändert werden, um bestimmte Materialien (z. B. pathogene, hochtoxische oder radioaktive Produkte oder lebende virale oder bakterielle Materialien) mit aufzunehmen. Die Änderung kann positiv oder negativ beaufschlagte Schleusen umfassen, die verhindern, dass das gefährliche Material die umgebenden Bereiche kontaminiert. Ist es aus Gründen der Eindämmung erforderlich, dass Luft in eine kritische Zone strömt, muss die Luft aus einem Bereich mit derselben oder einer höheren Reinheitsklasse stammen.
- III.1.13. Für bestimmte Arbeitsvorgänge können auf der Grundlage einer Risikobewertung die Dekontamination von Einrichtungen (z. B. Reinräume und Heizungs-, Lüftungs- und Klimaanlage (HLK)) und die Behandlung der aus einem Reinraumbereich austretenden Luft erforderlich sein (z. B. im Zusammenhang mit der Produktion von pathogenen, hochtoxischen oder radioaktiven Materialien oder lebenden viralen oder bakteriellen Materialien, wenn die Gefahr einer Ausbreitung in die Umwelt besteht oder wenn eine Kontamination festgestellt wurde).
- III.1.14. Die Luftstrommuster in Reinräumen und -zonen müssen visualisiert werden, und es muss nachgewiesen werden, dass keine Luft aus Bereichen mit niedrigerer Reinheitsklasse in Bereiche mit höherer Reinheitsklasse eindringt und dass auch keine Luft über weniger reine Bereiche (z. B. über den Boden), über Bedienungspersonal oder Ausrüstung strömt, wodurch Kontaminationen in Bereiche mit höherer Reinheitsklasse hineingetragen werden könnten. Insbesondere gilt Folgendes:
- a) Wenn ein unidirektionaler Luftstrom erforderlich ist, müssen Visualisierungsstudien durchgeführt werden, um die Einhaltung dieser Anforderung nachzuweisen.
 - b) Wenn abgefüllte, verschlossene Produkte über eine kleine Durchführung in einen angrenzenden Reinraum einer niedrigeren Reinheitsklasse gebracht werden, muss mit Studien zur Luftstromvisualisierung nachgewiesen werden, dass keine Luft aus den Reinräumen einer niedrigeren Reinheitsklasse in den Bereich der Reinheitsklasse B eindringt.
 - c) Wenn Luftbewegungen ein Kontaminationsrisiko für den Reinraumbereich oder die kritische Zone darstellen, müssen Korrekturmaßnahmen, wie z. B. Verbesserung der Auslegung, ergriffen werden.
 - d) Sowohl während des Ruhezustands als auch während des Betriebs müssen Untersuchungen des Luftstrommusters durchgeführt werden (z. B. Simulation von Eingriffen des Bedienungspersonals). Videoaufzeichnungen der Luftstrommuster müssen aufbewahrt werden. Die Ergebnisse der Studien zur Luftstromvisualisierung müssen dokumentiert und bei der Erstellung des Umgebungsüberwachungsprogramms für die Anlage angemessen berücksichtigt werden.
- III.1.15. Zwischen Reinräumen und/oder zwischen Isolatoren und ihrem Hintergrund müssen Anzeiger für Luftdruckgefälle angebracht werden. Sollwerte und die Kritikalität von Luftdruckgefällen müssen im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle berücksichtigt werden. Als kritisch eingestufte Luftdruckgefälle müssen kontinuierlich überwacht und aufgezeichnet werden. Es muss ein Warnsystem vorhanden sein, das dem Bedienungspersonal unverzüglich jede Störung der Luftzufuhr oder jede Verringerung von Luftdruckgefällen (unter die Grenzwerte, die für die als kritisch ermittelten festgelegt wurden) anzeigt und es warnt. Das Warnsignal darf nicht ohne eine Bewertung außer Kraft gesetzt werden, und es muss ein Verfahren vorgesehen sein, in dem die bei Auslösen eines Warnsignals zu ergreifenden Maßnahmen festgelegt sind. Wenn Alarmverzögerungen eingestellt werden, müssen diese bewertet und begründet werden. Andere Luftdruckgefälle müssen in regelmäßigen Abständen überwacht und aufgezeichnet werden.
- III.1.16. Die Einrichtungen müssen so ausgelegt sein, dass die Produktionstätigkeiten von außerhalb der Bereiche der Klasse A und B beobachtet werden können (z. B. durch Fenster oder fernbedienbare Kameras mit vollständiger Sicht auf den Bereich und die Prozesse, um eine Beobachtung und Überwachung ohne Betreten zu ermöglichen). Diese Anforderung muss bei der Konzeption neuer Einrichtungen oder bei der Modernisierung bestehender Einrichtungen erfüllt werden.

III.2. Transfer von Ausrüstung und Materialien sowie Bewegung von Personal

- III.2.1. Der Transfer von Ausrüstung und Materialien in die Reinnräume und kritischen Zonen sowie aus diesen heraus stellt eine der größten potenziellen Kontaminationsquellen dar; daher müssen geeignete Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere der Transfer von Materialien, Ausrüstung und Bestandteilen in Bereiche der Klasse A oder B muss in einem unidirektionalen Prozess erfolgen. Gegenstände müssen nach Möglichkeit sterilisiert und über zweifürige, in die Wand eingelassene Sterilisatoren (z. B. durch einen Autoklav mit Doppeltür oder einen Entpyrogenisierungssofen/-tunnel) in diese Bereiche eingebracht werden. Ist eine Sterilisation beim Transfer der Gegenstände nicht möglich, muss ein validiertes Verfahren angewendet werden, mit dem das gleiche Ziel, d. h. die Verhinderung einer Kontamination, erreicht wird (z. B. durch einen wirksamen Transferdesinfektionsprozess, Schnelltransfersysteme für Isolatoren oder bei gasförmigen oder flüssigen Materialien einen bakterienrückhaltenden Filter). Die Entfernung von Gegenständen aus den Bereichen der Klassen A und B (z. B. Materialien, Abfälle, Umgebungsproben) muss in einem separaten, unidirektionalen Prozess erfolgen. Ist dies nicht möglich, müssen die Bewegungen (ein- und ausgehendes Material) mit zeitlichem Abstand durchgeführt werden und geeignete Kontrollen erfolgen, um eine mögliche Kontamination zu verhindern.
- III.2.2. Nur Materialien und Ausrüstung, die in einer genehmigten Liste aufgeführt sind, die auf der Grundlage einer Bewertung während der Validierung des Transferprozesses erstellt wurde, müssen über eine Schleuse oder Materialdurchreiche in die Bereiche der Klasse A oder B gebracht werden. Nicht genehmigte Gegenstände, die transferiert werden müssen, müssen im Voraus als Ausnahme genehmigt werden.
- III.2.3. Bei der Verbringung von Material oder Ausrüstung aus einem Bereich mit niedrigerer Reinheitsklasse oder einem nichtklassifizierten Bereich in einen Reinnraumbereich mit höherer Reinheitsklasse muss eine den Risiken angemessenen Reinigung und Desinfektion erfolgen. Ausrüstung und Materialien (die für die Verwendung im Bereich der Klasse A bestimmt sind) müssen beim Durchgang durch den Bereich der Klasse B geschützt sein. Es müssen geeignete Risikobewertungs- und -minderungsmaßnahmen angewendet und dokumentiert werden, einschließlich eines spezifischen Desinfektions- und Überwachungsprogramms, das von der für die Qualitätssicherung zuständigen Abteilung genehmigt wurde.
- III.2.4. Schleusen müssen so ausgelegt und verwendet werden, dass sie eine physische Trennung gewährleisten und die Kontamination der verschiedenen Bereiche mit Mikroorganismen und Partikeln möglichst gering gehalten wird, und sie müssen für die Bewegung von Material und Personen zwischen verschiedenen Reinnraumklassen verwendet werden. Schleusen, die für die Bewegung von Personal verwendet werden, müssen nach Möglichkeit von den für die Materialbewegung verwendeten Schleusen getrennt sein. Ist dies nicht möglich, müssen die Bewegungen (Personal/Material) mit zeitlichem Abstand durchgeführt werden. Die Schleusen müssen wirksam mit gefilterter Luft gespült werden, um sicherzustellen, dass die Reinnraumklasse aufrechterhalten bleibt. Die letzte Stufe der Schleuse muss im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse (lebensfähige und Gesamtpartikel) aufweisen wie der Reinnraum, in den sie führt. Die Verwendung separater Umkleideräume für das Betreten und Verlassen des Bereichs der Klasse B ist wünschenswert. Ist dies nicht möglich, müssen die Tätigkeiten (Betreten/Verlassen) mit zeitlichem Abstand durchgeführt werden. Bei hohem Kontaminationsrisiko müssen getrennte Umkleideräume für das Betreten und Verlassen von Produktionsbereichen vorgesehen werden.
- III.2.5. Bei der Auslegung von Schleusen müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:
- Personalschleusen ⁽⁵⁾: Handwaschvorrichtungen dürfen in der Regel nur im ersten Abschnitt des Umkleideraums vorgesehen werden und nicht in Umkleideräumen mit direktem Zugang zum Bereich der Klasse B.
 - Materialschleusen ⁽⁶⁾: Schleusen und Materialdurchreichen müssen so ausgelegt sein, dass sie die Umgebung mit höherer Reinheitsklasse schützen, beispielsweise durch wirksames Spülen mit aktiv gefilterter Zuluft.
- Bei Materialdurchreichen und Schleusen (für Material und Personal) dürfen die Ein- und Ausgangstüren nicht gleichzeitig geöffnet werden. Für Schleusen, die zu Bereichen der Klasse A und B führen, muss ein Verriegelungssystem verwendet werden. Für Schleusen, die zu Bereichen der Klasse C und D führen, muss mindestens ein optisches und/oder akustisches Warnsystem eingerichtet werden. Wenn die Trennung des Bereichs aufrechterhalten werden muss, muss das Schließen und Öffnen der verriegelten Türen mit zeitlicher Verzögerung stattfinden.

⁽⁵⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Personalschleuse“ einen Bereich mit zunehmender Reinheit, der für den Zugang von Personal genutzt wird (z. B. vom Bereich der Klasse D zum Bereich der Klasse C oder vom Bereich der Klasse C zum Bereich der Klasse B).

⁽⁶⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Materialschleuse“ einen Bereich, der für den Transfer von Materialien und Ausrüstung genutzt wird.

III.3. **Barriertechnologien**

III.3.1. Isolatoren und RABS sowie die damit verbundenen Prozesse müssen so ausgelegt sein, dass sie durch die Trennung der Umgebung der Klasse A von der Umgebung des umgebenden Raums Schutz bieten. Die Gefahren, die durch das Einbringen oder Entfernen von Gegenständen während der Verarbeitung entstehen, müssen durch geeignete Technologien oder validierte Systeme möglichst gering gehalten werden.

III.3.2. Bei der Auslegung der verwendeten Technologien und Prozesse muss sichergestellt werden, dass in der kritischen Zone geeignete Bedingungen aufrechterhalten werden, um das exponierte Produkt während der Arbeitsvorgänge zu schützen.

a) Anforderungen an Isolatoren:

- Bei der Auslegung offener Isolatoren müssen Bedingungen der Klasse A mit Erstluftschutz in der kritischen Zone und einem unidirektionalen Luftstrom gewährleistet werden, der während der Verarbeitung über die exponierten Produkte hinwegströmt und von diesen wegführt.
- Bei der Auslegung geschlossener Isolatoren müssen Bedingungen der Klasse A mit angemessenem Schutz für die exponierten Produkte während der Verarbeitung gewährleistet werden. In geschlossenen Isolatoren, in denen einfache Arbeitsvorgänge durchgeführt werden, muss der Luftstrom nicht unbedingt vollständig unidirektional sein. Ein turbulenter Luftstrom⁽⁷⁾ darf jedoch das Risiko einer Kontamination des exponierten Produkts nicht erhöhen. Sind Verarbeitungslinien in geschlossene Isolatoren integriert, müssen Bedingungen der Klasse A mit Erstluftschutz in der kritischen Zone und einem unidirektionalen Luftstrom, der während der Verarbeitung über die exponierten Produkte hinwegströmt und von diesen wegführt, gewährleistet werden.
- Unterdruckisolatoren müssen nur verwendet werden, wenn der Einschluss des Produkts als wesentlich erachtet wird (z. B. bei radiopharmazeutischen Produkten), und es müssen spezielle Risikokontrollmaßnahmen angewendet werden, um sicherzustellen, dass die kritische Zone nicht beeinträchtigt wird.

b) Anforderungen an RABS: Bei der Auslegung von RABS müssen Bedingungen der Klasse A mit unidirektionalem Luftstrom und Erstluftschutz in der kritischen Zone gewährleistet werden. Ein positiver Luftstrom aus der kritischen Zone in die unterstützende Hintergrundumgebung muss aufrechterhalten werden.

III.3.3. Die Hintergrundumgebung für Isolatoren oder RABS muss gewährleisten, dass das Risiko einer Kontaminationsübertragung möglichst gering gehalten wird.

a) Anforderungen an Isolatoren:

- Die angewandte Hintergrundklassifizierung muss auf einer Risikobewertung beruhen und im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle begründet werden. Die Hintergrundumgebung für offene Isolatoren muss in der Regel mindestens der Klasse C entsprechen, während die Hintergrundumgebung für geschlossene Isolatoren mindestens der Klasse D entsprechen muss.
- Zu den wichtigsten Erwägungen bei der Durchführung der Risikobewertung für die Strategie zur Kontaminationskontrolle eines Isolators gehören das Programm zur Biodekontamination, der Automatisierungsgrad, die Auswirkungen von Handschuhmanipulationen, die den „Erstluft“-Schutz der kritischen Prozesspunkte beeinträchtigen können, die Auswirkungen eines möglichen Verlusts der Unversehrtheit der Barriere/Handschuhe, die verwendeten Transfermechanismen und Tätigkeiten wie Einrichtung oder Wartung, die das Öffnen der Türen vor der endgültigen Biodekontamination des Isolators erfordern können. Werden zusätzliche Prozessrisiken festgestellt, muss eine höhere Hintergrundklasse angewendet werden, sofern dies nicht in der Strategie zur Kontaminationskontrolle angemessen begründet ist.
- An den Anschlussstellen offener Isolatoren müssen Untersuchungen der Luftstrommuster durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass keine Luft eindringen kann.

⁽⁷⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „turbulenter Luftstrom“ einen nicht in einer Richtung verlaufenden Luftstrom. Turbulente Luftströme in Reinräumen müssen durch eine Mischstromverteilung den Reinraum durchspülen und eine annehmbare Luftqualität aufrechterhalten.

- b) Anforderungen an RABS: Die Hintergrundumgebung für RABS, die für die aseptische Verarbeitung verwendet wird, muss mindestens der Klasse B entsprechen, und es müssen Untersuchungen des Luftstrommusters durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass während der Eingriffe keine Luft eindringt, auch nicht durch Türöffnungen, falls vorhanden.

III.3.4. Die für Handschuhsysteme (sowohl für Isolatoren als auch für RABS) verwendeten Materialien müssen eine angemessene mechanische und chemische Beständigkeit aufweisen. Die Häufigkeit des Handschuhwechsels muss im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle festgelegt werden.

- a) Anforderungen an Isolatoren:

- Die Prüfung des Handschuhsystems auf Dichtheit muss unter Berücksichtigung des vorgesehenen Verwendungszwecks und der damit verbundenen Risiken mit einer geeigneten Methode durchgeführt werden. Die Prüfung muss in festgelegten Abständen durchgeführt werden. Im Allgemeinen muss die Prüfung der Handschuhe auf Unversehrtheit mindestens zu Beginn und am Ende jeder Charge oder Kampagne durchgeführt werden. Je nach Kampagnendauer können zusätzliche Prüfungen der Handschuhe auf Unversehrtheit erforderlich sein.

Bei der Überwachung der Unversehrtheit der Handschuhe muss bei jeder Verwendung und nach jeder Handhabung, die die Unversehrtheit des Systems beeinträchtigen könnte, eine Sichtprüfung vorgenommen werden.

Bei manuellen aseptischen Verarbeitungstätigkeiten (d. h. das Bedienungspersonal mischt, füllt, platziert und/oder versiegelt ein offenes Behältnis mit sterilem Produkt manuell), bei denen eine einzelne Einheit oder eine kleine Charge hergestellt wird, kann die Häufigkeit der Prüfung auf Unversehrtheit auf der Grundlage anderer Kriterien erfolgen, z. B. dem Beginn und Ende jeder Herstellungssitzung.

- Die Prüfung des Isolatorsystems auf Unversehrtheit/Dichtheit muss in festgelegten Abständen durchgeführt werden.
- b) Anforderungen an RABS: Handschuhe, die im Bereich der Klasse A verwendet werden, müssen vor der Installation sterilisiert und vor jeder Herstellungskampagne nach einem validierten Verfahren sterilisiert oder wirksam biologisch dekontaminiert werden. Kommt es während des Betriebs zu einer Exposition gegenüber der Hintergrundumgebung, muss nach jeder Exposition eine Desinfektion nach einer zugelassenen Methode durchgeführt werden. Handschuhe müssen bei jeder Verwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden, und in regelmäßigen Abständen muss eine Prüfung auf Unversehrtheit durchgeführt werden.

III.3.5. Die Dekontaminierungsmethoden (Reinigung und Biodekontamination und gegebenenfalls Inaktivierung von biologischen Materialien) müssen ordnungsgemäß dokumentiert werden. Der Reinigungsprozess vor der Biodekontamination ist unerlässlich, da verbleibende Rückstände die Wirksamkeit des Dekontaminationsprozesses beeinträchtigen können. Es muss nachgewiesen werden, dass die verwendeten Reinigungs- und Biodekontaminationsmittel sich nicht nachteilig auf das im RABS oder im Isolator hergestellte Produkt auswirken.

- a) Anforderungen an Isolatoren: Der Biodekontaminationsprozess des Innenraums muss automatisiert, validiert und innerhalb definierter Zyklusparameter kontrolliert werden, und es muss ein sporizides Mittel in geeigneter Form (z. B. gasförmig oder verdampft) verwendet werden. Handschuhe müssen entsprechend verlängert und die Finger getrennt werden, um den Kontakt mit dem Mittel sicherzustellen. Es müssen Methoden (Reinigung und sporizide Biodekontamination) angewendet werden, die die Innenflächen und die kritische Zone des Isolators frei von lebensfähigen Mikroorganismen halten.
- b) Anforderungen an RABS: Bei der sporiziden Desinfektion muss routinemäßig ein sporizides Mittel nach einer validierten Methode verwendet werden, bei der nachweislich alle Bereiche der Innenflächen erfasst werden und eine für die aseptische Verarbeitung geeignete Umgebung gewährleistet ist.

III.4. Qualifizierung von Reinräumen und Reinluftanlagen

III.4.1. Reinräume und Reinluftanlagen wie Einheiten mit unidirektionalem Luftstrom ⁽⁸⁾, RABS und Isolatoren, die für die Herstellung steriler Produkte/aseptische Herstellung verwendet werden, müssen entsprechend den erforderlichen Eigenschaften der Umgebung qualifiziert werden. Für jeden Herstellungsvorgang ist ein angemessener Reinheitsgrad der Umgebung im Betriebszustand erforderlich, um das Risiko einer Kontamination des betreffenden Produktes oder Materials möglichst gering zu halten. Auch im „Ruhezustand“ und im „Betriebszustand“ müssen angemessene Reinheitsgrade aufrechterhalten werden.

III.4.2. Reinräume und Reinluftanlagen müssen gemäß Anhang V qualifiziert werden. Mit der Qualifizierung von Reinräumen und Reinluftanlagen wird beurteilt, inwieweit ein klassifizierter Reinraum oder eine klassifizierte Reinluftanlage die einschlägigen Anforderungen in Bezug auf den vorgesehenen Verwendungszweck erfüllt ⁽⁹⁾. Die folgenden Punkte sind Teil der Qualifizierungsanforderungen (sofern für die Auslegung/den Betrieb der Anlage von Bedeutung):

- Prüfung des installierten Filtersystems auf Dichtheit und Unversehrtheit;
- Luftstromprüfungen – Volumen und Geschwindigkeit;
- Prüfung auf Luftdruckunterschied;
- Prüfung und Visualisierung der Luftstromrichtung;
- Kontamination von Luft und Oberflächen mit Mikroorganismen;
- Prüfung zur Temperaturmessung;
- Prüfung der relativen Luftfeuchtigkeit;
- Prüfung zur Rückgewinnung;
- Dichtheitsprüfung.

III.4.3. Die Reinraumklassifizierung ist Teil der Reinraumqualifizierung. Durch die Reinraumklassifizierung wird der Grad der Luftreinheit anhand der Gesamtpartikelkonzentration bewertet. Die Klassifizierungsmaßnahmen müssen so geplant und durchgeführt werden, dass sie sich nicht auf den Prozess oder die Produktqualität auswirken. Die Erstklassifizierung muss beispielsweise während simulierter Arbeitsvorgänge und die Neuklassifizierung während simulierter Arbeitsvorgänge oder während einer Simulation eines aseptischen Prozesses durchgeführt werden.

III.4.4. Für die Reinraumklassifizierung muss die Gesamtmenge der Partikel gemessen werden, die mindestens 0,5-5 µm groß sind. Diese Messung muss sowohl im Ruhezustand als auch im simulierten Betrieb gemäß den in Tabelle 1 angegebenen Grenzwerten durchgeführt werden.

- Der „Ruhezustand“ ist der Zustand, in dem die Installation aller Betriebsmittel einschließlich aller funktionierenden HLK-Anlagen abgeschlossen ist, die Hauptausrüstung für die Herstellung wie vorgeschrieben installiert, aber nicht in Betrieb ist und kein Personal im Raum anwesend ist.
- Die in Tabelle 1 angegebenen Grenzwerte der Gesamtpartikelkonzentration für den „Ruhezustand“ müssen nach einer „Reinigungsphase“ nach Abschluss der Arbeitsvorgänge und der Freigabe/Reinigung der Produktionslinie erreicht werden. Die „Reinigungsphase“ (Richtwert weniger als 20 Minuten) muss während der Qualifizierung der Räume festgelegt, dokumentiert und in Verfahren eingehalten werden, um einen qualifizierten Reinheitszustand wiederherzustellen, wenn dieser während des Betriebs gestört wurde.

⁽⁸⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Einheit mit unidirektionalem Luftstrom“ einen Schrank, der mit einem gefilterten unidirektionalen Luftstrom versorgt wird. Der Ausdruck ist gleichbedeutend mit „Einheit mit laminarem Luftstrom“.

⁽⁹⁾ Es wird darauf hingewiesen, dass die Qualifizierung von Reinräumen ein anderer Prozess als die Umgebungsüberwachung ist.

- Der „Betriebszustand“ ist der Zustand, in dem die Installation des Reinraums abgeschlossen ist, das HLK-System voll funktionsfähig ist, die Ausrüstung installiert ist und im vom Hersteller festgelegten Betriebsmodus mit der maximalen Anzahl von anwesenden Personen funktioniert, die routinemäßige Betriebsarbeiten ausführen oder simulieren.

Tabelle 1

Maximal zulässige Gesamtpartikelkonzentration für die Klassifizierung

Klasse	Maximale Grenzwerte für Gesamtpartikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximale Grenzwerte für Gesamtpartikel $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand
A	3 520	3 520	Nicht festgelegt ⁽¹⁾	Nicht festgelegt ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Nicht festgelegt ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nicht vordefiniert ⁽²⁾	29 300	Nicht vordefiniert ⁽²⁾

⁽¹⁾ Eine Klassifizierung, die Partikel von $5 \mu\text{m}$ umfasst, kann gegebenenfalls im Einklang mit der Strategie zur Kontaminationskontrolle oder historischen Trends in Betracht gezogen werden.

⁽²⁾ Für Klasse D sind keine Betriebsgrenzwerte vordefiniert. Der Hersteller muss auf der Grundlage einer Risikobewertung und gegebenenfalls routinemäßig erhobener Daten einschlägige Betriebsgrenzwerte festlegen.

- III.4.5. Für die Reinraumklassifizierung muss die Mindestanzahl der Probenahmestellen und deren Positionierung gemäß ISO 14644 Teil 1 eingehalten werden. Für den aseptischen Verarbeitungsbereich und die Hintergrundumgebung (die Bereiche der Klasse A bzw. Klasse B) müssen unter Berücksichtigung der Risiken gegebenenfalls zusätzliche Probenahmestellen in Betracht gezogen werden, und alle kritischen Verarbeitungsbereiche wie die Abfüllstelle und die Zuführbehälter auf dem Verschluss des Behältnisses müssen bewertet werden. Kritische Verarbeitungsstellen müssen auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobewertung und der Kenntnisse über den Prozess und die in dem Bereich auszuführenden Arbeitsvorgänge bestimmt werden.
- III.4.6. Die Geschwindigkeit der von unidirektionalen Luftstromsystemen zugeführten Luft muss im Qualifizierungsprotokoll unter Angabe des Ortes für die Messung der Luftgeschwindigkeit eindeutig begründet werden. Die Luftgeschwindigkeit muss so ausgelegt, gemessen und aufrechterhalten werden, dass eine angemessene unidirektionale Luftbewegung den Schutz des Produkts und offener Bestandteile am Arbeitsplatz gewährleistet (z. B. an Stellen, an denen risikoreiche Arbeitsvorgänge stattfinden und an denen Produkte und/oder Bestandteile exponiert sind). Unidirektionale Luftstromsysteme müssen eine homogene Luftgeschwindigkeit in einem Bereich von 0,36 bis 0,54 m/s (Richtwert) am Arbeitsplatz gewährleisten, sofern in der Strategie zur Kontaminationskontrolle nichts anderes wissenschaftlich begründet ist. Studien zur Visualisierung des Luftstroms müssen mit der Messung der Luftgeschwindigkeit korrelieren.
- III.4.7. Der Grad der mikrobiellen Kontamination der Reinnräume muss im Rahmen der Reinraumqualifizierung bestimmt werden. Die Anzahl der Probenahmestellen muss auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobewertung und der Ergebnisse der Raumklassifizierung, der Studien zur Visualisierung des Luftstroms sowie der Kenntnisse über den Prozess und die in dem Bereich durchzuführenden Arbeitsvorgänge festgelegt werden. Die Höchstwerte für die mikrobielle Kontamination während der Qualifizierung für jede Klasse sind in Tabelle 2 angegeben. Die Qualifizierung muss sowohl den „Ruhezustand“ als auch den „Betriebszustand“ umfassen.

Tabelle 2

Maximal zulässiger mikrobieller Kontaminationsgrad während der Qualifizierung

Klasse	Luftprobe KBE (°)/ m ³	Sedimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) KBE/4 Stunden (°)	Abklatschplatten (Durchmesser 55 mm) KBE/Platte
A	Kein Wachstum		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „koloniebildende Einheit“ oder „KBE“ eine einzelne nachweisbare Kolonie, die von einem oder mehreren Mikroorganismen stammt. Koloniebildende Einheiten werden in der Regel als KBE pro ml für flüssige Proben, KBE pro m³ für Luftproben und KBE pro Probe für Proben auf festen Medien wie Sedimentations- oder Abklatschplatten angegeben.

(°) Die Sedimentationsplatten müssen während der gesamten Dauer der Arbeitsvorgänge exponiert sein und bei Bedarf nach maximal vier Stunden gewechselt werden. Die Expositionszeit muss auf der Grundlage von Untersuchungen zur Rückgewinnung festgelegt werden und darf nicht zum Austrocknen des verwendeten Mediums führen.

Anmerkung 1: Alle für eine bestimmte Klasse in der Tabelle angegebenen Methoden müssen zur Qualifizierung des Bereichs dieser bestimmten Klasse angewendet werden. Wenn eine der in der Tabelle aufgeführten Methoden nicht verwendet wird oder alternative Methoden zum Einsatz kommen, muss die gewählte Vorgehensweise angemessen begründet werden.

Anmerkung 2: Die Grenzwerte werden im gesamten Dokument auf der Grundlage der KBE angewendet. Werden andere oder neue Technologien verwendet, bei denen die Ergebnisse in einer anderen Form als KBE dargestellt werden, muss der Hersteller die angewandten Grenzwerte wissenschaftlich begründen und sie nach Möglichkeit mit KBE abgleichen.

Anmerkung 3: Für die Qualifizierung der Kleidung des Personals müssen die in Tabelle 6 angegebenen Grenzwerte für Abklatschplatten und Handschuhabdrücke herangezogen werden.

Anmerkung 4: Die Probenahmemethoden dürfen kein Kontaminationsrisiko für die Herstellungsvorgänge darstellen.

III.4.8. Die Neuqualifizierung von Reinräumen und Reinluftanlagen muss in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Die Neuqualifizierung muss mindestens Folgendes umfassen:

- Reinraumklassifizierung (Gesamtpartikelkonzentration);
- Prüfung der Endfilter auf Unversehrtheit;
- Messung des Luftvolumenstroms;
- Überprüfung des Luftdruckunterschieds zwischen den Räumen;
- Prüfung der Luftgeschwindigkeit: Diese Prüfung ist für Abfüllbereiche erforderlich, die mit einem unidirektionalen Luftstrom versorgt werden (z. B. bei der Abfüllung von endsterilisierten Produkten oder der Hintergrund von Reinräumen der Klasse A und RABS). Bei Bereichen der Klassen B, C und D muss die Luftgeschwindigkeitsprüfung auf einer Risikobewertung beruhen, die im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle dokumentiert werden muss. Schließlich muss bei Klassen mit nicht unidirektionalem Luftstrom die Luftgeschwindigkeitsprüfung durch eine Messung im Rahmen der Rückgewinnungsprüfung ersetzt werden.

III.4.9. Das maximale Zeitintervall für die Neuqualifizierung von Bereichen der Klassen A und B beträgt sechs Monate, während für Bereiche der Klassen C und D das maximale Zeitintervall für die Neuqualifizierung zwölf Monate beträgt.

Darüber hinaus muss nach Abschluss einer Abhilfemaßnahme zur Behebung einer Nichtkonformität der Ausrüstung oder der Räumlichkeiten oder gegebenenfalls nach Änderungen an der Ausrüstung, den Räumlichkeiten oder den Prozessen eine angemessene Neuqualifizierung durchgeführt werden, die mindestens die oben genannten Prüfungen umfasst. Zu den Beispielen für Änderungen, bei denen eine Neuqualifizierung erforderlich ist, gehören die Unterbrechung der Luftbewegung, die den Betrieb der Anlage beeinträchtigt, eine Änderung der Auslegung des Reinraums oder der Betriebsparameter des HLK-Systems oder Wartungsarbeiten, die den Betrieb der Anlage beeinträchtigen (z. B. Austausch der Endfilter).

III.5. Desinfektion

- III.5.1. Auf die Desinfektion von Reinräumen muss besonders geachtet werden. Konkret müssen Reinräume gemäß einem schriftlichen Programm gründlich gereinigt und desinfiziert werden. Es muss mehr als ein Desinfektionsmittel verwendet werden, um sicherzustellen, dass bei unterschiedlichen Wirkweisen die kombinierte Anwendung gegen Bakterien und Pilze wirksam ist. Für die Desinfektion muss regelmäßig ein sporizides Mittel verwendet werden. Es müssen regelmäßig Kontrollen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit des Desinfektionsprogramms zu bewerten und Veränderungen der mikrobiellen Flora (z. B. Organismen, die gegen das derzeit angewandte Desinfektionsverfahren resistent sind) festzustellen.

Damit die Desinfektion wirksam ist, muss zuvor eine Reinigung durchgeführt werden, um Oberflächenkontaminationen zu entfernen. In einigen Fällen muss zusätzlich ein Reinigungsverfahren durchgeführt werden, um Rückstände von Desinfektionsmitteln wirksam zu entfernen.

- III.5.2. Der Desinfektionsprozess muss validiert werden. In Validierungsstudien müssen die Eignung und Wirksamkeit der Desinfektionsmittel in der spezifischen Art und Weise ihrer Verwendung und auf der Art des Oberflächenmaterials oder, falls begründet, auf repräsentativem Material nachgewiesen werden, und die Verwendungsdauer der zubereiteten Lösungen muss bestätigt werden.

- III.5.3. Desinfektionsmittel und Detergenzien, die in Bereichen der Klassen A und B verwendet werden, müssen vor der Verwendung steril sein. Desinfektionsmittel, die in den Klassen C und D verwendet werden, müssen ebenfalls steril sein, wenn dies im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle als angemessen erachtet wird. Wenn die Desinfektionsmittel und Detergenzien vom Hersteller des sterilen Produkts verdünnt/zubereitet werden, muss dies in einer Weise erfolgen, die Kontaminationen verhindert, und es muss eine Überwachung auf mikrobielle Kontamination erfolgen. Verdünnungen müssen in zuvor gereinigten (und gegebenenfalls sterilisierten) Behältnissen und nur für den festgelegten Zeitraum aufbewahrt werden. Werden die Desinfektions- und Detergenzien „gebrauchsfertig“ geliefert, können die Ergebnisse von Analyse- oder Konformitätsbescheinigungen vorbehaltlich der erfolgreichen Durchführung einer entsprechenden Lieferantenqualifizierung zulässig sein.

- III.5.4. Bei der Begasung oder Dampfdesinfektion (z. B. mit Wasserstoffperoxid in der Gasphase) von Reinräumen und den zugehörigen Oberflächen muss die Wirksamkeit des Begasungsmittels und des verwendeten Dispersionssystems bekannt sein und validiert werden.

ABSCHNITT IV

AUSRÜSTUNG

- IV.1. Eine schriftliche, detaillierte Beschreibung der Ausrüstung muss vorliegen (gegebenenfalls mit Diagrammen des Prozesses und der Messinstrumente). Diese muss Teil des Erstqualifizierungspakets sein und auf dem neuesten Stand gehalten werden.

- IV.2. Die Anforderungen an die Überwachung der Ausrüstung müssen im Rahmen der Qualifizierung festgelegt werden. Prozess- und Ausrüstungsalarme müssen erfasst und auf Trends hin bewertet werden. Die Häufigkeit der Bewertung von Alarmen muss sich nach ihrer Kritikalität richten (kritische Alarmer müssen unverzüglich überprüft werden).

- IV.3. Ausrüstung, Armaturen und Bedienungselemente müssen nach Möglichkeit so ausgelegt und installiert werden, dass Bedienungsvorgänge, Wartungs- und Reparaturarbeiten außerhalb des Reinraums vorgenommen werden können. Wenn Wartungsarbeiten im Reinraum durchgeführt werden müssen und die erforderlichen Standards hinsichtlich Reinheit und/oder Asepsis nicht eingehalten werden können, müssen Vorsichtsmaßnahmen, wie z. B. die Beschränkung des Zugangs zum Arbeitsbereich auf bestimmtes Personal oder die Erstellung klar definierter Arbeitsprotokolle und Wartungsverfahren, getroffen werden. Zusätzliche Reinigung, Desinfektion und Umgebungsüberwachung müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden. Ist eine Sterilisation der Ausrüstung erforderlich, muss diese nach Möglichkeit nach dem vollständigen Wiederaufbau durchgeführt werden.

- IV.4. Der Reinigungsprozess muss so validiert werden, dass alle Rückstände oder Verunreinigungen, die die Wirksamkeit des verwendeten Desinfektionsmittels beeinträchtigen könnten, entfernt werden und die chemische, mikrobielle und partikuläre Kontamination des Produkts während des Prozesses und vor der Desinfektion so gering wie möglich gehalten wird.

- IV.5. Bei aseptischen Prozessen müssen direkt oder indirekt produktberührende Teile sterilisiert werden. Zum Zwecke der Einhaltung dieser Anforderung sind „direkt produktberührende Teile“ diejenigen Teile der Ausrüstung, die das Produkt passiert, wie Abfüllnadeln oder Pumpen, während „indirekt produktberührende Teile“ diejenigen Teile der Ausrüstung sind, die nicht mit dem Produkt, aber mit anderen sterilisierten Oberflächen in Berührung kommen können, die für die Gesamtsterilität des Produkts von entscheidender Bedeutung sind (z. B. sterilisierte Gegenstände wie Stopfenbehälter und Führungen sowie sterilisierte Bestandteile).
- IV.6. Alle Ausrüstungsteile wie Sterilisatoren, Luftaufbereitungssysteme (einschließlich Luftfilterung) und Wassersysteme müssen qualifiziert, überwacht und planmäßig gewartet werden. Nach Abschluss der Wartungsarbeiten muss die Wiederinbetriebnahme genehmigt werden.
- IV.7. Wenn eine außerplanmäßige Wartung von Ausrüstungsteilen durchgeführt werden muss, die für die Sterilität des Produkts entscheidend sind, muss eine Bewertung der möglichen Auswirkungen auf die Sterilität des Produkts vorgenommen und dokumentiert werden.
- IV.8. Durch die Trennwand zwischen einem Bereich der Reinheitsklasse A oder B und einem Arbeitsbereich mit niedrigerem Luftreinheitsgrad darf kein Förderband laufen, es sei denn, das Band selbst wird kontinuierlich sterilisiert (z. B. in einem Sterilisiertunnel).
- IV.9. Partikelzähler, einschließlich Probenahmerohre, müssen qualifiziert werden. Die vom Hersteller empfohlenen Spezifikationen für Rohrdurchmesser und Biegeradien müssen berücksichtigt werden. Sofern nicht anders begründet, dürfen Rohre in der Regel nicht länger als 1 m sein, und die Anzahl der Biegungen muss so gering wie möglich sein. Für Klassifizierungszwecke müssen tragbare Partikelzähler mit kurzen Probenahmerohren verwendet werden. In unidirektionalen Luftstromsystemen müssen isokinetische Probenahmesonden⁽¹⁰⁾ verwendet werden. Sie müssen angemessen ausgerichtet und so nah wie möglich an der kritischen Stelle angebracht werden, um sicherzustellen, dass die Proben repräsentativ sind.

ABSCHNITT V

BETRIEBSMITTEL

- V.1. **Allgemeine Anforderungen**
- V.1.1. Art und Umfang der Kontrollen der Betriebsmittelsysteme müssen dem Risiko für die Qualität des mit dem Betriebsmittel verbundenen Produkts angemessen sein. Die Auswirkungen des Betriebsmittels auf die Qualität des Produkts müssen durch eine Risikobewertung ermittelt und im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle dokumentiert werden.
- Die folgenden Betriebsmittel gelten im Allgemeinen als mit einem höheren Risiko verbunden:
- Betriebsmittel, die in direkten Kontakt mit dem Produkt kommen, z. B. Wasser zum Waschen und Spülen, Gase und Dampf zur Sterilisation;
 - Kontaktmaterialien, die letztlich Teil des Produkts werden;
 - Kontaktflächen, die mit dem Produkt in Berührung kommen;
 - Betriebsmittel, die sich anderweitig direkt auf das Produkt auswirken.
- V.1.2. Betriebsmittel müssen so ausgelegt, installiert, qualifiziert, betrieben, gewartet und überwacht werden, dass das Betriebsmittelsystem wie erwartet funktioniert.
- V.1.3. Die Ergebnisse für kritische Parameter und kritische Qualitätsattribute von Betriebsmitteln mit hohem Risiko müssen regelmäßig einer Trendanalyse unterzogen werden, um sicherzustellen, dass die Systemfähigkeiten weiterhin angemessen sind.

⁽¹⁰⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „isokinetische Probenahmesonde“ eine Probenahmesonde, die so konstruiert ist, dass die Luft so wenig wie möglich gestört wird, sodass dieselben Partikel in die Düse gelangen, die auch ohne die Düse diesen Bereich passiert hätten (d. h. die Probenahmebedingungen, bei denen die mittlere Geschwindigkeit der in den Einlass der Probenahmesonde eintretenden Luft nahezu gleich ($\pm 20\%$) der mittleren Geschwindigkeit des Luftstroms an dieser Stelle ist).

- V.1.4. Aufzeichnungen über die Installation des Betriebsmittelsystems müssen während des gesamten Lebenszyklus des Betriebsmittelsystems aufbewahrt werden, einschließlich Zeichnungen und schematischer Darstellungen, Baumaterialien und Systemspezifikationen. Zu den wichtigen Informationen, die aufbewahrt werden müssen, gehören:
- Durchflussrichtung, Gefälle, Durchmesser und Länge der Rohrleitungen;
 - Angaben zu Tanks und Behältern;
 - Ventile, Filter, Abflüsse, Probenahme- und Entnahmestellen.
- V.1.5. In Reinräumen dürfen keine Rohrleitungen, Kanäle und andere Betriebsmittel vorhanden sein. Ist dies unvermeidbar, müssen sie so installiert werden, dass keine Vertiefungen, unversiegelten Öffnungen oder schwer zu reinigenden Oberflächen entstehen. Darüber hinaus muss die Installation die Reinigung und Desinfektion der Außenflächen der Rohrleitungen ermöglichen.
- V.2. **Wassersysteme** ⁽¹⁾
- V.2.1. Wasseraufbereitungsanlagen und -verteilungssysteme müssen so ausgelegt, gebaut, installiert, in Betrieb genommen, qualifiziert, überwacht und gewartet werden, dass eine mikrobiologische Kontamination verhindert wird und eine zuverlässige Versorgung mit Wasser einer angemessenen Qualität gewährleistet ist. Insbesondere müssen Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko von Partikeln, mikrobieller Kontamination/Vermehrung und Endotoxinen/Pyrogenen so gering wie möglich zu halten (z. B. Gefälle der Rohrleitungen für eine vollständige Entleerung und Vermeidung von Toträumen ⁽¹²⁾). Sind Filter in das System integriert, muss besonders auf deren Überwachung und Wartung geachtet werden.
- V.2.2. Wassersysteme müssen so qualifiziert und validiert werden, dass unter Berücksichtigung der Auswirkungen saisonaler Schwankungen ein angemessenes Maß an physikalischer, chemischer und mikrobiologischer Kontrolle gewährleistet ist.
- V.2.3. Der Wasserfluss in den Rohrleitungen von Wasserverteilungssystemen muss turbulent bleiben, um das Risiko einer Anhaftung von Mikroorganismen und der anschließenden Bildung von Biofilmen möglichst gering zu halten. Die Durchflussrate muss während der Qualifizierung festgelegt und regelmäßig überwacht werden.
- V.2.4. Wasser für Injektionszwecke muss aus Wasser hergestellt werden, das den während des Qualifizierungsprozesses festgelegten Spezifikationen entspricht, und es muss so aufbewahrt und verteilt werden, dass das Risiko eines mikrobiellen Wachstums möglichst gering ist (z. B. durch ständige Zirkulation bei einer Temperatur über 70 °C). Darüber hinaus muss Wasser für Injektionszwecke durch Destillation oder durch einen der Destillation gleichwertigen Reinigungsprozess wie Umkehrosmose in Verbindung mit anderen geeigneten Techniken wie Elektrodionisation (EDI), Ultrafiltration oder Nanofiltration hergestellt werden.
- V.2.5. Sind Speichertanks mit Wasser für Injektionszwecke mit hydrophoben, bakterienzurückhaltenden Entlüftungsfiltren ausgestattet, dürfen die Filter keine Kontaminationsquelle darstellen, und vor der Installation und nach dem Gebrauch muss der Filter auf Unversehrtheit geprüft werden. Um die Bildung von Kondenswasser auf dem Filter zu verhindern (z. B. durch Erhitzen), müssen Kontrollen vorgesehen werden.
- V.2.6. Um das Risiko der Bildung von Biofilmen möglichst gering zu halten, müssen die Sterilisation, Desinfektion oder Regeneration von Wassersystemen nach einem festgelegten Zeitplan sowie als Abhilfemaßnahme nach der Überschreitung von Grenzwerten oder Spezifikationen durchgeführt werden. Werden Chemikalien zur Desinfektion eines Wassersystems verwendet, muss anschließend ein validiertes Spülverfahren durchgeführt werden. Das Wasser muss nach der Desinfektion/Regeneration zusätzlich geprüft werden. Die Ergebnisse der chemischen Prüfung müssen vor der Wiederinbetriebnahme des Wassersystems überprüft werden, und es muss sichergestellt werden, dass die mikrobiologischen/Endotoxinergebnisse innerhalb der Spezifikationen liegen, bevor Chargen, die mit Wasser aus dem System hergestellt wurden, für die Zertifizierung/Freigabe in Betracht kommen.

⁽¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Wassersystem“ ein System zur Erzeugung, Speicherung und Verteilung von Wasser, das in der Regel einem bestimmten Arzneibuchstandard entspricht (z. B. gereinigtes Wasser und Wasser für Injektionszwecke).

⁽¹²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet „Totraum“ einen Abschnitt einer nicht zirkulierenden Rohrleitung (in dem Flüssigkeit stehen bleiben kann), der größer ist als das Dreifache des Rohrlinnendurchmessers.

- V.2.7. Wassersysteme müssen regelmäßig chemisch und mikrobiologisch überwacht werden, um sicherzustellen, dass das Wasser weiterhin den Anforderungen der Arzneibücher entspricht. Die Alarmschwellen müssen auf der Grundlage der Daten über die Erstqualifizierung festgelegt und anschließend regelmäßig auf der Grundlage der bei späteren Neuqualifizierungen, routinemäßigen Überwachungen und Untersuchungen gewonnenen Daten überprüft werden. Die Daten der kontinuierlichen Überwachung müssen überprüft werden, um negative Trends bei der Leistung des Systems zu ermitteln. Die Probenahmeprogramme müssen auf den Qualifizierungsdaten beruhen, wobei die möglichen ungünstigsten Probenahmestellen berücksichtigt werden müssen, um sicherzustellen, dass täglich mindestens eine repräsentative Probe des für die Herstellungsprozesse verwendeten Wassers entnommen wird; ferner müssen alle weiteren Anforderungen berücksichtigt werden, die gemäß der Strategie zur Kontaminationskontrolle erforderlich sein können. Um sicherzustellen, dass regelmäßig repräsentative Wasserproben für die Analyse entnommen werden, müssen in den Probenahmeprogrammen alle Abflüsse und Entnahmestellen in festgelegten Abständen erfasst werden.
- V.2.8. Überschreitungen der Alarmschwellen müssen dokumentiert und überprüft werden, und es muss untersucht werden, ob es sich um ein einmaliges (isoliertes) Ereignis handelt oder ob die Ergebnisse auf einen negativen Trend oder eine Verschlechterung des Systems hindeuten. Jede Überschreitung von Aktionsgrenzen muss untersucht werden, um die wahrscheinliche(n) Ursache(n) und mögliche Auswirkungen auf die Produktqualität und die Herstellungsprozesse zu ermitteln.
- V.2.9. Wasser für Injektionszwecke muss durch kontinuierliche Überwachungssysteme wie die Messung des Gesamtgehalts an organischem Kohlenstoff (TOC) und der Leitfähigkeit kontrolliert werden, da diese einen besseren Hinweis auf die Gesamtleistung des Systems geben können als einzelne Probenahmen. Die Position der Sensoren muss sich nach dem Risiko richten.
- V.2.10. Das in der Produktion verwendete Wasser muss der aktuellen Monografie des einschlägigen Arzneibuchs entsprechen.

V.3. **Dampf als direktes Sterilisationsmittel**

- V.3.1. Das Speisewasser für einen Reindampferzeuger muss entsprechend gereinigt werden. Reindampferzeuger müssen so ausgelegt, qualifiziert und betrieben werden, dass die Qualität des erzeugten Dampfes den festgelegten chemischen und Endotoxingehalten entspricht.
- V.3.2. Dampf, der als direktes Sterilisationsmittel verwendet wird, muss von geeigneter Qualität sein und darf keine Zusatzstoffe in Mengen enthalten, die zu einer Kontamination des Produkts oder der Ausrüstung führen könnten. Bei Erzeugern, die Reindampf für die direkte Sterilisation von Materialien oder produktberührenden Oberflächen bereitstellen (z. B. poröse, feste Autoklav-Beladungen), muss das Dampfkondensat den Anforderungen der aktuellen Monografie für Wasser für Injektionszwecke des einschlägigen Arzneibuchs entsprechen (mikrobiologische Prüfungen sind für Dampfkondensat nicht vorgeschrieben). Es muss auch ein geeigneter Probenahmeplan vorhanden sein, um sicherzustellen, dass regelmäßig repräsentativer Reindampf für die Analyse gewonnen wird. Andere Aspekte der Qualität des für die Sterilisation verwendeten Reindampfes müssen regelmäßig anhand validierter Parameter bewertet werden, darunter — sofern nicht anders begründet — nichtkondensierbare Gase, Trockenheitswert (Trockenheitsfraktion) und Überhitzung.

V.4. **Gase und Vakuumsysteme**

- V.4.1. Gase, die in direkten Kontakt mit dem Produkt oder den Oberflächen des Primärbehältnisses kommen, müssen eine geeignete chemische, partikuläre und mikrobiologische Qualität aufweisen. Alle relevanten Parameter, einschließlich des Öl- und Wassergehalts, müssen unter Berücksichtigung der Verwendung und der Art des Gases sowie der Auslegung des Gaserzeugungssystems festgelegt und gegebenenfalls der aktuellen Monografie des einschlägigen Arzneibuchs oder den produktspezifischen Qualitätsanforderungen entsprechen.

- V.4.2. Gase, die in aseptischen Prozessen verwendet werden, müssen an der Verwendungsstelle durch einen Sterilfilter⁽¹³⁾ (mit einer Nennporengröße von maximal 0,22 µm) gefiltert werden. Wird der Filter chargenweise (z. B. zur Filtration von Gas, das zur Überlagerung aseptisch abgefüllter Produkte verwendet wird) oder als EntlüftungsfILTER für Produktbehälter verwendet, müssen die Ergebnisse der Prüfung auf Unversehrtheit im Rahmen des Chargenzertifizierungs-/freigabeverfahrens überprüft werden. Alle Übertragungsleitungen oder -rohre, die sich hinter dem Endsterilfilter befinden, müssen sterilisiert werden. Werden im Prozess Gase verwendet, muss an der Verwendungsstelle regelmäßig eine mikrobiologische Überwachung des Gases durchgeführt werden.
- V.4.3. Wenn ein Rückfluss aus Vakuum- oder Drucksystemen ein mögliches Risiko für das Produkt darstellt, müssen Mechanismen vorgesehen werden, die einen Rückfluss verhindern, wenn das Vakuum- oder Drucksystem abgeschaltet wird.
- V.5. **Heiz-, Kühl- und Hydrauliksysteme**
- V.5.1. Wichtige Ausrüstungsteile von Hydraulik-, Heiz- und Kühlsystemen müssen sich nach Möglichkeit außerhalb des Abfüllraums befinden. Es müssen geeignete Kontrollen vorgesehen werden, um Flüssigkeitsaustritt oder Kreuzkontaminationen im Zusammenhang mit den Systemflüssigkeiten zu verhindern.
- V.5.2. Es müssen geeignete Systeme eingerichtet werden, um sicherzustellen, dass Leckagen aus diesen Systemen, die ein Risiko für das Produkt darstellen könnten, erkannt werden (z. B. ein Leckage-Anzeigesystem).

ABSCHNITT VI

PERSONAL

- VI.1. Der Hersteller muss sicherstellen, dass ausreichend Personal vorhanden ist, das mit Blick auf die Herstellung und Prüfung steriler Produkte sowie alle spezifischen Herstellungstechnologien, die bei den Herstellungsvorgängen am Standort zum Einsatz kommen, entsprechend qualifiziert, geschult und erfahren ist.
- VI.2. In Reinräumen darf nur die erforderliche Mindestanzahl an Personal anwesend sein. Die Höchstzahl an Bedienungspersonal in Reinräumen muss festgelegt und dokumentiert werden. Bei Tätigkeiten wie der Erstqualifizierung und der Simulation des aseptischen Prozesses muss die Höchstzahl an Bedienungspersonal, das im Reinraum anwesend sein darf, angemessen berücksichtigt werden, damit die Sterilitätssicherheit nicht beeinträchtigt wird.
- VI.3. Das gesamte Personal, einschließlich des Personals, das Reinigungs-, Wartungs- und Überwachungsaufgaben wahrnimmt, und des Personals mit Zugang zu Reinräumen, muss regelmäßig in den für die Herstellung steriler Produkte/aseptische Herstellung relevanten Aspekten geschult werden, unter anderem in Bezug auf Kleidung, die Grundlagen der Mikrobiologie und Hygiene, mit besonderem Schwerpunkt auf Reinraumverfahren, Kontaminationskontrolle, aseptischen Techniken und dem Schutz steriler Produkte (für Bedienungspersonal, das Reinräume der Klasse B betritt und/oder in Reinräumen der Klasse A tätig ist) sowie den möglichen Folgen für die behandelten Tiere, wenn das Produkt nicht steril ist oder die erforderlichen Qualitätsspezifikationen nicht erfüllt. Der Umfang der Schulung muss sich nach der Kritikalität der Funktion und dem Bereich, in dem das Personal tätig ist, richten.
- VI.4. Personal, das Zugang zu Bereichen der Klassen A und B hat, muss hinsichtlich aseptischer Kleidung und aseptischen Verhaltens geschult werden. Die Einhaltung der Vorschriften für aseptische Kleidung ist vor Aufnahme der Tätigkeit durch eine Bewertung zu bestätigen und muss regelmäßig (mindestens einmal jährlich) erneut bewertet werden. Der Bewertungsprozess muss sowohl eine visuelle als auch eine mikrobiologische Bewertung (an Überwachungsstellen wie behandschuhten Fingern, Unterarmen, Brust und Kopfbedeckung (Gesichtsmaske/Stirn)) umfassen.

⁽¹³⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Sterilfilter“ einen Filter, mit dem bei angemessener Validierung eine definierte mikrobielle Belastung aus einer Flüssigkeit oder einem Gas entfernt werden kann, sodass ein steriler Ausfluss entsteht. In der Regel haben solche Filter eine Porengröße von höchstens 0,22 µm.

- VI.5. Der unbeaufsichtigte Zugang zu Bereichen der Klassen A und B, in denen aseptische Arbeitsvorgänge durchgeführt werden oder durchgeführt werden sollen, muss auf entsprechend qualifiziertes Personal beschränkt werden, das die Bewertung hinsichtlich der Kleidung bestanden und an einer erfolgreichen Simulation des aseptischen Prozesses teilgenommen hat.

Nichtqualifiziertes Personal darf Reinräume der Klasse B oder Klasse A während des Betriebs nicht betreten. Sofern in Ausnahmefällen erforderlich, muss der Hersteller schriftliche Verfahren festlegen, in denen beschrieben ist, wie nichtqualifiziertes Personal Zugang in die Bereiche der Klassen B und A erhalten kann. Eine vom Hersteller befugte Person muss das nichtqualifizierte Personal während seiner Tätigkeiten beaufsichtigen und die Auswirkungen dieser Tätigkeiten auf die Reinheit des Bereichs beurteilen. Der Zugang dieser Personen muss überprüft und protokolliert werden.

- VI.6. Für den Ausschluss von Personal auf der Grundlage einer laufenden Bewertung und/oder der Feststellung einer negativen Entwicklung im Rahmen des Personalüberwachungsprogramms und/oder nach Beteiligung an einer fehlgeschlagenen Simulation eines aseptischen Prozesses muss ein entsprechender Prozess eingeführt werden. Nach dem Ausschluss müssen eine erneute Schulung und eine erneute Qualifizierung durchgeführt werden, bevor das Bedienungspersonal wieder an aseptischen Verfahren beteiligt werden darf. Für Bedienungspersonal, das Reinräume der Klasse B betritt oder in Reinräumen der Klasse A Eingriffe vornimmt, wird empfohlen, dass die erneute Qualifizierung die Teilnahme an einer erfolgreichen Simulation des aseptischen Prozesses umfasst.

- VI.7. Ein hoher Standard an persönlicher Hygiene und Sauberkeit ist unerlässlich. Wenn vom zuständigen Personal ein Gesundheitszustand gemeldet wird, der eine unzulässige mikrobielle Gefahr darstellen kann, oder wenn ein solcher Zustand anderweitig erkennbar wird, muss der Zugang zum Reinraum untersagt werden. Der Gesundheitszustand und die Maßnahmen, die in Bezug auf Personal zu ergreifen sind, das eine unzumutbare mikrobiologische Gefahr verursachen kann, muss in einschlägigen Verfahren dokumentiert werden.

- VI.8. Personal, das mit der Handhabung/Verarbeitung von Materialien menschlichen/tierischen Ursprungs oder von Kulturen von Mikroorganismen, die nicht im aktuellen Herstellungsprozess verwendet werden, oder mit anderen Tätigkeiten befasst ist, die sich negativ auf die Qualität auswirken können (z. B. mikrobielle Kontamination), darf Reinraumbereiche nur betreten, wenn klar definierte und wirksame Dekontaminations- und Zugangsverfahren eingehalten und dokumentiert werden.

- VI.9. Armbanduhren, Make-up, Schmuck, andere persönliche Gegenstände wie Mobiltelefone und alle anderen nicht unbedingt erforderlichen Gegenstände dürfen in Reinraumbereichen nicht gestattet sein. Elektronische Geräte, die in Reinräumen verwendet werden, z. B. Mobiltelefone und Tablets, die vom Hersteller ausschließlich für die Verwendung in Reinräumen bereitgestellt werden, können zulässig sein, wenn sie so ausgeführt sind, dass sie entsprechend der Klasse, in der sie verwendet werden, gereinigt und desinfiziert werden können. Die Verwendung und Desinfektion solcher Geräte muss in der Strategie zur Kontaminationskontrolle enthalten sein.

- VI.10. Das Anlegen der Kleidung für den Reinraum und das Händewaschen müssen nach schriftlichen Verfahren erfolgen, um die Kontamination der für Reinräume bestimmten Kleidung und/oder die Einbringung von Verunreinigungen in die Reinraumbereiche möglichst gering zu halten.

- VI.11. Die Kleidung und ihre Qualität müssen für den Prozess und die Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs geeignet sein. Sie muss so getragen werden, dass das Produkt vor Kontamination geschützt ist. Wenn die erforderliche Art der Kleidung das Bedienungspersonal vor dem Produkt schützen muss, muss auch sichergestellt werden, dass der Schutz des Produkts vor Kontamination nicht beeinträchtigt wird.

Die Kleidung muss unmittelbar vor und nach dem Anziehen auf Reinheit und Unversehrtheit überprüft werden. Die Unversehrtheit der Kleidung muss auch beim Verlassen des Raums überprüft werden. Vor der Verwendung von sterilisierter Kleidung und Augenschutz muss überprüft werden, ob diese einem Sterilisationsprozess unterzogen wurden, ob die vorgeschriebene Haltezeit eingehalten wurde und ob die Verpackung nicht manipuliert wurde. Wiederverwendbare Kleidung (einschließlich Augenschutz) muss bei Feststellung von Beschädigungen oder in einer in Qualifizierungsstudien festgelegten Häufigkeit ersetzt werden. Bei der Qualifizierung von Kleidung müssen alle erforderlichen Anforderungen an die Prüfung von Kleidung berücksichtigt werden, einschließlich Schäden, die bei einer Sichtprüfung allein nicht festgestellt werden können.

VI.12. Nachfolgend wird die in den einzelnen Reinheitsklassen erforderliche Kleidung beschrieben:

a) Klasse B (einschließlich Zugang/Eingriffe in Klasse A):

- Vor dem Ankleiden muss geeignete Kleidung getragen werden, die für die Verwendung unter einem sterilisierten Anzug vorgesehen ist.
- Beim Anlegen der sterilisierten Kleidung müssen entsprechend sterilisierte, nicht gepuderte Handschuhe aus Gummi oder Kunststoff getragen werden.
- Sterile Kopfbedeckungen müssen das gesamte Haar (einschließlich Gesichtsbehaarung) bedecken und, sofern sie vom Rest der Kleidung getrennt sind, in den Kragen des sterilen Anzugs gesteckt werden.
- Eine sterile Gesichtsmaske und sterile Augenbedeckungen (z. B. Schutzbrillen) müssen getragen werden, um die gesamte Gesichtshaut zu bedecken und zu umschließen und das Abgeben von Tröpfchen und Partikeln zu verhindern.
- Es muss geeignetes sterilisiertes Schuhwerk (z. B. Überziehtiefel) getragen werden.
- Die Hosenbeine müssen in das Schuhwerk und die Ärmel der Kleidung in ein zweites Paar sterile Handschuhe gesteckt werden, die über dem beim Anziehen der Kleidung getragenen Paar Handschuhe zu tragen sind.
- Die Schutzkleidung darf nahezu keine Fasern oder Partikel abgeben und muss vom Körper abgegebene Partikel zurückhalten. Die Wirksamkeit der Kleidung hinsichtlich der Abgabe und Zurückhaltung von Partikeln muss bei der Qualifizierung der Kleidung bewertet werden.
- Kleidung muss so verpackt und gefaltet werden, dass das Anlegen ohne Berühren der Außenfläche der Kleidung möglich ist und die Kleidung den Boden nicht berührt.

b) Klasse C:

- Haare, Bärte und Schnurrbärte müssen bedeckt sein.
- Es müssen ein ein- oder zweiteiliger Hosenanzug mit hohem Kragen und geschlossenem Bund an den Handgelenken sowie entsprechend desinfizierte Schuhe oder Überschuhe getragen werden; sie dürfen nahezu keine Fasern und Partikeln abgeben.
- In Bereichen der Klasse C kann bei Tätigkeiten, die ein Kontaminationsrisiko darstellen, zusätzliche Kleidung, einschließlich Handschuhen und Gesichtsmasken, erforderlich sein.

c) Klasse D:

- Haare, Bärte und Schnurrbärte müssen bedeckt sein.
- Es müssen ein allgemeiner Schutzanzug und angemessen desinfizierte Schuhe oder Überschuhe getragen werden.
- es müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um das Eindringen von Verunreinigungen von außerhalb des Reinraumbereichs zu verhindern.
- In Bereichen der Klasse D kann bei Tätigkeiten, die ein Kontaminationsrisiko darstellen, zusätzliche Kleidung, einschließlich Handschuhen und Gesichtsmasken, erforderlich sein.

VI.13. Das Anlegen von Reinraumkleidung muss in Umkleideräumen mit einer angemessenen Reinheitsklasse erfolgen, um die Reinheit der Kleidung zu gewährleisten. Straßenkleidung, einschließlich Socken (ausgenommen persönliche Unterwäsche), darf nicht in Umkleideräume gebracht werden, die unmittelbar zu Bereichen der Klassen B und C führen. Darüber hinaus müssen vor dem Betreten der Umkleideräume für die Klassen B und C einteilige oder zweiteilige Schutzhosenanzüge, die Arme und Beine vollständig bedecken, sowie Schutzsocken, die die Füße bedecken, getragen werden. Schutzanzüge und -socken dürfen keine Kontaminationsgefahr für den Umkleidebereich oder die Prozesse darstellen.

- VI.14. Jedes Mitglied des Bedienungspersonals, das Bereiche der Klasse B oder A betritt, muss bei jedem Betreten saubere, sterilisierte Schutzkleidung (einschließlich Augenschutz und Masken) in geeigneter Größe anlegen. Die maximale Tragedauer der sterilisierten Kleidung vor dem Wechseln während einer Schicht muss im Rahmen der Qualifizierung der Kleidung festgelegt werden.
- VI.15. Handschuhe müssen während der Arbeitsvorgänge regelmäßig desinfiziert werden. Kleidung und Handschuhe müssen unverzüglich gewechselt werden, wenn sie beschädigt sind und das Risiko einer Produktkontamination besteht.
- VI.16. Wiederverwendbare Kleidung für den Reinraumbereich muss in einer von den Produktionsvorgängen ausreichend getrennten Wascheinrichtung gereinigt werden, wobei ein qualifizierter Prozess angewendet werden muss, bei dem sichergestellt ist, dass die Kleidung während des wiederholten Waschvorgangs nicht beschädigt oder durch Fasern oder Partikel kontaminiert wird. Die Wascheinrichtungen dürfen kein Risiko einer Kontamination oder Kreuzkontamination darstellen. Nach dem Waschen und vor dem Verpacken muss die Kleidung visuell auf Beschädigungen und äußere Sauberkeit überprüft werden. Die Prozesse zum Umgang mit Kleidung müssen im Rahmen des Programms zur Qualifizierung der Kleidung festgelegt werden und eine Höchstzahl von Wasch- und Sterilisationszyklen umfassen.
- VI.17. Tätigkeiten in Reinraumbereichen, die für die Produktionsprozesse nicht kritisch sind, müssen auf ein Minimum beschränkt werden, insbesondere während aseptischer Arbeitsvorgänge. Um ein übermäßiges Abgeben von Partikeln und Organismen zu vermeiden, muss sich das Personal langsam, kontrolliert und methodisch bewegen. Bedienungspersonal, das aseptische Arbeitsvorgänge ausführt, muss sich jederzeit an die Regeln der aseptischen Technik halten, um Änderungen der Luftströme zu vermeiden, durch die Luft mit geringerer Qualität in die kritische Zone gelangen könnte. Darüber hinaus müssen Bewegungen in der Nähe der kritischen Zone beschränkt und eine Behinderung des unidirektionalen Luftstroms (Erstluft) vermieden werden.

ABSCHNITT VII

PRODUKTION UND SPEZIFISCHE TECHNOLOGIEN

VII.1. **Endsterilisierte Produkte** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Die Zubereitung der Bestandteile und Materialien muss mindestens in einem Reinraum der Klasse D erfolgen, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Endotoxinen/Pyrogenen und Partikeln zu begrenzen, damit das Produkt für die Sterilisation geeignet ist. Bei Produkten, die ein hohes oder ungewöhnliches Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen aufweisen (z. B. weil sie das Wachstum der Mikroorganismen aktiv fördern, oder vor der Abfüllung lange Zeit aufbewahrt werden müssen oder nicht vorwiegend in geschlossenen Behältern hergestellt werden), muss die Zubereitung mindestens in einer Umgebung der Klasse C erfolgen. Die Zubereitung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen muss vor der Endsterilisation ebenfalls mindestens in einer Umgebung der Klasse C erfolgen.

Abweichend von der vorstehend vorgesehenen Umgebung der Klasse C kann die Zubereitung von endsterilisierten Produkten in Ausnahmefällen, z. B. wenn bei dem Herstellungsprozess Pulver/Staub entsteht, der mit angemessenen Mitteln nicht verhindert werden kann, in einer Umgebung der Klasse D erfolgen. Für die Anwendung der Klasse D in diesem Ausnahmefall muss der Hersteller eine Risikobewertung durchführen und geeignete Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass die Qualität des Produkts nicht beeinträchtigt wird. Dies muss im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle dokumentiert werden.

- VII.1.2. Primäre Verpackungsbehältnisse und deren Bestandteile müssen nach validierten Prozessen gereinigt werden, um sicherzustellen, dass die Kontamination mit Partikeln und Endotoxinen/Pyrogenen und die mikrobiologische Grundbelastung angemessen kontrolliert werden.

⁽¹⁴⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Endsterilisation“ die Anwendung eines letalen Sterilisationsmittels oder letaler Sterilisationsbedingungen auf ein Produkt in seinem Endbehältnis, um ein festgelegtes Sterilitätssicherheitsniveau von 10^{-6} oder darunter zu erreichen (d. h. die theoretische Wahrscheinlichkeit, dass ein einziger lebensfähiger Mikroorganismus auf oder in einer sterilisierten Einheit vorhanden ist, beträgt höchstens 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Die Abfüllung von Produkten zur Endsterilisation muss mindestens in einer Umgebung der Klasse C durchgeführt werden. Wenn das Produkt jedoch ein ungewöhnliches Risiko für eine umgebungsbedingte Kontamination aufweist (z. B. weil der Abfüllvorgang langsam ist oder weithalsige Behälter verwendet werden bzw. das Produkt notwendigerweise für mehr als einige Sekunden vor dem Verschließen exponiert ist), muss das Produkt in einem Bereich der Klasse A mit mindestens einer Umgebung der Klasse C abgefüllt werden, es sei denn, es werden zusätzliche Maßnahmen ergriffen, um sicherzustellen, dass die Qualität des Produkts nicht beeinträchtigt wird; in diesem Fall muss der Abfüllvorgang mindestens in einer Umgebung der Klasse D erfolgen.
- VII.1.4. Um die mikrobiologische Grundbelastung und den Gehalt an Partikeln vor dem Abfüllen in das Endproduktbehälter zu verringern, muss die Verarbeitung der Bulklösung nach Möglichkeit einen Filtrationsschritt mit einem Mikroorganismen zurückhaltenden Filter umfassen, und es muss eine maximale Zeitspanne zwischen der Zubereitung und dem Abfüllen festgelegt werden.
- VII.1.5. Beispiele für die in den verschiedenen Klassen durchzuführenden Arbeitsvorgänge sind in Tabelle 3 enthalten.

Tabelle 3

Beispiele von Arbeitsvorgängen und Klassen für endsterilisierte Zubereitungs- und Verarbeitungsvorgänge

Klasse A	Abfüllen von Produkten bei ungewöhnlichem/hohem Risiko einer mikrobiellen Kontamination, es sei denn, eine niedrigere Klasse kann gemäß Abschnitt VII.1.3 begründet werden.
Klasse C	Zubereitung von Lösungen bei ungewöhnlichem/hohem Risiko einer mikrobiellen Kontamination, es sei denn, Klasse D kann gemäß Abschnitt VII.1.1 Unterabsatz 2 begründet werden. Abfüllen von Produkten (außer wenn Klasse A erforderlich ist), es sei denn, Klasse D kann gemäß Abschnitt VII.1.3 begründet werden.
Klasse D	Zubereitung von Lösungen und Bestandteilen für die anschließende Abfüllung.

VII.2. Aseptische Zubereitung und Verarbeitung

- VII.2.1. Der aseptische Prozess muss im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle dokumentiert werden. Insbesondere müssen die mit dem aseptischen Prozess verbundenen Risiken und alle damit verbundenen Anforderungen ermittelt und bewertet werden, und es müssen geeignete Kontrollen festgelegt werden, einschließlich der Akzeptanzkriterien für diese Kontrollen, der Anforderungen an die Überwachung und die Überprüfung ihrer Wirksamkeit. Die Methoden und Verfahren zur Kontrolle dieser Risiken müssen klar beschrieben und umgesetzt werden. Akzeptierte Restrisiken müssen förmlich dokumentiert werden.
- VII.2.2. Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung der Kontamination mit Mikroorganismen, Endotoxinen/Pyrogenen und Partikeln am Standort müssen in der Strategie zur Kontaminationskontrolle festgelegt und während der Vorbereitung der aseptischen Umgebung, in allen Verarbeitungsstufen (einschließlich der Stufen vor und nach der Sterilisation des Bulkprodukts) und bis zur Versiegelung des Produkts in seinem Endbehälter durchgeführt werden. Materialien, die Partikel und Fasern abgeben können, dürfen in Reinräumen möglichst wenig verwendet werden.
- VII.2.3. Soweit möglich, müssen RABS, Isolatoren oder andere Systeme verwendet werden, um kritische Eingriffe ⁽¹⁵⁾ in einen Bereich der Klasse A zu reduzieren und das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten. Robotik und Prozessautomatisierung können ebenfalls in Betracht gezogen werden, um direkte kritische Eingriffe durch Menschen zu vermeiden (z. B. Trockenwärmehaut, automatische Beladung von Gefriertrocknern, Sterilisation an Ort und Stelle).
- VII.2.4. Beispiele für die in den verschiedenen Umgebungsklassen durchzuführenden Arbeitsvorgänge sind in Tabelle 4 enthalten.

⁽¹⁵⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „kritischer Eingriff“ einen Eingriff in der kritischen Zone.

Tabelle 4

Beispiele von Arbeitsvorgängen und Klassen für aseptische Zubereitungs- und Verarbeitungsvorgänge

Klasse A	— Aseptische Montage der Abfüllausrüstung. — Verbindungen, die unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden (bei denen sterilisierte Produktkontaktflächen exponiert sind) und sich hinter dem Endsterilfilter befinden. Diese Verbindungen müssen nach Möglichkeit durch Dampfsterilisation sterilisiert werden. — Aseptisches Mischen. — Auffüllen von sterilem Bulkprodukt, Behältnissen und Verschlüssen. — Entfernung und Abkühlung von ungeschützten (z. B. unverpackten) Gegenständen aus Sterilisatoren. — Bereitstellung und Transport von sterilen Bestandteilen der primären Verpackung in der aseptischen Abfülllinie, solange diese nicht umhüllt sind. — Aseptische Abfüllung, Versiegelung von Behältnissen wie Ampullen, Verschluss von Fläschchen, Transfer von offenen oder teilweise verschlossenen Fläschchen. — Beladen eines Gefriertrockners.
Klasse B	— Hintergrundunterstützung für Klasse A (wenn nicht in einem Isolator). — Transport oder Bereitstellung von Ausrüstung, Bestandteilen und Hilfsmitteln, die in Klasse A eingebracht werden sollen, bei gleichzeitigem Schutz vor der Umgebung.
Klasse C	— Zubereitung von zu filternden Lösungen einschließlich Probenahme und Abgabe.
Klasse D	— Reinigung der Ausrüstung. — Handhabung von Bestandteilen, Ausrüstung und Zubehör nach der Reinigung. — Montage von gereinigten Bestandteilen, Ausrüstung und Zubehör unter HEPA-gefiltertem Luftstrom vor der Sterilisation. — Montage von geschlossenen und sterilisierten Einwegsystemen unter Verwendung von intrinsisch sterilen Verbindungsvorrichtungen ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „intrinsisch sterile Verbindungsvorrichtung“ eine Vorrichtung, die das Kontaminationsrisiko während des Verbindungsvorgangs verringert; sie kann mechanisch oder durch Verschmelzen versiegelt sein.

- VII.2.5. Bei Produkten, deren Endformulierung nicht gefiltert werden kann, gelten folgende Maßnahmen als geeignet:
- Alle Ausrüstungsteile, die mit dem Produkt oder seinen Bestandteilen in Berührung kommen, müssen vor Gebrauch sterilisiert werden.
 - Alle Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte müssen sterilisiert und aseptisch zugesetzt werden.
 - Bulklösungen oder Zwischenprodukte müssen sterilisiert werden.
- VII.2.6. Das Auspacken, Zusammenbauen und Vorbereiten der sterilisierten Ausrüstungsteile, Bestandteile und Hilfsmittel, die direkt oder indirekt mit dem Produkt in Berührung kommen, muss als aseptischer Prozess behandelt und in Klasse A mit einem Hintergrund der Klasse B durchgeführt werden. Die Einrichtung der Abfülllinie und die Abfüllung des Produkts müssen als aseptischer Prozess behandelt und in Klasse A mit einem Hintergrund der Klasse B durchgeführt werden. Wird ein Isolator verwendet, muss der Hintergrund den Anforderungen von Abschnitt III.3.3 dieses Anhangs entsprechen.
- VII.2.7. Die Zubereitung und Abfüllung von Produkten wie Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen müssen in Klasse A mit einem Hintergrund der Klasse B erfolgen, wenn das Produkt und die Bestandteile der Umgebung ausgesetzt sind und das Produkt anschließend nicht (über einen Sterilfilter) gefiltert oder endsterilisiert wird. Bei Verwendung eines Isolators oder RABS muss der Hintergrund den Anforderungen in Abschnitt III.3.3 dieses Anhangs entsprechen.

- VII.2.8. Aseptische Verbindungen müssen in Klasse A mit einem Hintergrund der Klasse B hergestellt werden, es sei denn, sie werden anschließend an Ort und Stelle sterilisiert oder mit intrinsisch sterilen Verbindungsvorrichtungen hergestellt, bei der mögliche unmittelbare umgebungsbedingte Kontaminationen möglichst gering sind. Intrinsisch sterile Verbindungsvorrichtungen müssen so ausgelegt werden, dass das Kontaminationsrisiko möglichst gering ist. Wird ein Isolator verwendet, muss der Hintergrund den Anforderungen von Abschnitt III.3.3 dieses Anhangs entsprechen.

Aseptische Verbindungen müssen angemessen bewertet und ihre Wirksamkeit überprüft werden.

- VII.2.9. Aseptische Vorgänge (einschließlich nichtintrinsischer steriler Verbindungsvorrichtungen) müssen durch die Anwendung technischer Konstruktionslösungen wie vormontierte und sterilisierte Ausrüstung auf ein Minimum reduziert werden. Produktberührende Rohrleitungen und Ausrüstung müssen nach Möglichkeit an Ort und Stelle vormontiert und sterilisiert werden.

- VII.2.10. Es muss eine Liste zulässiger und qualifizierter Eingriffe – sowohl inhärente ⁽¹⁶⁾ als auch korrigierende – die während der Produktion vorkommen können, erstellt werden. Die Art der inhärenten und korrigierenden Eingriffe und deren Durchführungsweise müssen zunächst nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements und dem Ergebnis der Simulation des aseptischen Prozesses bewertet und auf dem neuesten Stand gehalten werden.

Eingriffe müssen sorgfältig geplant werden, um sicherzustellen, dass das Risiko einer Kontamination der Umgebung, des Prozesses und des Produkts wirksam minimiert wird, wobei auch Auswirkungen auf Luftströme und kritische Oberflächen ⁽¹⁷⁾ sowie auf Produkte berücksichtigt werden müssen. Soweit möglich müssen technische Lösungen angewendet werden, um das Eingreifen des Bedienungspersonals während des Eingriffs so gering wie möglich zu halten. Die Regeln aseptischer Techniken müssen jederzeit eingehalten werden, einschließlich der Verwendung steriler Werkzeuge für Handhabungen.

Nichtgenehmigte/nichtqualifizierte Eingriffe dürfen nur in Ausnahmefällen unter gebührender Berücksichtigung der mit dem Eingriff verbundenen Risiken und mit Genehmigung der Qualitätssicherungsabteilung durchgeführt werden. Darüber hinaus müssen die Einzelheiten des durchgeführten Eingriffs aufgezeichnet, von der Qualitätssicherungsabteilung gründlich bewertet und bei der Freigabe der Charge gebührend berücksichtigt werden.

- VII.2.11. Eingriffe und Unterbrechungen müssen in den Chargenprotokollen dokumentiert werden. Jede Unterbrechung oder jeder Eingriff an einer Produktionslinie muss in den Chargenprotokollen unter Angabe des Zeitpunkts, der Dauer des Ereignisses und des beteiligten Bedienungspersonals ausreichend dokumentiert werden.

- VII.2.12. Die Dauer jedes einzelnen Schrittes der aseptischen Zubereitung und Verarbeitung muss möglichst kurz gehalten werden, und es müssen validierte Höchstzeiträume festgelegt werden, darunter:

- die Haltezeit zwischen der Reinigung, Trocknung und Sterilisation von Ausrüstung, Bestandteilen und Behältnissen;
- die Haltezeit bis zur Verwendung und während der Abfüllung/Montage der sterilisierten Ausrüstung, Bestandteile und Behältnisse;
- die Haltezeit bis zur Verwendung einer dekontaminierten Umgebung, wie z. B. RABS oder Isolatoren;
- die Zeit zwischen dem Beginn der Zubereitung eines Produkts und seiner Sterilisation oder Filtration durch einen Mikroorganismen zurückhaltenden Filter (falls zutreffend) bis zum Ende des aseptischen Abfüllprozesses. Für jedes Produkt muss unter Berücksichtigung seiner Zusammensetzung und der Lagerungsmethode ein maximal zulässiger Zeitraum festgelegt werden;
- die Haltezeit bis zur Abfüllung des sterilisierten Produkts;
- die Dauer der aseptischen Verarbeitung und
- die Dauer der Abfüllung.

⁽¹⁶⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „inhärente Eingriffe“ Eingriffe, die fester Bestandteil des aseptischen Prozesses sind und für die Einrichtung, den Routinebetrieb oder die Überwachung erforderlich sind (z. B. aseptische Montage, Auffüllung von Behältnissen, Umgebungsprobenahme) und die in den einschlägigen Standardarbeitsanweisungen/Arbeitsanweisungen vorgesehen sind.

⁽¹⁷⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „kritische Oberfläche“ eine Oberfläche, die direkt mit einem Produkt oder dessen Behältnissen oder Verschlüssen in Berührung kommen oder sich auf andere Weise unmittelbar auf deren Sterilität/Kontaminationsfreiheit auswirken kann.

- VII.2.13. Aseptische Arbeitsgänge (einschließlich der Simulation des aseptischen Prozesses) müssen regelmäßig von Personal mit spezifischen Fachkenntnissen in der aseptischen Verarbeitung überwacht werden, um die ordnungsgemäße Durchführung der Arbeitsgänge, einschließlich des Verhaltens des Bedienungspersonals im Reinraum, zu überprüfen und gegebenenfalls festgestellte unsachgemäße Praktiken zu beseitigen.

VII.3. **Fertigstellungstätigkeiten**

- VII.3.1. Offene primäre Verpackungsbehältnisse müssen unter Bedingungen der Klasse A mit dem für die Technologie geeigneten Hintergrund gemäß Abschnitt III.3.3 aufbewahrt werden. Für teilweise verschlossene Fläschchen oder vorgefüllte Spritzen gelten zusätzlich die in Abschnitt VII.7.6 aufgeführten Anforderungen.

- VII.3.2. Endbehältnisse müssen nach geeigneten validierten Methoden verschlossen werden.

- VII.3.3. Wenn Endbehältnisse durch Verschmelzen verschlossen werden, z. B. Blow-Fill-Seal-Einheiten, Form-Fill-Seal-Einheiten, kleine und große parenterale Beutel, Glas- oder Kunststoffampullen, müssen die kritischen Parameter und Variablen, die die Unversehrtheit der Versiegelung beeinflussen, festgelegt und während der Arbeitsvorgänge wirksam kontrolliert und überwacht werden.

Glasampullen, Blow-Fill-Seal-Einheiten und kleine Behältnisse (≤ 100 ml), die durch Verschmelzen verschlossen werden, müssen einer Prüfung auf 100%ige Unversehrtheit nach validierten Methoden unterzogen werden. Bei großen Behältnissen (> 100 ml), die durch Verschmelzen verschlossen werden, kann eine reduzierte Probenahme in wissenschaftlich begründeten Fällen und auf der Grundlage von Daten, die die Beständigkeit des bestehenden Prozesses und ein hohes Maß an Prozesskontrolle belegen, zulässig sein. Eine Sichtprüfung ist als Methode zur Prüfung der Unversehrtheit nicht zulässig.

- VII.3.4. Es müssen Proben von Produkten, bei denen andere Systeme als Verschmelzen verwendet werden, entnommen und anhand validierter Methoden auf ihre Unversehrtheit geprüft werden. Die Häufigkeit der Prüfungen muss auf der Grundlage der Kenntnisse und Erfahrungen hinsichtlich der verwendeten Behältnisse und Verschlusssysteme festgelegt werden. Der Probenahmeplan muss wissenschaftlich begründet sein und auf Informationen wie dem Management des Lieferanten, den Spezifikationen der Verpackungsbestandteile und den Prozesskenntnissen beruhen.

- VII.3.5. Unter Vakuum versiegelte Behältnisse müssen nach einer vorab festgelegten Zeit vor der Zertifizierung/Freigabe und während der Haltbarkeitsdauer darauf geprüft werden, ob das Vakuum noch besteht.

- VII.3.6. Bei der Validierung der Unversehrtheit des Verschlusses von Behältnissen müssen alle Transport- oder Versandanforderungen berücksichtigt werden, die sich negativ auf die Unversehrtheit des Behältnisses auswirken können (z. B. durch Druckabfall oder extreme Temperaturen).

- VII.3.7. Da durch die zum Verbördeln von Fläschchenkappen verwendete Ausrüstung große Mengen nichtlebensfähiger Partikel entstehen können, müssen Maßnahmen zur Verhinderung einer Partikelkontamination getroffen werden, z. B. die Aufstellung der Ausrüstung an einem physisch getrennten Arbeitsplatz mit ausreichender Luftabsaugung.

- VII.3.8. Das Verschließen von Fläschchen mit aseptisch abgefüllten Produkten kann als aseptischer Prozess unter Verwendung sterilisierter Kappen oder als reiner Prozess außerhalb des aseptischen Verarbeitungsbereichs erfolgen. Bei der letztgenannten Möglichkeit müssen die Fläschchen unter Bedingungen der Klasse A geschützt werden, bis sie den aseptischen Verarbeitungsbereich verlassen; danach müssen die verschlossenen Fläschchen durch eine Luftversorgung der Klasse A⁽¹⁸⁾ geschützt werden, bis die Kappe verbördelt ist. Die unterstützende Hintergrundumgebung mit Luftversorgung der Klasse A muss mindestens die Anforderungen der Klasse D erfüllen.

Wenn das Verschließen mit Kappe manuell erfolgt, muss es unter Bedingungen der Klasse A entweder in einem entsprechend ausgelegten Isolator oder in Klasse A mit einem Hintergrund der Klasse B durchgeführt werden.

⁽¹⁸⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Luftversorgung der Klasse A“ Luft, die durch einen Filter geleitet wurde, der für die Erzeugung einer Luftqualität der Klasse A hinsichtlich der Gesamtpartikelzahl qualifiziert ist, wobei jedoch keine Anforderung an eine kontinuierliche Überwachung der Gesamtpartikelzahl oder die Einhaltung von Überwachungsgrenzwerten der Klasse A für lebensfähige Partikel besteht.

- VII.3.9. Wenn das Verschließen eines aseptisch abgefüllten Produkts mit Kappe als reiner Prozess mit Luftversorgung der Klasse A durchgeführt wird, müssen Fläschchen mit fehlenden oder nicht richtig sitzenden Stopfen vor dem Verschließen mit Kappe aussortiert werden. Für die Erkennung der Stopfenhöhe müssen angemessen qualifizierte, automatisierte Methoden bestehen.
- VII.3.10. Wenn an der Kappenstation menschliches Eingreifen erforderlich ist, müssen geeignete technische und organisatorische Maßnahmen getroffen werden, um einen direkten Kontakt mit den Fläschchen zu verhindern und Kontaminationen möglichst gering zu halten. RABS und Isolatoren können dazu beitragen, die erforderlichen Bedingungen zu gewährleisten.
- VII.3.11. Alle abgefüllten Behältnisse mit Parenteralia müssen einzeln auf Fremdkontamination oder sonstige Mängel geprüft werden. Während der Qualifizierung und auf der Grundlage von Risiken und historischen Erkenntnissen muss eine Klassifizierung der Mängel einschließlich der Kritikalität durchgeführt werden. Zu den zu berücksichtigenden Faktoren zählen unter anderem die möglichen Auswirkungen des Mangels auf das behandelte Tier und den Verabreichungsweg. Es muss eine Mängelbibliothek angelegt werden, in der alle bekannten Arten von Mängeln erfasst werden und die für die Schulung des Produktions- und Qualitätssicherungspersonals verwendet wird.
- Kritische Mängel müssen im Voraus und nicht erst bei der nachträglichen Probenentnahme und Prüfung zulässiger Behältnisse ermittelt werden. Jeder nachträglich festgestellte kritische Mangel muss untersucht werden, da dies ein Hinweis auf ein mögliches Versagen des ursprünglichen Inspektionsverfahrens ist.
- Chargen, die im Vergleich zu der für den Prozess üblichen Zahl von Mängeln (auf der Grundlage von Routine- und Trenddaten) ungewöhnlich viele Mängel aufweisen, müssen untersucht werden.
- VII.3.12. Bei manuellen Inspektionen muss für geeignete und kontrollierte Bedingungen hinsichtlich Beleuchtung und Hintergrund gesorgt werden. Die Häufigkeit der Inspektion muss angemessen kontrolliert und qualifiziert werden. Das Inspektionspersonal muss mindestens einmal jährlich eine Qualifizierung für die Sichtprüfung durchlaufen (unter Verwendung von Sehhilfen, sofern diese normalerweise getragen werden). Die Qualifizierung muss anhand geeigneter Proben aus der Mängelbibliothek des Herstellers unter Berücksichtigung von Worst-Case-Szenarien (z. B. Inspektionszeit, Geschwindigkeit der Fertigungslinie, wenn das Produkt über ein Fördersystem zum Bedienungspersonal transportiert wird, Größe der Behältnisse oder Ermüdung) durchgeführt werden und muss auch Sehtests umfassen. Die Arbeitsbedingungen müssen so beschaffen sein, dass Ablenkungen vermieden werden, und um die Ermüdung des Bedienungspersonals möglichst zu verhindern, müssen häufig Pausen von angemessener Dauer eingelegt werden.
- VII.3.13. Werden automatisierte Inspektionsmethoden angewendet, muss der Prozess validiert werden, um bekannte Mängel (die die Produktqualität oder -sicherheit beeinträchtigen können) zu erkennen. Die automatisierten Methoden müssen mindestens so leistungsfähig wie manuelle Inspektionsmethoden sein. Die Leistungsfähigkeit der Ausrüstung muss vor dem Start und in regelmäßigen Abständen über die gesamte Charge hinweg anhand repräsentativer Mängel überprüft werden.
- VII.3.14. Die Ergebnisse der Inspektion müssen aufgezeichnet und die Art und Anzahl der Mängel erfasst werden. Die Zurückweisungsquoten für die verschiedenen Mängelarten müssen ebenfalls nach statistischen Grundsätzen erfasst werden. Bei negativen Trends müssen die Auswirkungen auf die auf dem Markt befindlichen Chargen bewertet werden.
- VII.4. **Sterilisation**
- VII.4.1. *Allgemeine Anforderungen*
- VII.4.1.1. Fertigprodukte müssen nach Möglichkeit nach einem validierten und kontrollierten Sterilisationsprozess endsterilisiert werden, da dies eine größere Sterilitätssicherheit bietet als ein validierter und kontrollierter steriler Filtrationsprozess und/oder eine aseptische Verarbeitung. Ist eine Endsterilisation eines Produkts nicht möglich, muss eine terminale Hitzebehandlung nach der aseptischen Verarbeitung⁽¹⁹⁾ in Verbindung mit einem aseptischen Prozess in Betracht gezogen werden, um eine verbesserte Sterilitätssicherheit zu gewährleisten.

⁽¹⁹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „terminale Hitzebehandlung nach der aseptischen Verarbeitung“ einen terminalen Prozess mit feuchter Hitze, der nach der aseptischen Verarbeitung durchgeführt wird und nachweislich ein Sterilitätssicherheitsniveau von $\leq 10^{-6}$ gewährleistet, bei dem jedoch die Anforderungen an die Dampfsterilisation (z. B. $F_0 \geq 8$ min) nicht erfüllt sind. Dies kann auch zur Abtötung von Viren beitragen, die durch Filtration nicht entfernt werden können.

- VII.4.1.2. Die Auswahl, Auslegung und Anordnung der für die Sterilisation verwendeten Ausrüstung und des Zyklus/Programms müssen auf wissenschaftlichen Grundsätzen und Daten beruhen, die die Wiederholbarkeit und Zuverlässigkeit des Sterilisationsprozesses belegen. Alle Parameter müssen festgelegt, und kritische Parameter müssen kontrolliert, überwacht und aufgezeichnet werden.
- VII.4.1.3. Alle Sterilisationsprozesse müssen validiert werden. Bei Validierungsstudien müssen die Zusammensetzung des Produkts, die Lagerbedingungen und die maximale Zeitspanne zwischen dem Beginn der Zubereitung eines zu sterilisierenden Produkts oder Materials und seiner Sterilisation berücksichtigt werden. Vor der Durchführung eines Sterilisationsprozesses muss dessen Eignung für das Produkt und die Ausrüstung sowie seine Wirksamkeit mit Blick auf die durchgängige Erreichung der gewünschten Sterilisationsbedingungen in allen Teilen jeder Art von zu behandelnder Beladung durch physikalische Messungen und gegebenenfalls durch biologische Indikatoren⁽²⁰⁾ validiert werden. Für eine wirksame Sterilisation muss der Prozess so ausgelegt werden, dass das gesamte Produkt sowie die Oberflächen der Ausrüstung und der Bestandteile der erforderlichen Behandlung unterzogen werden.
- VII.4.1.4. Besondere Aufmerksamkeit ist dann geboten, wenn die angewandte Produktsterilisationsmethode nicht in der aktuellen Ausgabe des Arzneibuchs beschrieben ist oder wenn sie für ein Produkt verwendet wird, bei dem es sich nicht um eine einfache wässrige Lösung handelt. Die Methode der Wahl muss nach Möglichkeit Hitzesterilisation sein.
- VII.4.1.5. Für alle Sterilisationsprozesse müssen validierte Beladungsmuster festgelegt werden, die regelmäßig überprüft werden müssen. Im Rahmen der Gesamtstrategie zur Validierung der Beladung müssen auch die maximale und minimale Beladung berücksichtigt werden.
- VII.4.1.6. Die Validität des Sterilisationsprozesses muss in festgelegten Abständen auf der Grundlage des Risikos überprüft werden. Hitzesterilisationszyklen müssen mindestens einmal jährlich für Beladungsmuster neu validiert werden, die als Worst-Case-Szenarien gelten. Andere Beladungsmuster müssen mit einer angemessenen Häufigkeit validiert werden, die im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle begründet werden muss.
- VII.4.1.7. Für alle Sterilisationsprozesse müssen Routinebetriebsparameter festgelegt und eingehalten werden, z. B. physikalische Parameter und Beladungsmuster.
- VII.4.1.8. Es müssen Mechanismen eingerichtet werden, um Sterilisationszyklen zu erkennen, die nicht den validierten Parametern entsprechen. Jede fehlgeschlagene Sterilisation oder Sterilisation, die vom validierten Prozess abweicht (z. B. längere oder kürzere Phasen wie Heizzyklen), muss untersucht werden.
- VII.4.1.9. Geeignete biologische Indikatoren an entsprechenden Stellen müssen als zusätzliche Methode zur Unterstützung der Validierung des Sterilisationsprozesses in Betracht gezogen werden. Biologische Indikatoren müssen gemäß den Anweisungen des Herstellers gelagert und verwendet werden. Werden biologische Indikatoren zur Unterstützung der Validierung und/oder zur Überwachung eines Sterilisationsprozesses (z. B. mit Ethylenoxid) verwendet, müssen für jeden Sterilisationszyklus Positivkontrollen durchgeführt werden. Bei Verwendung biologischer Indikatoren müssen darüber hinaus strenge Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine Übertragung mikrobieller Kontamination auf den Herstellungs- oder andere Prüfprozesse zu verhindern. Die Ergebnisse biologischer Indikatoren allein können nicht dazu verwendet werden, andere kritische Parameter und Prozessgestaltungselemente außer Kraft zu setzen.
- VII.4.1.10. Die Zuverlässigkeit biologischer Indikatoren ist wichtig. Die Lieferanten müssen daher qualifiziert sein, und die Transport- und Lagerbedingungen müssen kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass die Qualität nicht beeinträchtigt wird. Vor der Verwendung einer neuen Charge/eines neuen Loses biologischer Indikatoren müssen die Population, Reinheit und Identität des Indikatororganismus der Charge/des Loses überprüft werden. Für andere kritische Parameter, z. B. D-Wert⁽²¹⁾, Z-Wert⁽²²⁾, kann in der Regel das vom qualifizierten Lieferanten ausgestellte Chargenzertifikat verwendet werden.

⁽²⁰⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „biologische Indikatoren“ eine Population von Mikroorganismen, die auf ein geeignetes Medium (z. B. Lösung, Behälter oder Verschluss) aufgebracht und in einen Sterilisator, eine Beladung oder einen Raum gegeben werden, um die Wirksamkeit des Sterilisations- oder Desinfektionszyklus eines physikalischen oder chemischen Prozesses zu bestimmen. Der Testmikroorganismus muss anhand seiner Resistenz gegenüber dem jeweiligen Prozess ausgewählt und validiert werden. Der D-Wert, die mikrobiologische Zählung und die Reinheit der eingehenden Charge bestimmen die Qualität des biologischen Indikators.

⁽²¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „D-Wert“ den Wert eines Sterilisationsparameters (Dauer oder absorbierte Dosis), der erforderlich ist, um die Anzahl der lebensfähigen Organismen auf 10 % der ursprünglichen Anzahl zu reduzieren.

⁽²²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Z-Wert“ den Temperaturunterschied, der zu einer Änderung des D-Werts der biologischen Indikatoren um den Faktor 10 führt.

- VII.4.1.11. Produkte, Ausrüstung und Bestandteile, die keinem Sterilisationsprozess unterzogen wurden, müssen durch geeignete Mittel deutlich von denjenigen unterschieden werden, die einem solchen Prozess unterzogen wurden. Ausrüstung wie Körbe oder Tablett, die zum Transport von Produkten verwendet werden, sowie andere Ausrüstungsteile und/oder Bestandteile müssen deutlich mit dem Produktnamen und der Chargennummer sowie einem Hinweis darauf, ob sie sterilisiert wurden oder nicht, gekennzeichnet (oder elektronisch verfolgt) werden. Es können gegebenenfalls Indikatoren wie Autoklavenbänder oder Bestrahlungsindikatoren verwendet werden, um anzuzeigen, ob eine Charge (oder eine Teilcharge, ein Bestandteil, ein Ausrüstungsteil) den Sterilisationsprozess durchlaufen hat. Es ist zu beachten, dass diese Indikatoren lediglich anzeigen, dass der Sterilisationsprozess stattgefunden hat, jedoch keinen Hinweis darauf geben, ob das Produkt steril ist oder das erforderliche Sterilitätssicherheitsniveau erreicht wurde.
- VII.4.1.12. Für jeden Sterilisationsvorgang müssen Sterilisationsaufzeichnungen vorliegen. Jeder Zyklus muss eine eindeutige Kennung aufweisen. Diese Aufzeichnungen müssen überprüft und als Teil des Chargenzertifizierungs-/freigabeverfahrens betrachtet werden.
- VII.4.1.13. Materialien, Ausrüstung und Bestandteile müssen gegebenenfalls nach validierten Methoden sterilisiert werden, die für das jeweilige Material geeignet sind. Nach der Sterilisation muss ein geeigneter Schutz vorgesehen werden, um eine erneute Kontamination zu verhindern.
- Wenn sterilisierte Gegenstände nicht unmittelbar nach der Sterilisation verwendet werden, müssen sie in einer entsprechend versiegelten Verpackung aufbewahrt werden, und es muss eine maximale Aufbewahrungsdauer festgelegt werden. In begründeten Fällen müssen Bestandteile, die mit mehreren sterilen Verpackungsschichten verpackt wurden, nicht in einem Reinraum gelagert werden, wenn die Unversehrtheit und die Beschaffenheit der sterilen Verpackung es ermöglichen, dass die Gegenstände während der Verbringung in die Klasse A durch das Bedienungspersonal problemlos desinfiziert werden können (z. B. durch Verwendung mehrerer steriler Abdeckungen, die bei jedem Transfer von einer niedrigeren in eine höhere Klasse entfernt werden können). Wenn der Schutz durch Einschließen in eine versiegelte Verpackung gewährleistet wird, muss dieser Verpackungsprozess vor der Sterilisation erfolgen.
- VII.4.1.14. Für die Verbringung von sterilisierten Materialien, Ausrüstungsteilen, Bestandteilen und Hilfsmitteln in Bereiche der Klasse A müssen versiegelte Verpackungen unter Anwendung geeigneter validierter Verfahren (z. B. Schleusen oder Durchreichen) verwendet werden, wobei zusätzlich die Außenseite der versiegelten Verpackung desinfiziert werden muss. Auch die Nutzung der Rapid-Transfer-Port-Technologie⁽²³⁾ kommt in Betracht. Es muss nachgewiesen werden, dass die angewandten Methoden das mögliche Risiko einer Kontamination der Bereiche der Klassen A und B wirksam begrenzen; ebenso muss das Desinfektionsverfahren nachweislich jegliche Kontamination auf der Verpackung auf ein annehmbares Maß für den Transfer des Gegenstands in die Bereiche der Klassen B und A wirksam reduzieren.
- VII.4.1.15. Werden Materialien, Ausrüstung, Bestandteile und Hilfsmittel in versiegelten Verpackungen oder Behältnissen sterilisiert, so muss die Verpackung dafür qualifiziert sein, das Risiko einer Partikel-, Mikroben-, Endotoxin-/Pyrogen- oder chemischen Kontamination zu minimieren, und sie muss mit der gewählten Sterilisationsmethode kompatibel sein. Der Prozess der Versiegelung der Verpackungen muss validiert werden. Bei der Validierung müssen die Unversehrtheit des Sterilbarrieresystems, die maximale Haltezeit vor der Sterilisation und die maximale Haltbarkeitsdauer der sterilisierten Gegenstände berücksichtigt werden. Die Unversehrtheit des Sterilbarrieresystems muss für jeden der sterilisierten Gegenstände vor der Verwendung überprüft werden.
- VII.4.1.16. Für Materialien, Ausrüstung, Bestandteile und Hilfsmittel, die keine direkt oder indirekt produktberührenden Teile sind und die für eine aseptische Verarbeitung benötigt werden, aber nicht sterilisiert werden können, muss ein wirksamer und validierter Desinfektions- und Transferprozess eingerichtet werden. Diese Gegenstände müssen nach der Desinfektion geschützt werden, um eine erneute Kontamination zu verhindern. Diese Gegenstände sowie andere Gegenstände, die potenzielle Kontaminationswege darstellen, müssen in das Umgebungsüberwachungsprogramm aufgenommen werden.
- VII.4.2. *Sterilisation durch Hitze*
- VII.4.2.1. Jeder Hitzesterilisationszyklus muss elektronisch oder in Papierform unter Verwendung von Geräten mit geeigneter Genauigkeit und Präzision aufgezeichnet werden. Das verwendete System muss Kontroll- und Überwachungsinstrumente mit Schutzvorkehrungen und/oder Redundanzen umfassen, durch die Zyklen erkannt werden, die den validierten Anforderungen an die Zyklusparameter nicht entsprechen, und die in der Weise wirken, dass solche Zyklen abgebrochen werden oder fehlschlagen. Dies kann z. B. durch den Einsatz von Duplex-/Doppelfühlern geschehen, die an unabhängige Steuerungs- und Überwachungssysteme angeschlossen sind.

⁽²³⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Rapid-Transfer-System/-Port“ ein System, das für die Verbringung von Gegenständen in RABS oder Isolatoren verwendet wird und das Risiko für die kritische Zone minimiert. Ein Beispiel wäre ein Rapid-Transfer-Behälter mit einem Alpha-/Beta-Port.

- VII.4.2.2. Die Lage der zur Steuerung und/oder Aufzeichnung verwendeten Temperaturfühler muss während der Validierung unter Berücksichtigung der Auslegung des Systems und im Hinblick auf eine korrekte Aufzeichnung und Darstellung der Bedingungen für den Routinezyklus bestimmt werden. In Validierungsstudien muss die Eignung der Platzierung der Steuerungs- und Aufzeichnungsfühler des Systems nachgewiesen werden, und sie müssen eine Überprüfung der Funktion und der Lage dieser Fühler mittels eines unabhängigen Überwachungsfühlers umfassen, der sich während der Validierung an derselben Stelle befindet.
- VII.4.2.3. Die gesamte Beladung muss die erforderliche Temperatur erreicht haben, bevor die Messung der Sterilisationszeit beginnt. Bei Sterilisationszyklen, die mittels eines Referenzfühlers in der Beladung gesteuert werden, muss besonders darauf geachtet werden, dass die Temperatur des Beladungsfühlers vor Beginn des Zyklus innerhalb eines bestimmten Temperaturbereichs geregelt wird.
- VII.4.2.4. Nach Abschluss der Hochtemperaturphase eines Hitzesterilisationszyklus müssen Vorkehrungen gegen eine Kontamination einer sterilisierten Beladung während der Kühlung getroffen werden. Kühlflüssigkeiten oder -gase, die mit dem Produkt oder dem sterilisierten Material in Berührung kommen, müssen sterilisiert werden. Zusätzlich geltende Anforderungen für Fälle, in denen eine parametrische Freigabe genehmigt wurde, sind in Anhang IX festgelegt.
- VII.4.3. *Sterilisation mit feuchter Hitze*
- VII.4.3.1. Eine Sterilisation mit feuchter Hitze kann mit Dampf (direkter oder indirekter Kontakt) oder mit anderen Systemen wie solchen mit überhitztem Wasser (Kaskaden- oder Eintauchzyklen) erreicht werden, die für Behältnisse verwendet werden können, die durch andere Zyklusformen beschädigt werden können (z. B. Blow-Fill-Seal-Behältnisse, Kunststoffbeutel).
- VII.4.3.2. Die zu sterilisierenden Gegenstände, ausgenommen Erzeugnisse in verschlossenen Behältnissen, müssen trocken sein und in einem schützenden Barriersystem verpackt sein, bei dem Luft entfernt werden und Dampf eindringen kann und eine erneute Kontamination nach der Sterilisation verhindert wird. Alle beladenen Gegenstände müssen bei der Entnahme aus dem Sterilisator trocken sein. Die Trockenheit der Beladung muss durch Sichtprüfung im Rahmen der Abnahme des Sterilisationsprozesses zu bestätigt werden.
- VII.4.3.3. Bei Verfahren mit porösen Zyklen (hartes Gut) müssen Zeit, Temperatur und Druck überwacht und aufgezeichnet werden. Jeder sterilisierte Gegenstand muss bei der Entnahme aus dem Autoklav auf Beschädigung, Unversehrtheit des Verpackungsmaterials und Feuchtigkeit kontrolliert werden. Jeder Gegenstand, der sich als nicht gebrauchstauglich erweist, muss aus dem Herstellungsbereich entfernt werden, und es muss eine Untersuchung durchgeführt werden.
- VII.4.3.4. Bei Autoklaven, bei denen Vorvakuum-Sterilisationszyklen durchgeführt werden können, muss während der gesamten Sterilisationszeit die Temperatur am Kammerablauf aufgezeichnet werden. Gegebenenfalls können auch Beladungsfühler verwendet werden, jedoch muss das Steuerungssystem mit der Validierung der Beladung in Beziehung bleiben. Wenn Dampfsysteme vorhanden sind, muss die Temperatur während der gesamten Dauer der Sterilisation an geeigneten Kondensatabflussstellen aufgezeichnet werden. Die Validierung poröser Zyklen muss eine Berechnung der Äquilibrationszeit⁽²⁴⁾, der Expositionszeit, der Korrelation zwischen Druck und Temperatur und des Mindest-/Höchsttemperaturbereichs während der Exposition beinhalten. Die Validierung von Flüssigkeitszyklen muss Temperatur, Zeit und/oder F_0 -Wert⁽²⁵⁾ umfassen. Für kritische Prozessparameter müssen feste Grenzwerte gelten (einschließlich angemessener Toleranzen) und sie müssen im Rahmen der Sterilisationsvalidierung und der Akzeptanzkriterien für den Routinezyklus bestätigt werden.
- VII.4.3.5. Dichtheitsprüfungen des Sterilisators müssen regelmäßig (normalerweise wöchentlich) durchgeführt werden, wenn eine Vakuumphase Teil des Zyklus ist und wenn das System – nach der Sterilisation – auf einen niedrigeren Druck als den Umgebungsdruck des Sterilisators gebracht wird.

⁽²⁴⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Äquilibrationszeit“ die Zeit, die zwischen dem Erreichen der Sterilisationstemperatur am Referenz-Messpunkt und dem Erreichen der Sterilisationstemperatur an allen Punkten innerhalb der Beladung liegt.

⁽²⁵⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „ F_0 -Wert“ die Letalität, ausgedrückt als Äquivalenzzeit in Minuten bei der Referenztemperatur, mit der das Verfahren auf das Sterilisiergut einwirkt, unter Bezugnahme auf Mikroorganismen mit dem entsprechenden theoretischen z-Wert.

- VII.4.3.6. Umfasst der Sterilisationsprozess eine Luftspülung (z. B. poröse Autoklav-Beladung, Gefriertrocknungskammern), muss vor und während der Sterilisation eine ausreichende Luftabfuhr gewährleistet sein. Bei Autoklaven muss dies einen Luftabfuhr-Prüfzyklus (in der Regel täglich) oder den Einsatz eines Luftdetektors umfassen. Die zu sterilisierende Beladung muss so ausgelegt sein, dass eine wirksame Luftabfuhr und eine freie Entleerung möglich sind, um die Bildung von Kondensat zu verhindern.
- VII.4.3.7. Verformung und Beschädigung nicht starrer endsterilisierter Behältnisse, wie z. B. Behältnisse, die mittels Blow-Fill-Seal- oder Form-Fill-Seal-Technologie hergestellt werden, müssen durch eine geeignete Zyklusgestaltung und -steuerung verhindert werden (z. B. durch Einstellung korrekter Druck-, Heiz- und Kühlgeschwindigkeiten und Beladungsmuster).
- VII.4.3.8. Werden bereits vorhandene Dampfsysteme zur Sterilisation verwendet (z. B. für feste Rohrleitungen, Gefäße und Gefriertrocknungskammern), muss das System so ausgelegt und validiert sein, dass alle Teile des Systems der vorgeschriebenen Behandlung unterzogen werden. Die Parameter Temperatur, Druck und Zeit des Systems müssen im Routinebetrieb an geeigneten Stellen überwacht werden, um sicherzustellen, dass alle Bereiche wirksam und reproduzierbar sterilisiert werden. Bei der Erst- und Routinevalidierung muss nachgewiesen werden, dass diese Stellen für die sich am langsamsten erwärmenden Stellen repräsentativ sind und mit ihnen korrelieren. Sobald ein System an Ort und Stelle durch Dampf sterilisiert wurde, muss es bis zur Verwendung voll funktionstüchtig bleiben und, sofern dies für die entsprechenden Maßnahmen erforderlich ist, unter Druck gehalten oder andernfalls mit einem sterilisierenden BelüftungsfILTER versehen werden.
- VII.4.3.9. Bei Flüssigkeitsbeladungszyklen, bei denen überhitztes Wasser als Wärmeübertragungsmedium verwendet wird, muss das erhitzte Wasser durchgängig alle erforderlichen Kontaktstellen erreichen. Die Erstqualifizierungsstudien müssen eine Temperaturkartierung der gesamten Beladung umfassen. Die Ausrüstung muss routinemäßig kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Düsen (bei Einleitung von Wasser) nicht verstopft sind und Auslässe frei von Verschmutzungen bleiben.
- VII.4.3.10. Die Validierung der Sterilisation der Flüssigkeitsbeladungen in einem mit überhitztem Wasser arbeitenden Autoklav muss eine Temperaturkartierung der gesamten Beladung sowie Untersuchungen zur Wärmedurchdringung und Reproduzierbarkeit umfassen. Alle Teile der Beladung müssen gleichmäßig erhitzt werden und sie müssen die Solltemperatur für die angegebene Zeit erreichen. Fühler für die Routine-Temperaturüberwachung müssen mit den Worst-Case-Positionen korrelieren, die während des Qualifizierungsprozesses ermittelt wurden.
- VII.4.4. *Sterilisation mit trockener Hitze*
- VII.4.4.1. Bei der Sterilisation mit trockener Hitze werden Produkte oder Gegenstände mittels hoher Luft- bzw. Gastemperaturen sterilisiert. Sie kommt insbesondere bei der thermischen Beseitigung schwer zu eliminierender, thermisch robuster Kontaminanten wie Endotoxinen/Pyrogenen zum Einsatz. Die Kombination von Zeit und Temperatur, der ein Produkt, Bestandteile oder Ausrüstung ausgesetzt werden, muss eine angemessene und reproduzierbare Letalität und/oder Endotoxin-/Pyrogen-Inaktivierung/-Entfernung bewirken, wenn sie routinemäßig innerhalb der festgelegten Grenzwerte angewandt wird. Das Verfahren kann in einem Ofen oder mit einem kontinuierlichen Tunnelverfahren durchgeführt werden, z. B. zur Sterilisation und Entpyrogenisierung von Glasbehältnissen.
- VII.4.4.2. Sterilisations-/Entpyrogenisierungstunnel mit trockener Hitze müssen so konfiguriert sein, dass der Luftstrom die Unversehrtheit und Leistungsfähigkeit der Sterilisationszone der Stufe A schützt, indem geeignete Druckgefälle und Luftströme innerhalb des Tunnels aufrechterhalten werden. Die Luftdruckdifferenzprofile müssen bewertet werden. Die Auswirkungen einer Änderung des Luftstroms müssen bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Erhitzungsprofil aufrechterhalten wird. Die gesamte in den Tunnel eingeleitete Luft muss mindestens einen HEPA-Filter passieren, und es müssen regelmäßige Prüfungen (mindestens zweimal jährlich) durchgeführt werden, um die Funktionstüchtigkeit des Luftfilters nachzuweisen. Darüber hinaus müssen Tunnelteile, die mit sterilisierten Bestandteilen in Berührung kommen, angemessen sterilisiert oder desinfiziert werden.

Kritische Prozessparameter, die bei der Validierung und/oder Routineverarbeitung zu berücksichtigen sind, sind unter anderem:

- Bandgeschwindigkeit oder -verweilzeit in der Sterilisationszone;
- Temperatur – Mindest- und Höchsttemperatur;

- Wärmedurchdringung des Materials/des Gegenstands;
 - Wärmeverteilung/-homogenität;
 - Luftströme, ermittelt durch Luftdruckdifferenzprofile, die mit den Untersuchungen zur Wärmeverteilung und -durchdringung korrelieren.
- VII.4.4.3. Wird als Teil des Entpyrogenisierungsprozesses für sämtliche Bestandteile oder produktberührende Ausrüstung/Materialien ein thermisches Verfahren verwendet, so müssen Validierungsstudien durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass das Verfahren einen geeigneten F_h -Wert ⁽²⁶⁾ ergibt und zu einer Verringerung der Endotoxinkonzentration um mindestens $3 \log_{10}$ führt. In diesem Fall besteht keine zusätzliche Anforderung zum Nachweis der Sterilisation.
- VII.4.4.4. Bei der Validierung müssen mit Endotoxin dotierte Behältnisse verwendet werden und es muss ein vollständiger Abgleich durchgeführt werden. Die Behältnisse müssen für die üblicherweise verarbeiteten Materialien repräsentativ sein (hinsichtlich der Zusammensetzung der Verpackungsmaterialien, der Porosität, der Abmessungen, des Nennvolumens). Die Endotoxin-Quantifizierung und -Rückgewinnungseffizienz müssen ebenfalls nachgewiesen werden.
- VII.4.4.5. Trockenhitze-Öfen werden in der Regel eingesetzt, um Primärverpackungsbestandteile, Ausgangsstoffe oder Wirkstoffe zu sterilisieren oder zu entpyrogenisieren, können aber auch für andere Prozesse verwendet werden. In ihnen muss während des gesamten Sterilisations- und Nachsterilisationsprozesses ein positiver Druck gegenüber Reinraumbereichen einer niedrigeren Reinheitsklasse herrschen, es sei denn, die Unversehrtheit der Verpackung ist gewährleistet. Die gesamte Luft, die in den Ofen gelangt, muss durch einen HEPA-Filter geleitet werden. Zu den kritischen Prozessparametern, die bei der Qualifizierung und/oder Routineverarbeitung zu berücksichtigen sind, gehören unter anderem:
- Temperatur;
 - Expositionsdauer/-zeit;
 - Kammerdruck (zur Aufrechterhaltung des Überdrucks);
 - Luftgeschwindigkeit;
 - Luftqualität im Ofen;
 - Wärmedurchdringung des Materials/des Gegenstands (Stellen mit langsamer Erwärmung);
 - Wärmeverteilung/-homogenität;
 - Beladungsmuster und Anordnung der zu sterilisierenden/entpyrogenisierenden Gegenstände, einschließlich Mindest- und Höchstbeladung.
- VII.4.5. *Strahlensterilisation*
- VII.4.5.1. Die Strahlensterilisation wird hauptsächlich zur Sterilisation wärmeempfindlicher Materialien und Produkte verwendet. Ultraviolette Bestrahlung ist kein zulässiges Sterilisationsverfahren. Die besonderen Anforderungen an die Sterilisation mit ionisierenden Strahlen sind in Anhang VII festgelegt.
- VII.4.5.2. Bei den Validierungsverfahren muss sichergestellt sein, dass Dichteschwankungen des Produkts und der Packungen berücksichtigt werden.
- VII.4.6. *Ethylenoxid-Sterilisation*
- VII.4.6.1. Diese Methode darf nur angewandt werden, wenn keine andere Methode praktikabel ist. Bei der Prozessvalidierung muss nachgewiesen werden, dass keine schädlichen Auswirkungen auf das Produkt bestehen und dass die Bedingungen und die für die Entgasung zur Verfügung stehende Zeit ausreichen, um restliches Ethylenoxidgas und Reaktionsprodukte auf die festgelegten zulässigen Grenzwerte für das betreffende Produkt oder Material zu reduzieren.

⁽²⁶⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „ F_h -Wert“ die Letalität, ausgedrückt als Äquivalenzzeit in Minuten bei der Referenztemperatur, mit der das Verfahren auf das Sterilisiergut einwirkt, unter Bezugnahme auf Mikroorganismen mit dem entsprechenden theoretischen z-Wert.

- VII.4.6.2. Ein direkter Kontakt zwischen dem Gas und mikrobiellen Zellen ist unerlässlich. Daher müssen Vorkehrungen getroffen werden, um das Vorhandensein von Organismen zu vermeiden, die in Material wie Kristallen oder getrocknetem Protein eingeschlossen sein können. Auch die Art, Porosität und Menge des Verpackungsmaterials kann den Prozess erheblich beeinflussen.
- VII.4.6.3. Bevor sie dem Gas ausgesetzt werden, müssen die Materialien in ein Gleichgewicht mit der für den Prozess erforderlichen Feuchtigkeit und Temperatur gebracht werden. Wird Dampf zur Konditionierung der Beladung für die Sterilisation verwendet, so muss er von geeigneter Qualität sein. Die für diesen Vorgang erforderliche Zeit muss gegen die Notwendigkeit abgewogen werden, die Zeitspanne vor der Sterilisierung möglichst kurz zu halten.
- VII.4.6.4. Jeder Sterilisationszyklus muss mit geeigneten biologischen Indikatoren überwacht werden; hierfür muss eine angemessene Anzahl von Testeinheiten verwendet werden, die an definierten Stellen, die sich bei der Validierung als die ungünstigsten Stellen erwiesen haben, über die gesamte Beladung verteilt sind.
- VII.4.6.5. Zu den kritischen Prozessparametern, die bei der Validierung des Sterilisationsprozesses und der Routineüberwachung zu berücksichtigen sind, gehören unter anderem:
- Ethylenoxid-Konzentration;
 - Druck;
 - Menge des verwendeten Ethylenoxidgases;
 - relative Luftfeuchtigkeit;
 - Temperatur;
 - Expositionszeit.
- VII.4.6.6. Nach der Sterilisation muss die Beladung so belüftet werden, dass Ethylenoxidgas und/oder seine Reaktionsprodukte vom verpackten Produkt auf vorher festgelegte Mengen desorbieren können. Die Belüftung kann in einer Sterilisationskammer und/oder in einem separaten Belüftungsraum/einer separaten Belüftungskammer erfolgen. Die Belüftungsphase muss im Rahmen der Validierung des gesamten Ethylenoxid-Sterilisationsprozesses validiert werden.
- VII.4.7. *Filtersterilisation von Produkten, die nicht in ihrem Endbehältnis sterilisiert werden können*
- VII.4.7.1. Lösungen oder Flüssigkeiten, die nicht in ihrem Endbehältnis sterilisiert werden können, müssen durch Filtration mittels eines sterilen Sterilfilters (mit einer Porengröße von höchstens 0,22 µm, die in geeigneter Weise validiert wurde, sodass ein steriles Filtrat erhalten wird) sterilisiert und anschließend aseptisch in ein zuvor sterilisiertes Behältnis abgefüllt werden. Bei der Auswahl des verwendeten Filters muss sichergestellt werden, dass er mit dem Produkt kompatibel ist und der Genehmigung für das Inverkehrbringen entspricht.
- VII.4.7.2. Geeignete Vorfilter zur Reduzierung der mikrobiologischen Grundbelastung und/oder Sterilfilter können an mehreren Stellen des Herstellungsprozesses eingesetzt werden, um eine niedrige und kontrollierte mikrobiologische Grundbelastung der Flüssigkeit vor dem endgültigen Sterilfilter sicherzustellen. Aufgrund der potenziellen zusätzlichen Risiken eines Sterilfiltrationsverfahrens im Vergleich zu anderen Sterilisationsverfahren muss eine zusätzliche Filtration durch einen sterilen Sterilfilter, möglichst nahe an der Abfüllstelle, als Teil einer Gesamtstrategie zur Kontaminationskontrolle in Betracht gezogen werden.
- VII.4.7.3. Die Auswahl der Bestandteile für das Filtersystem und ihre Verbindung und Anordnung innerhalb des Filtersystems, einschließlich Vorfiltern, muss auf der Grundlage der kritischen Qualitätsattribute des Produkts erfolgen und begründet und dokumentiert werden. Das Filtersystem muss die Entstehung von Fasern und Partikeln auf ein Mindestmaß beschränken, keine unzulässigen Mengen an Verunreinigungen verursachen oder dazu beitragen und keine Eigenschaften aufweisen, die die Qualität oder Wirksamkeit des Produkts anderweitig beeinträchtigen. Ebenso müssen die Filtereigenschaften mit der Flüssigkeit kompatibel sein und nicht durch das zu filternde Produkt beeinträchtigt werden. Die Adsorption von Produktbestandteilen und die Extraktion/Auswaschung von Filterbestandteilen müssen bewertet werden.
- VII.4.7.4. Das Filtersystem muss so ausgelegt sein, dass es
- einen Betrieb innerhalb validierter Prozessparameter ermöglicht;
 - die Sterilität des Filtrats aufrechterhält;

- die Anzahl der erforderlichen aseptischen Verbindungen zwischen dem Endsterilfilter und der Endabfüllung des Produkts minimiert;
 - erforderlichenfalls die Durchführung von Reinigungsverfahren ermöglicht;
 - erforderlichenfalls die Durchführung von Sterilisationsverfahren, einschließlich der Sterilisation an Ort und Stelle, ermöglicht;
 - erforderlichenfalls sowohl vor als auch nach der Filterung eine Unversehrtheitsprüfung des 0,22-µm-Endsterilfilters an Ort und Stelle ermöglicht, vorzugsweise als geschlossenes System. Vorzugsweise müssen Methoden zur Prüfung der Unversehrtheit an Ort und Stelle angewendet werden, um negative Auswirkungen auf die Qualität des Produkts zu vermeiden.
- VII.4.7.5. Die Sterilfiltration von Flüssigkeiten muss gemäß den einschlägigen Anforderungen des Arzneibuchs validiert werden. Die Validierung kann nach verschiedenen Stärken oder Variationen eines Produkts gruppiert erfolgen, muss aber unter den ungünstigsten Bedingungen durchgeführt werden. Die Gruppierung muss begründet und dokumentiert werden.
- VII.4.7.6. Bei der Filtervalidierung muss nach Möglichkeit das zu filternde Produkt für die Prüfung der Bakterienrückhaltung ⁽²⁷⁾ des Sterilfilters verwendet werden. Eignet sich das zu filternde Produkt nicht für die Prüfung der Bakterienrückhaltung, so muss die Wahl eines geeigneten Ersatzprodukts für die Prüfung begründet werden. Die Wahl des für die Prüfung der Bakterienrückhaltung verwendeten Testorganismus muss ebenfalls begründet werden.
- VII.4.7.7. Zu den Filterparametern, die bei der Validierung zu berücksichtigen und festzulegen sind, gehören unter anderem:
- a) die für die Prüfung der Unversehrtheit des Filters verwendete Netzflüssigkeit:
 - Sie muss nach Maßgabe der Empfehlung des Filterherstellers oder der zu filtrierenden Flüssigkeit gewählt werden. Es muss eine geeignete Spezifikation für die Unversehrtheitsprüfung festgelegt werden.
 - Wird das System an Ort und Stelle mit einer anderen Flüssigkeit als dem Produkt gespült oder auf Unversehrtheit geprüft, so müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, um nachteilige Auswirkungen auf die Produktqualität zu vermeiden.
 - b) Die Bedingungen während des Filtrationsverfahrens, wie z. B.:
 - Vorfiltrationszeit und Wirkung auf die mikrobiologische Grundbelastung;
 - Filterkonditionierung, erforderlichenfalls mit Flüssigkeit;
 - maximale Filterzeit/Gesamtzeit, die der Filter mit der Flüssigkeit in Kontakt ist;
 - Höchstbetriebsdruck;
 - Durchflussrate;
 - maximales Filtrationsvolumen;
 - Temperatur;
 - Zeit, die benötigt wird, um ein bekanntes Volumen an Bulklösung zu filtern, und Druckdifferenz, die am Filter anzuwenden ist.

⁽²⁷⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Prüfung der Bakterienrückhaltung“ einen Test, der durchgeführt wird, um zu bestätigen, dass ein Filter Bakterien aus einem Gas oder einer Flüssigkeit entfernen kann. Der Test wird in der Regel mit einem Standardorganismus wie *Brevundimonas diminuta* mit einer Mindestkonzentration von 10⁷ koloniebildenden Einheiten/cm² durchgeführt.

- VII.4.7.8. Es müssen routinemäßige Prozesskontrollen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die validierten Filterparameter eingehalten werden. Die Ergebnisse kritischer Prozessparameter müssen in das Chargenprotokoll aufgenommen werden, z. B. — aber nicht beschränkt auf — die erforderliche Mindestdauer, um ein bekanntes Volumen an Bulklösung zu filtern, und die Druckdifferenz am Filter. Jede wesentliche Abweichung von kritischen Parametern während der Herstellung muss dokumentiert und untersucht werden.
- VII.4.7.9. Die Funktionstüchtigkeit der sterilisierten Filtergruppe muss vor der Verwendung durch eine Unversehrtheitsprüfung (Pre-use Post Sterilisation Integrity Test, PUPSIT) dahin gehend überprüft werden, ob bei der Filtervorbereitung vor der Verwendung Schäden entstanden sind oder die Unversehrtheit beeinträchtigt wurde. Es wird jedoch eingeräumt, dass PUPSIT nach der Sterilisation aufgrund von Verfahrenszwängen (z. B. Filtration sehr kleiner Lösungsmengen) nicht immer möglich ist. In diesen Fällen kann ein alternativer Ansatz gewählt werden, sofern eine gründliche Risikobewertung durchgeführt wurde und die Konformität durch geeignete Kontrollen erreicht wird, um das Risiko eines nicht voll funktionstüchtigen Filtrierungssystems zu mindern.

Zu den bei einer solchen Risikobewertung zu berücksichtigenden Punkten gehören unter anderem:

- gründliche Kenntnis und Beherrschung des Filtersterilisationsprozesses, um sicherzustellen, dass die Gefahr einer Beschädigung des Filters so gering wie möglich gehalten wird;
- gründliche Kenntnis und Kontrolle der Lieferkette, einschließlich Vertragssterilisationsanlagen, festgelegter Transportbedingungen und Verpackung des sterilisierten Filters (um eine Beschädigung des Filters während des Transports und der Lagerung zu verhindern);
- gründliche Prozesskenntnisse, etwa in Bezug auf die spezifische Produktart, einschließlich der Partikelbelastung, und darauf, ob das Risiko einer Auswirkung auf die Filterunversehrtheitswerte besteht (z. B. die Möglichkeit, dass Werte der Unversehrtheitsprüfung verändert werden und somit die Erkennung eines nicht voll funktionstüchtigen Filters während einer Unversehrtheitsprüfung nach der Verwendung verhindert wird), und die Einführung von Vorfiltrations- oder Verarbeitungsschritten vor dem Endsterilfilter, mit denen eine Partikelbelastung vor der Sterilfiltration beseitigt würde.

Darüber hinaus muss ein Sterilfilter, der zur Sterilisierung einer Flüssigkeit verwendet wird, nach der Verwendung einer zerstörungsfreien Unversehrtheitsprüfung unterzogen werden, bevor der Filter aus seinem Gehäuse entfernt wird. Die Unversehrtheitsprüfung muss validiert werden, und die Prüfergebnisse müssen mit der während der Validierung ermittelten Bakterienrückhaltungsfähigkeit des Filters korrelieren. Beispiele für angewandte Prüfungen sind Blaspunkt-, Diffusionsstrom-, Wassereindring- oder Druckhalteprüfung.

- VII.4.7.10. Die Unversehrtheit kritischer Sterilgas- und Luftabzugsfilter (von denen unmittelbar die Sterilität des Produkts abhängt) muss nach der Verwendung überprüft werden, wobei der Filter in der Filterbaugruppe bzw. dem Filtergehäuse angebracht bleiben muss.
- VII.4.7.11. Die Unversehrtheit nicht kritischer Luft- oder Gasabzugsfilter muss in angemessenen Zeitabständen bestätigt und aufgezeichnet werden. Wenn Gasfilter dauerhaft eingebaut bleiben, muss die Unversehrtheitsprüfung bei der Installation und vor dem Austausch durchgeführt werden. Die maximale Verwendungsdauer muss auf der Grundlage des Risikos festgelegt und überwacht werden (z. B. unter Berücksichtigung der Höchstzahl der Verwendungen und gegebenenfalls der zulässigen Wärmebehandlungs-/Sterilisationszyklen).
- VII.4.7.12. Bei der Gasfiltration muss eine unbeabsichtigte Befeuchtung oder Benetzung des Filters oder der Filteranlage vermieden werden.
- VII.4.7.13. Wurde das sterilisierende Filtrationsverfahren als System validiert, das aus mehreren Filtern besteht, um die Sterilität einer bestimmten Flüssigkeit zu erreichen, gilt das Filtersystem als eine einzige Sterilisationseinheit, und alle Filter innerhalb des Systems müssen nach der Verwendung die Unversehrtheitsprüfung zufriedenstellend bestehen.
- VII.4.7.14. In einem redundanten Filtrationssystem (bei dem ein zweiter redundanter Sterilfilter als Backup vorhanden ist, das geprüfte Sterilisationsverfahren jedoch nur einen Filter erfordert) muss nach der Verwendung eine Unversehrtheitsprüfung des primären Sterilfilters durchgeführt werden; wenn dessen Unversehrtheit bestätigt wird, ist keine Unversehrtheitsprüfung des redundanten (Backup-)Filters nach der Verwendung erforderlich. Wird dagegen die Unversehrtheitsprüfung nach der Verwendung des Primärfilters nicht bestanden, müssen eine Unversehrtheitsprüfung des sekundären (redundanten) Filters sowie eine Untersuchung und Risikobewertung durchgeführt werden, um den Grund für die nicht bestandene Primärfilterprüfung zu ermitteln.

- VII.4.7.15. Aus dem Bulkprodukt und unmittelbar vor der endgültigen Sterilfiltration müssen Biobelastungsproben entnommen werden. Bei Verwendung redundanter Filter müssen die Proben vor dem ersten Filter entnommen werden. Die Probenahmeverfahren müssen so gestaltet sein, dass keine Kontamination entsteht.
- VII.4.7.16. Flüssigsterilfilter müssen nach der Verarbeitung einer einzelnen Charge entsorgt werden, und derselbe Filter darf nicht länger als einen Arbeitstag ununterbrochen verwendet werden, es sei denn, eine solche Verwendung wurde validiert.
- VII.4.7.17. Wurde die Kampagnenherstellung eines Produkts im Rahmen der Kontaminationskontrollstrategie angemessen begründet und validiert, so muss der Hersteller
- a) die Risiken im Zusammenhang mit der Dauer der Filterverwendung für die Sterilfiltration einer gegebenen Flüssigkeit bewerten und dokumentieren;
 - b) wirksame Validierungs- und Qualifizierungsstudien durchführen und dokumentieren, um nachzuweisen, dass die Dauer der Filterverwendung für ein bestimmtes Sterilfiltrationsverfahren und für eine bestimmte Flüssigkeit die Leistung des Endsterilfilters oder die Filtratqualität nicht beeinträchtigt;
 - c) die maximale validierte Nutzungsdauer für den Filter dokumentieren und Kontrollen durchführen, um sicherzustellen, dass Filter nicht über die validierte Höchstdauer hinaus verwendet werden. Über diese Kontrollen müssen Aufzeichnungen geführt werden;
 - d) Kontrollen durchführen, um sicherzustellen, dass Filter, die mit Rückständen von Flüssigkeiten oder Reinigungsmitteln verunreinigt sind oder anderweitig als fehlerhaft anzusehen sind, nicht mehr verwendet werden.
- VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Form-Fill-Seal-Maschinen, die für endsterilisierte Produkte verwendet werden, müssen den Umgebungsanforderungen in Abschnitt VII.1.3 dieses Anhangs entsprechen, während Form-Fill-Seal-Maschinen, die in der aseptischen Herstellung verwendet werden, den Umgebungsanforderungen in Tabelle 4 dieses Anhangs entsprechen müssen.
- VII.5.2. Eine Kontamination der beim Form-Fill-Seal-Prozess verwendeten Verpackungsfolien muss durch geeignete Kontrollen der Bestandteile, der Ware und der Handhabung so gering wie möglich gehalten werden. Da es sich bei Verpackungsfolien um kritische Produkte handelt, müssen Verfahren eingeführt werden, die sicherstellen, dass die gelieferten Folien den festgelegten Spezifikationen entsprechen und von angemessener Qualität sind, gegebenenfalls in Bezug auf Aspekte wie Materialstärke und -festigkeit, mikrobielle und Partikelkontamination und Unversehrtheit der aufgedruckten Informationen und des Verpackungsdesigns. Verfahrensweisen bezüglich der Häufigkeit der Probenahme, der mikrobiologischen Grundbelastung und gegebenenfalls des Endotoxin-/Pyrogengehalts der Verpackungsfolien und der zugehörigen Bestandteile müssen im Rahmen einer Kontaminationskontrollstrategie festgelegt werden.
- VII.5.3. Der Betrieb der Anlage, einschließlich des Aufbaus, der Befüllung, des Verschweißens und des Schneidens, muss bewertet werden, damit kritische Prozessparameter ermittelt, validiert, kontrolliert und angemessen überwacht werden können.
- VII.5.4. Alle produktberührenden Gase (z. B. solche, die zum Blähen des Behältnisses oder zur Überlagerung mit Schutzgas verwendet werden) müssen möglichst nahe am Verwendungsort in geeigneter Weise gefiltert werden. Die Qualität der verwendeten Gase und die Wirksamkeit der Gasfiltersysteme müssen ebenfalls regelmäßig gemäß Abschnitt V.4 dieses Anhangs überprüft werden.
- VII.5.5. Die Kontrollen, die bei der Qualifizierung von Form-Fill-Seal-Prozessen anzugeben sind, welche Teil der Kontaminationskontrollstrategie sein müssen, umfassen unter anderem:
- Festlegung der Grenzen der kritischen Zone;
 - Umgebungskontrolle und -überwachung sowohl der Maschine als auch des Umfelds, in dem sie steht;

⁽²⁸⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Form-Fill-Seal“ ein automatisiertes Befüllverfahren, das in der Regel für endsterilisierte Produkte verwendet wird und bei dem das primäre Behältnis aus einer Endlos-Verpackungsfolienrolle gebildet und gleichzeitig das gebildete Behältnis mit dem Produkt gefüllt und die gefüllten Behältnisse in einem kontinuierlichen Verfahren versiegelt werden. Bei Form-Fill-Seal-Verfahren kann ein einbahniges System (bei dem eine einzelne flache Folienrolle um sich selbst geschlungen wird, um einen Hohlraum zu bilden) oder ein zweibahniges System (bei dem zwei flache Folienrollen zusammengeführt werden, um einen Hohlraum zu bilden) zum Einsatz kommen, häufig mithilfe von Vakuumformen oder Druckgasen. Der so gebildete Hohlraum wird befüllt, versiegelt und in Abschnitte geschnitten. Die Folien bestehen in der Regel aus einem Polymermaterial, einer polymeren beschichteten Folie oder einem anderen geeigneten Material.

- Anforderungen bezüglich der Arbeitskleidung des Personals;
 - Prüfung auf Unversehrtheit der Abfülllinien und Filtersysteme (soweit zutreffend);
 - Dauer der Charge oder Befüllungskampagne;
 - Kontrolle der Verpackungsfolien, einschließlich etwaiger Anforderungen an die Dekontaminierung oder Sterilisation von Folien;
 - an Ort und Stelle stattfindende Reinigung und Sterilisation der Anlage, sofern erforderlich;
 - Maschinenbetrieb, Einstellungen und Alarmsteuerung (soweit zutreffend).
- VII.5.6. Kritische Prozessparameter für Form-Fill-Seal-Anlagen müssen während der Qualifizierung der Anlage festgelegt werden und umfassen unter anderem:
- Einstellungen für einheitliches Dimensionieren und Zuschneiden der Verpackung gemäß validierten Parametern;
 - Einstellung, Aufrechterhaltung und Überwachung der validierten Formungstemperaturen (einschließlich Vorwärmung und Abkühlung), -zeiten und -drucke, soweit erforderlich;
 - Einstellung, Aufrechterhaltung und Überwachung der validierten Versiegelungstemperaturen, der Gleichmäßigkeit der Versiegelungstemperatur über die gesamte Versiegelung sowie der Versiegelungszeiten und -drucke, soweit erforderlich;
 - Umgebungs- und Produkttemperatur;
 - chargenspezifische Prüfung der Festigkeit und Homogenität der Verpackung;
 - Einstellungen für korrekte Füllmengen, Geschwindigkeiten und Gleichmäßigkeit;
 - Einstellungen für eventuelle zusätzliche Aufdrucke (Chargencodierung) oder Prägung, um sicherzustellen, dass die Unversehrtheit der Einheit nicht beeinträchtigt wird;
 - Methoden und Parameter für die Unversehrtheitsprüfung von gefüllten Behältnissen.
- VII.5.7. Während der Produktion müssen geeignete Verfahren für die Überprüfung, Überwachung und Aufzeichnung der kritischen Form-Fill-Seal-Prozessparameter und des Betriebs der Anlage durchgeführt werden.
- VII.5.8. In den Betriebsverfahren muss beschrieben werden, wie Probleme beim Formen und Versiegeln erkannt und behoben werden. Die Zurückweisung von Produkten und Versiegelungsprobleme müssen aufgezeichnet und untersucht werden.
- VII.5.9. Auf der Grundlage der Risiken müssen geeignete Wartungsverfahren festgelegt werden, die auch Wartungs- und Inspektionspläne für Werkzeuge umfassen, die für die Wirksamkeit der Versiegelung der Einheit entscheidend sind. Festgestellte Probleme, die auf eine eventuelle mangelnde Produktqualität hindeuten, müssen dokumentiert und untersucht werden.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Blow-Fill-Seal-Anlagen, die zur Herstellung von endsterilisierten Produkten verwendet werden, müssen mindestens in einer Umgebung der Klasse D installiert werden. Die Bedingungen an der Befüllstelle müssen den Umgebungsanforderungen in Abschnitt VII.1.3 dieses Anhangs entsprechen.

⁽²⁹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Blow-Fill-Seal“ eine Technologie, bei der Behältnisse aus einem thermoplastischen Granulat geformt, mit einem Produkt gefüllt und anschließend in einem kontinuierlichen, integrierten und automatischen Verfahren versiegelt werden. Die beiden häufigsten Typen von Blow-Fill-Seal-Maschinen sind Shuttle-Typ- (mit Vorformling-Schnitt) und Rotations-Typ-Maschinen (geschlossener Vorformling).

- VII.6.2. Wenn Blow-Fill-Seal-Anlagen für die aseptische Verarbeitung verwendet werden, gelten folgende Anforderungen:
- a) Bei Shuttle-Anlagen, die für die aseptische Befüllung verwendet werden, ist der Vorformling⁽³⁰⁾ zur Umgebung hin offen. Daher müssen die Bereiche, in denen die Extrusion des Vorformlings, das Blasformen und das Versiegeln stattfinden, in den kritischen Zonen den Bedingungen der Klasse A entsprechen. Darüber hinaus muss die Befüllumgebung so ausgelegt und in einem solchen Zustand gehalten werden, dass sie die Bedingungen der Klasse A bezüglich der Grenzwerte für lebensfähige Partikel und Gesamtpartikel sowohl im Ruhezustand als auch während des Betriebs erfüllt.
 - b) Bei Rotationsgeräten, die für die aseptische Befüllung verwendet werden, wird der Vorformling in der Regel nach seiner Formung gegenüber der Umgebung geschlossen, weshalb die Befüllumgebung innerhalb des Vorformlings so ausgelegt und in einem solchen Zustand gehalten werden muss, dass sie die Bedingungen der Klasse A bezüglich der Grenzwerte für lebensfähige Partikel und Gesamtpartikel sowohl im Ruhezustand als auch während des Betriebs erfüllt.
 - c) Die Anlage muss mindestens in einer Umgebung der Klasse C installiert werden, sofern Kleidung der Klasse A/B verwendet wird. Die mikrobiologische Überwachung (einschließlich der Festlegung von Grenzwerten und der Häufigkeit) von Bedienpersonal, das in einem Bereich der Klasse C Arbeitskleidung der Klasse A/B trägt, muss nach den Grundsätzen des Risikomanagements durchgeführt werden.
- VII.6.3. Aufgrund der Entstehung von Partikeln bei der Polymerextrusion und beim Schneiden während des Betriebs und der begrenzten Größe der kritischen Füllbereiche von Blow-Fill-Seal-Anlagen ist eine Überwachung der Gesamtpartikel für die Anlage im Betrieb nicht erforderlich. Es müssen jedoch Daten für den Nachweis verfügbar sein, dass durch die Auslegung der Anlage sichergestellt wird, dass kritische Zonen der Füllprozessumgebung im Betrieb die Bedingungen der Klasse A erfüllen.
- VII.6.4. Eine Umgebungsüberwachung auf lebensfähige Partikel bei Blow-Fill-Seal-Prozessen muss risikobasiert und in Übereinstimmung mit Abschnitt VIII dieses Anhangs erfolgen. Während des Betriebs muss eine Überwachung auf lebensfähige Partikel über die gesamte Dauer der kritischen Verarbeitung, einschließlich der Montage der Geräte, durchgeführt werden, mit Ausnahme von Rotationsgeräten, bei denen eine Überwachung des kritischen Füllbereichs nicht möglich ist.
- VII.6.5. Beim Umgebungs kontroll- und -überwachungsprogramm müssen die beweglichen Teile und komplexen Luftstrompfade, die sich beim Blow-Fill-Seal-Prozess bilden, sowie die Auswirkungen der beim Prozess entstehenden starken Erwärmung berücksichtigt werden (z. B. mittels Luftstrom-Visualisierungsstudien und/oder anderer gleichwertiger Studien). Bei Umgebungsüberwachungsprogrammen müssen außerdem Faktoren wie Luftfilterkonfiguration, Luftfilterunversehrtheit, Unversehrtheit der Kühlsysteme und Auslegung und Qualifizierung der Anlage berücksichtigt werden.
- VII.6.6. Luft und andere Gase, die während der Extrusion, der Formung oder der Versiegelung des geformten Behältnisses mit kritischen Oberflächen des Behältnisses in Berührung kommen, müssen in geeigneter Weise gefiltert werden. Die Qualität des verwendeten Gases und die Wirksamkeit der Gasfiltrationssysteme müssen in regelmäßigen Abständen gemäß Abschnitt V.4 dieses Anhangs überprüft werden.
- VII.6.7. Partikel- und mikrobielle Kontaminationen des Polymergranulats müssen durch geeignete Gestaltung, Kontrolle und Wartung der Systeme zur Lagerung, Probenahme und Verteilung des Polymergranulats verhindert werden.
- VII.6.8. Im Rahmen einer Validierung muss bestätigt werden, dass das Extrudersystem eine angemessene Sterilität für das geformte Behältnis gewährleisten kann. Die Häufigkeit der Probenahme, die mikrobiologische Grundbelastung und gegebenenfalls der Endotoxin-/Pyrogengehalt des Rohpolymers müssen festgelegt und kontrolliert werden.
- VII.6.9. Eingriffe, die eine Unterbrechung des Befüllens und/oder der Extrusion, des Formens und des Verschließens sowie gegebenenfalls eine erneute Sterilisation der Befüllmaschine erfordern, müssen im Abfüllverfahren klar definiert und beschrieben und gegebenenfalls in die Simulation des aseptischen Prozesses aufgenommen werden.

⁽³⁰⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet „Vorformling“ den von der Blow-Fill-Seal-Maschine extrudierten Polymerschlauch, aus dem Behältnisse geformt werden.

- VII.6.10. Die bei der Qualifizierung von Blow-Fill-Seal-Anlagen bestimmten Kontrollen müssen mit der Strategie des Standorts zur Kontaminationskontrolle im Einklang stehen. Zu den zu berücksichtigenden Aspekten gehören unter anderem:
- Festlegung der Grenzen der kritischen Zone;
 - Umgebungskontrolle und -überwachung sowohl der Maschine als auch des Umfelds, in dem sie steht;
 - Anforderungen bezüglich der Arbeitskleidung des Personals;
 - Prüfung auf Unversehrtheit der Abfülllinien und Filtersysteme (soweit zutreffend);
 - Dauer der Charge oder Befüllungskampagne;
 - Kontrolle des Polymergranulats, einschließlich Verteilungssystemen und kritischer Extrusionstemperaturen;
 - an Ort und Stelle stattfindende Reinigung und Sterilisation der Anlage, sofern erforderlich;
 - Maschinenbetrieb, Einstellungen und Alarmsteuerung (soweit zutreffend).
- VII.6.11. Kritische Prozessparameter für Blow-Fill-Seal-Anlagen müssen während der Qualifizierung der Ausrüstung bestimmt werden und umfassen unter anderem:
- an Ort und Stelle stattfindende Reinigung und Sterilisation von Produktpipelines und Füllnadeln (Dorne);
 - Einstellung, Aufrechterhaltung und Überwachung der Extrusionsparameter, einschließlich der Temperatur, der Geschwindigkeit und der Einstellungen der Extruderdüse für die Stärke des Vorformlings;
 - Einstellung, Aufrechterhaltung und Überwachung der Formentemperaturen, einschließlich der Abkühlgeschwindigkeit, sofern dies für die Produktstabilität erforderlich ist;
 - Aufbereitung und Sterilisation von Hilfsbestandteilen, die dem geformten Produkt hinzugefügt werden, z. B. Flaschenverschlüsse;
 - Umgebungskontrolle, Reinigung, Sterilisation und Überwachung der kritischen Extrusions-, Transfer- und Befüllbereiche, soweit relevant;
 - chargenspezifische Prüfung der Wanddicke der Verpackung an kritischen Punkten des Behältnisses;
 - Einstellungen für korrekte Füllmengen, Geschwindigkeiten und Gleichmäßigkeit;
 - Einstellungen für eventuelle zusätzliche Aufdrucke (Chargencodierung) oder Prägung, um sicherzustellen, dass die Unversehrtheit und Qualität des Produkts nicht beeinträchtigt werden;
 - Methoden und Parameter für die Unversehrtheitsprüfung von 100 % aller gefüllten Behältnisse;
 - Einstellungen für Schneidegeräte oder Stanzen zum Entfernen von Kunststoffabfällen um gefüllte Produkte herum (Entgraten).
- VII.6.12. Während der Produktion müssen geeignete Verfahren für die Überprüfung, Überwachung und Aufzeichnung der kritischen Blow-Fill-Seal-Prozessparameter und des Betriebs der Anlage durchgeführt werden.
- VII.6.13. In den Betriebsverfahren muss beschrieben werden, wie Probleme beim Blasen, Formen und Versiegeln erkannt und behoben werden. Die Zurückweisung von Produkten und Versiegelungsprobleme müssen aufgezeichnet und untersucht werden.

- VII.6.14. Werden beim Blow-Fill-Seal-Verfahren Bestandteile zu geformten Behältnissen hinzugefügt (z. B. das Hinzufügen von Verschlüssen zu großvolumigen Infusionsflaschen), so müssen diese Bestandteile in geeigneter Weise dekontaminiert und dem Prozess in einem sauberen, kontrollierten Verfahren hinzugefügt werden. Dabei gilt Folgendes:
- a) Bei aseptischen Prozessen muss die Hinzufügung von Bestandteilen unter Bedingungen der Klasse A erfolgen, um die Sterilität kritischer Oberflächen zu gewährleisten; es müssen vorsterilisierte Bestandteile verwendet werden.
 - b) Bei endsterilisierten Produkten muss im Rahmen der Validierung der Endsterilisationsverfahren die Sterilität aller kritischen Produktwege zwischen dem Bestandteil und dem geformten Behältnis gewährleistet sein, einschließlich der Bereiche, die während der Sterilisation nicht benetzt werden.
 - c) Es müssen Prüfverfahren festgelegt und validiert werden, um die wirksame Versiegelung von Bestandteilen und geformten Behältnissen sicherzustellen.
- VII.6.15. Es müssen geeignete Wartungsverfahren nach Maßgabe des Risikos festgelegt werden, einschließlich Wartungs- und Inspektionsplänen für Teile, die für die Abdichtung, Unversehrtheit und Sterilität des Produkts kritisch sind.
- VII.6.16. Die Formen, die zur Formung von Behältnissen verwendet werden, gelten als kritische Ausrüstung. Daher erfordert jede Änderung von Formen eine Bewertung der Unversehrtheit des Behältnisses des Fertigprodukts; gegebenenfalls muss unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Bewertung eine unterstützende Validierung vorgenommen werden. Festgestellte Probleme, die auf eine eventuelle mangelnde Produktqualität hindeuten, müssen dokumentiert und untersucht werden.
- VII.7. **Gefriertrocknung** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Die Gefriertrocknung ist ein kritischer Prozessschritt, und alle Maßnahmen, die die Sterilität des Produkts oder Materials beeinträchtigen können, müssen als Erweiterungen der aseptischen Verarbeitung angesehen werden. Insbesondere müssen die Gefriertrocknungsanlage und ihre Prozesse so gestaltet werden, dass die Produkt- oder Materialsterilität während der Gefriertrocknung erhalten bleibt, indem eine Kontamination durch Mikroben und Partikeln zwischen dem Einfüllen von Produkten zur Gefriertrocknung und dem Abschluss des Gefriertrocknungsprozesses verhindert wird. Die Kontrollmaßnahmen müssen Teil der Kontaminationskontrollstrategie sein.
- VII.7.2. Die Sterilisation des Gefriertrockners und der zugehörigen Ausrüstung (z. B. Schalen, Fläschchenhalteringe) muss validiert werden, und die Haltezeit zwischen dem Sterilisationszyklus und der Verwendung muss während der Simulation des aseptischen Prozesses angemessen geprüft werden. Der Gefriertrockner muss regelmäßig entsprechend der Systemauslegung sterilisiert werden. Darüber hinaus muss nach einer Wartung oder Reinigung eine erneute Sterilisation durchgeführt werden. Sterilisierte Gefriertrockner und ihre zugehörige Ausrüstung müssen nach der Sterilisation vor Kontamination geschützt werden.
- VII.7.3. Gefriertrockner und alle damit verbundenen Produkttransfer- und Belade-/Entladebereiche müssen so ausgelegt sein, dass möglichst wenige Eingriffe durch Bedienungspersonal erforderlich sind. Die Häufigkeit der Gefriertrocknersterilisation muss nach Maßgabe der Auslegung und der Risiken im Zusammenhang mit der Systemkontamination während der Verwendung bestimmt werden. Gefriertrockner, die ohne trennende Barriertechnologie manuell be- oder entladen werden, müssen vor jeder Beladung sterilisiert werden. Bei Gefriertrocknern, die mit automatisierten Systemen beladen und entladen oder durch geschlossene Barriersysteme geschützt sind, muss die Sterilisationshäufigkeit im Rahmen der Kontaminationskontrollstrategie begründet und dokumentiert werden.
- VII.7.4. Die Unversehrtheit des Gefriertrockners muss nach der Sterilisation und während der Gefriertrocknung aufrechterhalten werden. Der Filter, der zur Aufrechterhaltung der Unversehrtheit des Gefriertrockners verwendet wird, muss vor jeder Verwendung des Systems sterilisiert werden, und die Ergebnisse der Unversehrtheitsprüfung müssen Bestandteil der Chargenzertifizierung/-freigabe sein. Darüber hinaus muss die Häufigkeit der Vakuum-/Dichtheitsprüfung der Kammer dokumentiert werden, und der maximal zulässige Eintritt von Luft in den Gefriertrockner muss angegeben und zu Beginn jedes Zyklus überprüft werden.

⁽³¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet „Gefriertrocknung“ ein physikalisch-chemisches Trocknungsverfahren, bei dem Lösungsmittel durch Sublimation sowohl aus wässrigen als auch aus nichtwässrigen Systemen entfernt werden, um in erster Linie Produkt- oder Materialstabilität zu erreichen. Gefriertrocknung ist gleichbedeutend mit Lyophilisierung.

- VII.7.5. Gefriertrocknungsschalen müssen regelmäßig auf Verformung oder Beschädigung überprüft werden.
- VII.7.6. Bei der Konzeption der Beladung (und der Entladung, wenn das gefriergetrocknete Material noch unverschlossen und freiliegend ist) müssen unter anderem folgende Punkte beachtet werden:
- Das Beladungsmuster innerhalb des Gefriertrockners muss angegeben und dokumentiert werden.
 - Die Verbringung von teilweise verschlossenen Behältnissen zu einem Gefriertrockner muss jederzeit unter Bedingungen der Klasse A erfolgen und so gehandhabt werden, dass ein direktes Eingreifen des Bedienungspersonals möglichst nicht erforderlich ist. Es müssen Technologien wie Fördersysteme oder tragbare Transfersysteme (z. B. Reinlufttransportwagen, tragbare Arbeitsbereiche mit unidirektionalem Luftstrom) eingesetzt werden, um sicherzustellen, dass die Reinheit des Systems, das für den Transfer teilweise verschlossener Behältnisse verwendet wird, aufrechterhalten wird. Alternativ können, sofern dies durch eine Validierung belegt wird, Schalen, die im Bereich der Klasse A verschlossen und im Bereich der Klasse B nicht wieder geöffnet werden, verwendet werden, um teilweise verschlossene Fläschchen zu schützen (z. B. entsprechend verschlossene Boxen).
 - Die Luftströmungsmuster dürfen durch Transportvorrichtungen und die Belüftung der Beladezone nicht beeinträchtigt werden.
 - Unverschlossene Behältnisse (wie z. B. teilweise verschlossene Fläschchen) müssen unter Bedingungen der Klasse A aufbewahrt werden und normalerweise durch eine physische Barrieretechnik oder andere geeignete Maßnahmen vom Bedienungspersonal getrennt sein.
 - Ist das Einsetzen der Stopfen nicht vor dem Öffnen der Gefriertrocknerkammer abgeschlossen, so muss die anschließende Handhabung des aus dem Gefriertrockner entnommenen Produkts weiterhin unter Bedingungen der Klasse A erfolgen.
 - Die beim Be- und Entladen des Gefriertrockners verwendeten Mittel (z. B. Schalen, Beutel, Einlegevorrichtungen, Pinzetten) müssen steril sein.
- VII.8. **Geschlossene Systeme**
- VII.8.1. Die Verwendung geschlossener Systeme kann das Risiko einer mikrobiellen, Partikel- und chemischen Kontamination aus der angrenzenden Umgebung verringern. Geschlossene Systeme müssen so konzipiert sein, dass die Notwendigkeit manueller Eingriffe und die damit verbundenen Risiken reduziert werden.
- VII.8.2. Von entscheidender Bedeutung ist, dass die Sterilität aller produktberührenden Flächen geschlossener Systeme, die für die aseptische Verarbeitung verwendet werden, sichergestellt ist. Daher muss im Zuge der Auslegung und Auswahl eines geschlossenen Systems für die aseptische Verarbeitung die Aufrechterhaltung der Sterilität gewährleistet sein. Der Anschluss von sterilen Geräten (z. B. Schläuche/Rohrleitungen), die nach dem Endsterilfilter verwendet werden, muss aseptisch erfolgen (z. B. durch intrinsisch sterile Verbindungsvorrichtungen).
- VII.8.3. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um die Unversehrtheit der für aseptische Verbindungen verwendeten Bestandteile zu gewährleisten. Die Mittel, mit denen dies erreicht werden soll, müssen in der Kontaminationskontrollstrategie festgelegt und dargestellt werden. Insbesondere müssen geeignete Prüfungen auf Unversehrtheit des Systems in Betracht gezogen werden, wenn die Gefahr besteht, dass die Sterilität des Produkts beeinträchtigt wird. Die Bewertung des Lieferanten muss die Zusammenstellung der Daten über mögliche Fehlerarten enthalten, die zu einem Verlust der Sterilität des Systems führen können.
- VII.8.4. Die Hintergrundumgebung, in der sich geschlossene Systeme befinden, muss unter Berücksichtigung der Systemauslegung und der durchgeführten Prozesse bestimmt werden. Für die aseptische Verarbeitung und wenn das Risiko besteht, dass die Unversehrtheit des Systems beeinträchtigt werden könnte, muss das System in einem Bereich der Klasse A untergebracht werden. Wenn nachgewiesen werden kann, dass das System bei jeder Verwendung voll funktionstüchtig bleibt (z. B. durch Druckprüfung und/oder Überwachung), kann ein Bereich einer niedrigeren Klasse verwendet werden. Jede Verbringung zwischen klassifizierten Bereichen muss gemäß Abschnitt III.2 dieses Anhangs gründlich überprüft werden. Wenn das geschlossene System geöffnet wird (z. B. zur Wartung einer Bulk-Produktionslinie), muss dies in einem klassifizierten Bereich geschehen, der für die Materialien geeignet ist (z. B. Klasse C für Endsterilisationsverfahren oder Klasse A für aseptische Verarbeitung), oder es muss eine weitere Reinigung und Desinfektion (und Sterilisation im Falle aseptischer Prozesse) erfolgen.

VII.9. Einwegsysteme ⁽³²⁾

- VII.9.1. Bei der Herstellung steriler Produkte können als Alternative zu wiederverwendbarer Ausrüstung Einwegsysteme verwendet werden. Einwegsysteme können Einzelbestandteile sein oder aus mehreren Bestandteilen bestehen, z. B. Beutel, Filter, Rohrleitungen, Anschlussstücke, Ventile, Lagerflaschen und Sensoren. Einwegsysteme müssen so konzipiert sein, dass die Notwendigkeit manueller Eingriffe und deren Komplexität verringert werden.
- VII.9.2. Es gibt einige spezifische Risiken im Zusammenhang mit Einwegsystemen, die im Rahmen der Kontaminationskontrollstrategie bewertet werden müssen, unter anderem:
- Wechselwirkungen zwischen dem Produkt und produktberührenden Oberflächen (z. B. Adsorption oder auslaugbare ⁽³³⁾ und extrahierbare Stoffe ⁽³⁴⁾);
 - die Anfälligkeit des Systems im Vergleich zu festen, wiederverwendbaren Systemen;
 - die Zunahme der Anzahl und Komplexität der manuellen Vorgänge (einschließlich Inspektion und Handhabung des Systems) und der hergestellten Verbindungen;
 - die Komplexität des Zusammenbaus;
 - die Durchführung der Prüfungen auf Unversehrtheit vor und nach der Verwendung bei Sterilfiltern;
 - das Risiko von Löchern und Leckagen;
 - die Möglichkeit einer Beeinträchtigung des Systems beim Öffnen der äußeren Verpackung;
 - das Risiko einer Partikelkontamination.
- VII.9.3. Sterilisationsverfahren für Einwegsysteme müssen validiert werden und dürfen nachweislich keine nachteiligen Auswirkungen auf die Leistung des Systems haben.
- VII.9.4. Eine Bewertung der Anbieter von Einwegsystemen, einschließlich der Sterilisation, ist für die Auswahl und den Einsatz dieser Systeme von entscheidender Bedeutung. Daher muss bei sterilen Einwegsystemen die Überprüfung der Sterilitätssicherheit als Teil der Lieferantenqualifizierung durchgeführt werden, und der Nachweis der Sterilisation jeder Einheit muss bei Erhalt überprüft werden.
- VII.9.5. Die Adsorption und Reaktivität des Produkts an den produktberührenden Oberflächen muss unter Prozessbedingungen bewertet werden.
- VII.9.6. Die Profile der extrahierbaren und auslaugbaren Stoffe der Einwegsysteme und alle Auswirkungen auf die Qualität des Produkts — insbesondere, wenn das System aus Materialien auf Polymerbasis hergestellt ist — müssen bewertet werden. Für jeden Bestandteil muss eine Bewertung durchgeführt werden, um die Daten des Profils der extrahierbaren Stoffe zu evaluieren. Bei Bestandteilen, die als hochgradig durch auslaugbare Stoffe gefährdet anzusehen sind, einschließlich solcher, die verarbeitete Materialien absorbieren können, oder solcher, die eine längere Kontaktzeit mit dem Material haben, muss eine Bewertung von Studien über die Profile der auslaugbaren Stoffe, auch in Bezug auf Sicherheitsbedenken, in Betracht gezogen werden. Wenn simulierte Verarbeitungsbedingungen angewandt werden, müssen diese die tatsächlichen Verarbeitungsbedingungen genau widerspiegeln und wissenschaftlich begründet sein.

⁽³²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Begriff „Einwegsysteme“ Systeme, bei denen produktberührende Bestandteile nur einmal verwendet werden, und zwar anstelle von wiederverwendbaren Ausrüstungsteilen wie Übertragungsleitungen aus rostfreiem Stahl oder Bulk-Behältnissen.

⁽³³⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „auslaugbare Stoffe“ chemische Stoffe, die unter normalen Verwendungs- oder Lagerungsbedingungen von der produktberührenden Oberfläche der Prozessausrüstung oder der Behältnisse in das zu verarbeitende Produkt oder Material übergehen.

⁽³⁴⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „extrahierbare Stoffe“ chemische Stoffe, die, wenn sie unter extremen Bedingungen einem geeigneten Lösungsmittel ausgesetzt sind, von der Oberfläche der Prozessausrüstung in das zu verarbeitende Produkt oder Material übergehen.

- VII.9.7. Einwegsysteme müssen so konzipiert sein, dass sie während der gesamten Verarbeitung unter den vorgesehenen Betriebsbedingungen unversehrt bleiben. Die strukturelle Unversehrtheit der Einwegbestandteile muss überprüft werden, wenn diese während der routinemäßigen Verarbeitung oder des Transports extremen Bedingungen (z. B. Gefrieren und Auftauen) ausgesetzt sein können, einschließlich einer Überprüfung, ob die inhärent sterilen Verbindungsvorrichtungen (sowohl heißversiegelt als auch mechanisch versiegelt) unter diesen Bedingungen voll funktionstüchtig bleiben.
- VII.9.8. Für Einwegsysteme müssen Akzeptanzkriterien festgelegt und angewandt werden, die den Risiken oder der Kritikalität der Produkte und ihrer Prozesse angemessen sind. Bei der Entgegennahme muss jedes Teil des Einwegsystems dahin gehend überprüft werden, ob es in Übereinstimmung mit der genehmigten Spezifikation hergestellt, bereitgestellt und geliefert wurde. Eine Sichtprüfung der Außenverpackung (z. B. Aussehen des Umkartons, der Produktbeutel) und des Etikettendrucks und eine Überprüfung der beigefügten Dokumente (z. B. Konformitätsbescheinigung und Nachweis der Sterilisation) müssen vor der Verwendung durchgeführt und dokumentiert werden.
- VII.9.9. Kritische manuelle Handhabungsvorgänge von Einwegsystemen, wie z. B. die Montage und das Anschließen, müssen angemessenen Kontrollen unterliegen und während der Simulation des aseptischen Prozesses überprüft werden.

ABSCHNITT VIII

UMGEBUNGS- UND PROZESSÜBERWACHUNG

VIII.1. **Allgemeine Anforderungen**

- VIII.1.1. Jeder Standort muss über ein Umgebungs- und Prozessüberwachungsprogramm verfügen, um die Kontrollen zu überwachen, mit denen das Risiko einer mikrobiellen und Partikelkontamination minimiert werden soll. Das Programm, das Teil der allgemeinen Kontaminationskontrollstrategie ist, muss in der Regel die folgenden Elemente umfassen:
- Umgebungsüberwachung – Gesamtpartikel;
 - Umgebungs- und Personalüberwachung – lebensfähige Partikel;
 - Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit und andere spezifische Merkmale;
 - Simulation des aseptischen Prozesses (nur bei aseptisch hergestellten Produkten).
- VIII.1.2. Die Zuverlässigkeit der einzelnen Elemente des Überwachungssystems ist bei isolierter Betrachtung begrenzt. Daher kann das Ergebnis eines der oben beschriebenen Elemente für sich genommen nicht als Indikator für Asepsis angesehen werden. Die Ergebnisse aller Elemente des Programms tragen jedoch dazu bei, die Zuverlässigkeit der Konzeption, der Validierung und des Betriebs des überwachten Systems zu bestätigen.
- VIII.1.3. Die Informationen aus dem Programm müssen für die routinemäßige Zertifizierung/Freigabe von Chargen und für die regelmäßige Bewertung während der Prozessüberprüfung oder -untersuchung verwendet werden. Dies gilt sowohl für die Endsterilisation als auch für aseptische Verfahren, wobei die Kritikalität der Auswirkungen je nach Produkt und Prozess typ unterschiedlich sein kann.

VIII.2. **Umgebungs- und Prozessüberwachung**

- VIII.2.1. Mit dem Umgebungsüberwachungsprogramm wird ein zweifacher Zweck verfolgt:
- Sicherstellung, dass Reinnräume und Reinnluftanlagen dauerhaft eine Umgebung mit angemessener Luftreinheit in Übereinstimmung mit den Auslegungserfordernissen und gesetzlichen Anforderungen bieten;
 - wirksame Erkennung von Abweichungen von den Umgebungsgrenzwerten, was wiederum eine Untersuchung und eine Bewertung der Risiken für die Produktqualität auslösen sollte.

Es müssen Risikobewertungen durchgeführt werden, um ein umfassendes Umgebungsüberwachungsprogramm zu erstellen, das Probenahmestellen, Überwachungshäufigkeit, Überwachungsmethoden und Inkubationsbedingungen (z. B. Zeit, Temperatur(en), aerobe und/oder anaerobe Bedingungen) umfasst. Die Risikobewertung muss insbesondere die Bestimmung der kritischen Überwachungsstellen umfassen, d. h. der Stellen, an denen sich das Vorhandensein von Mikroorganismen während der Verarbeitung auf die Produktqualität auswirken kann (z. B. Bereiche der Klasse A, Bereiche der aseptischen Verarbeitung und die Bereiche der Klasse B, die direkt mit dem Bereich der Klasse A verbunden sind).

Die Risikobewertungen müssen auf der Grundlage der spezifischen Merkmale der Prozessinputs und des Endprodukts, der Anlage, der Ausrüstung, der Kritikalität spezifischer Prozesse und Schritte, der betreffenden Vorgänge, der Routineüberwachungsdaten, der während der Qualifizierung gewonnenen Überwachungsdaten und der Kenntnis der typischen, aus der Umgebung isolierten mikrobiellen Flora durchgeführt werden. Für die Erstellung des Umgebungsüberwachungsprogramms sind daher detaillierte Kenntnisse über diese Aspekte erforderlich. Sonstige einschlägige Informationen wie Studien zur Luftstromvisualisierung müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Die Risikobewertungen müssen regelmäßig überprüft werden, um die Wirksamkeit des Umgebungsüberwachungsprogramms des Standorts zu bestätigen.

- VIII.2.2. Eine routinemäßige Überwachung der Reinräume, der Reinluftanlagen und des Personals muss während des Betriebs in allen kritischen Phasen der Verarbeitung, einschließlich der Einrichtung der Anlagen, durchgeführt werden.
- VIII.2.3. Andere Merkmale wie Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit müssen innerhalb von Bereichen kontrolliert werden, die mit den Anforderungen an Produkt, Verarbeitung und Personal übereinstimmen und die die Einhaltung der festgelegten Reinheitsstandards (z. B. Klasse A oder B) unterstützen.
- VIII.2.4. Durch die Überwachung der Klasse A muss belegt werden, dass die Bedingungen der aseptischen Verarbeitung bei kritischen Vorgängen aufrechterhalten werden. Die Überwachung muss an den Stellen durchgeführt werden, an denen das Kontaminationsrisiko für die Oberflächen der sterilen Ausrüstung, die Behälter, die Verschlüsse und das Produkt am höchsten ist. Die Überwachungsstellen sowie die Ausrichtung und Positionierung der Probenahmeeinrichtungen müssen so gewählt werden, dass zuverlässige Daten aus den kritischen Zonen erhalten werden.
- VIII.2.5. Die Probenahmemethoden dürfen kein Kontaminationsrisiko für die Herstellungsvorgänge darstellen.
- VIII.2.6. Für die Ergebnisse der Überwachung der lebensfähigen Partikel und der Gesamtpartikel müssen geeignete Alarmschwellen und Aktionsgrenzen festgelegt werden. Die Höchstwerte für die Aktionsgrenzen bezüglich der Gesamtpartikel sind in Tabelle 5 und die Höchstwerte für die Aktionsgrenzen bezüglich lebensfähiger Partikel in Tabelle 6 aufgeführt. Je nach Datentrends, der Art des Prozesses oder der Kontaminationskontrollstrategie können jedoch strengere Aktionsgrenzen erforderlich sein. Die Alarmschwellen für lebensfähige Partikel und Gesamtpartikel müssen auf der Grundlage der Ergebnisse von Qualifizierungstests für Reinräume festgelegt und regelmäßig anhand aktueller Trenddaten überprüft werden.
- VIII.2.7. Die Alarmschwellen für Klasse A (nur Gesamtpartikel), Klasse B, Klasse C und Klasse D müssen so festgelegt werden, dass ungünstige Trends (z. B. eine Serie von Ereignissen oder Einzelereignisse, die auf eine Verschlechterung der Umgebungsüberwachung hinweisen) erkannt und behoben werden.
- VIII.2.8. Im Rahmen der Überwachungsverfahren muss der Ansatz für die Ermittlung von Trends festgelegt werden. Trends können unter anderem Folgendes umfassen:
 - eine zunehmende Zahl von Überschreitungen der Aktionsgrenzen oder Alarmschwellen;
 - aufeinanderfolgende Überschreitungen der Alarmschwellen;
 - wiederkehrende, aber isolierte Überschreitungen von Aktionsgrenzen, die eine gemeinsame Ursache haben könnten (z. B. einzelne Überschreitungen, die immer nach einer geplanten vorbeugenden Wartung auftreten);
 - Veränderungen bei der Art der mikrobiellen Flora und der Anzahl und dem Vorherrschen bestimmter Organismen. Besonderes Augenmerk muss dabei Organismen gelten, die auf einen Kontrollverlust, eine Verschlechterung der Reinheit oder auf schwer zu bekämpfende Organismen wie sporenbildende Mikroorganismen und Schimmelpilze hindeuten.

VIII.2.9. Die Überwachung von Reinnäumen der Klassen C und D im Betrieb muss auf der Grundlage von Daten, die während der Qualifizierung gesammelt wurden, sowie von routinemäßig erhobenen Daten erfolgen, die eine effektive Trendanalyse erlauben. Die Anforderungen an die Alarmschwellen und Aktionsgrenzen hängen von der Art der durchgeführten Maßnahmen ab. Die Aktionsgrenzen können strenger sein als die in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführten Werte.

VIII.2.10. Bei Überschreitung von Aktionsgrenzen sind eine Ursachenforschung, eine Bewertung der potenziellen Auswirkungen auf das Produkt (einschließlich der zwischen der Überwachung und der Berichterstattung hergestellten Chargen) und die Durchführung von Korrektur- und Präventivmaßnahmen (wie jeweils zutreffend) erforderlich.

Werden Alarmschwellen überschritten, sind eine Bewertung und Folgemaßnahmen obligatorisch, unter anderem müssen eine Untersuchung und/oder von Korrekturmaßnahmen in Erwägung gezogen werden, um eine weitere Verschlechterung der Umgebung zu vermeiden.

Dies muss in den Arbeitsanweisungen festgehalten werden.

VIII.3. **Umgebungsüberwachung – Gesamtpartikel**

VIII.3.1. Es muss ein Programm zur Überwachung der Gesamtpartikel eingerichtet werden, um Daten für die Bewertung potenzieller Kontaminationsrisiken zu erhalten und die Aufrechterhaltung einer für sterile/ aseptische Tätigkeiten geeigneten Umgebung zu gewährleisten.

VIII.3.2. Die Grenzwerte für die Überwachung der Partikelkonzentration in der Umgebungsluft für jeden klassifizierten Bereich sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5

Maximal zulässige Gesamtpartikelkonzentration für die Überwachung.

Klasse	Maximale Grenzwerte für Gesamtpartikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximale Grenzwerte für Gesamtpartikel $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	nicht vordefiniert ⁽¹⁾	29 300	nicht vordefiniert ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Für Klasse D sind keine Betriebsgrenzwerte vordefiniert. Der Hersteller muss auf der Grundlage einer Risikobewertung und gegebenenfalls routinemäßig erhobener Daten Betriebsgrenzwerte festlegen.

Anmerkung 1: Die in der Tabelle angegebenen Partikelgrenzwerte für den „Ruhezustand“ müssen nach einer kurzen, während der Qualifizierung festgelegten „Reinigungsphase“ (Richtwert: weniger als 20 Minuten) im unbelegten Zustand nach Beendigung des Betriebs erreicht werden.

Anmerkung 2: Die gelegentliche Angabe von Makropartikelzahlen, insbesondere $\geq 5 \mu\text{m}$, innerhalb der Klasse A kann als Fehlzählung aufgrund von elektronischem Rauschen, Streulicht, Koinzidenzverlusten usw. angesehen werden. Eine anhaltende oder regelmäßige Feststellung niedriger Werte kann dagegen auf ein mögliches Kontaminationsereignis hindeuten und muss daher untersucht werden. Solche Ereignisse können auf ein frühzeitiges Versagen des Filtersystems für die Raumluft oder auf einen Geräteausfall hindeuten, aber auch ein Hinweis auf mangelhafte Verfahren beim Einrichten der Maschine und beim Routinebetrieb sein.

VIII.3.3. Für Klasse A muss die Partikelüberwachung während der gesamten Dauer der kritischen Verarbeitung, einschließlich der Montage der Ausrüstung, durchgeführt werden.

VIII.3.4. Der Bereich der Klasse A muss kontinuierlich (für Partikel $\geq 0,5$ und $\geq 5 \mu\text{m}$) und mit einem geeigneten Probendurchsatz (mindestens 28 Liter (1ft³) pro Minute) überwacht werden, sodass alle Eingriffe, vorübergehenden Ereignisse und jegliche Systemverschlechterung erfasst werden. Das System muss jedes einzelne Probenergebnis so häufig mit den Alarmschwellen und Aktionsgrenzen abgleichen, dass jede potenzielle Abweichung rechtzeitig erkannt und behoben werden kann. Bei Überschreitung der Alarmschwellen muss ein Alarm ausgelöst werden. Im Rahmen der Verfahren müssen die Maßnahmen festgelegt werden, die bei einem Alarm zu ergreifen sind; unter anderem muss eine zusätzliche mikrobiologische Überwachung erwogen werden.

- VIII.3.5. Es wird empfohlen, ein ähnliches System für den Bereich der Klasse B zu verwenden, wobei jedoch die Häufigkeit der Probenahme geringer sein kann. Der Bereich der Klasse B ist mit einer angemessenen Häufigkeit und einem geeigneten Stichprobenumfang zu überwachen, sodass sichergestellt ist, dass das Programm jeden Anstieg der Kontamination und eine Verschlechterung des Systemzustands erfasst. Bei Überschreitung der Alarmschwellen muss ein Alarm ausgelöst werden.
- VIII.3.6. Bei der Auswahl des Überwachungssystems müssen die Risiken berücksichtigt werden, die von den bei der Herstellung verwendeten Materialien ausgehen (z. B. lebende Organismen, pulverförmige Produkte oder radioaktive Arzneimittel) und die biologische, chemische oder Strahlungsgefahren mit sich bringen können.
- VIII.3.7. In Fällen, in denen prozessbedingt Verunreinigungen vorhanden sind, die den Partikelzähler beschädigen oder eine Gefahr darstellen können (z. B. lebende Organismen, pulverförmige Produkte oder Strahlungsgefahren), müssen eine angemessene Häufigkeit und Strategie angewandt werden, damit die Einstufung der Umgebung sowohl vor als auch nach der Risikoexposition gewährleistet werden kann. Eine verstärkte Überwachung auf lebensfähige Partikel muss in Betracht gezogen werden, um gegebenenfalls eine umfassende Überwachung des Prozesses zu gewährleisten. Darüber hinaus muss in angemessenen Abständen eine Überwachung während eines simulierten Betriebs durchgeführt werden. Der festgelegte Ansatz ist Teil der Kontaminationskontrollstrategie.
- VIII.3.8. Der Umfang der mit automatischen Systemen entnommenen Überwachungsproben hängt in der Regel von der Probenahmefrequenz des verwendeten Systems ab. Das Probenvolumen muss nicht mit demjenigen übereinstimmen, das für die formale Klassifizierung der Reinräume und der Reinluftanlagen verwendet wird. Das Volumen der Überwachungsproben muss jedoch begründet werden.

VIII.4. **Umgebung- und Personalüberwachung – lebensfähige Partikel**

- VIII.4.1. Bei aseptischen Arbeitsgängen ist eine häufige mikrobiologische Überwachung mit einer Kombination von Methoden wie Sedimentationsplatten, volumetrischen Luftproben, Handschuh-, Kittel- und Oberflächenproben (z. B. Abstrichtupfer und Abklatschplatten) erforderlich. Insbesondere gilt:

- Eine Überwachung auf lebensfähige Partikel muss in den Reinräumen durchgeführt werden, wenn keine normalen Herstellungsvorgänge stattfinden (z. B. nach der Desinfektion, vor Beginn der Herstellung, nach Fertigstellung der Charge und nach einer Abschaltphase), sowie in zugehörigen unbenutzten Räumen, um potenzielle Kontaminationsvorfälle zu erkennen, die die Kontrollen in den Reinräumen beeinträchtigen könnten. Im Falle eines Zwischenfalls können zusätzliche Proben genommen werden, um die Wirksamkeit einer Korrekturmaßnahme (z. B. Reinigung und Desinfektion) zu überprüfen.
- Eine kontinuierliche Überwachung der Luft auf lebensfähige Partikel in Klasse A (z. B. Luftprobenahme oder Sedimentationsplatten) muss während der gesamten Dauer der kritischen Verarbeitung, einschließlich der Montage der Ausrüstung (aseptische Einrichtung) und der kritischen Verarbeitung, durchgeführt werden. Ein ähnlicher Ansatz muss für Reinräume der Klasse B auf der Grundlage des Risikos von Auswirkungen auf die aseptische Verarbeitung in Betracht gezogen werden. Die Überwachung muss so durchgeführt werden, dass alle Eingriffe, vorübergehenden Ereignisse und jede Systemverschlechterung erfasst werden und jedes Risiko, das durch Eingriffe im Zuge der Überwachung verursacht wird, vermieden wird.

Die verwendete Probenahmemethode muss als Teil der Kontaminationskontrollstrategie begründet werden, und es muss nachgewiesen werden, dass sie keine nachteiligen Auswirkungen auf die Luftstrommuster der Klassen A und B hat. Reinraum- und Geräteoberflächen müssen nach Beendigung eines Betriebsvorgangs überwacht werden.

- VIII.4.2. Die Überwachung des Personals muss auf der Grundlage einer Risikobewertung erfolgen, bei der die Orte, die Art und die Häufigkeit der Überwachung auf der Grundlage der ausgeübten Tätigkeiten und der Nähe zu kritischen Zonen bewertet werden. Eine mikrobiologische Überwachung des Personals in den Bereichen der Klassen A und B ist unerlässlich. Bei manuellen Arbeitsgängen (z. B. aseptisches Mischen oder Abfüllen) muss ein größerer Fokus auf die mikrobiologische Überwachung der Kittel gelegt werden, und die durchgeführten Überwachungsmaßnahmen müssen im Rahmen der Kontaminationskontrollstrategie begründet werden.

- VIII.4.3. Im Rahmen der Überwachung müssen in regelmäßigen Abständen während des Prozesses Proben am Personal entnommen werden. Die Beprobung des Personals muss so durchgeführt werden, dass sie den Prozess nicht beeinträchtigt. Besonderes Augenmerk muss auf die Überwachung des Personals nach kritischen Eingriffen (mindestens die Handschuhe, aber auch andere Teile der Bekleidung müssen je nach Prozess überwacht werden) und bei jedem Verlassen des Reinraums der Klasse B (Handschuhe und Kittel) gerichtet werden.
- VIII.4.4. Bei der Überwachung von Handschuhen nach kritischen Eingriffen müssen die äußeren Handschuhe vor der Fortsetzung der Tätigkeit gewechselt werden. Ist eine Überwachung von Kitteln nach kritischen Eingriffen erforderlich, so muss der Kittel vor weiteren Tätigkeiten im Reinraum gewechselt werden.
- VIII.4.5. Wenn die Überwachung routinemäßig vom Fertigungspersonal durchgeführt wird, ist eine regelmäßige Überwachung durch die Qualitätsabteilung erforderlich.
- VIII.4.6. Die Einführung geeigneter alternativer Überwachungssysteme, wie z. B. Schnellmethoden, kann von den Herstellern in Betracht gezogen werden, um mikrobiologische Verunreinigungen schneller zu erkennen und die Risiken für das Produkt zu verringern. Diese schnellen und automatisierten mikrobiologischen Überwachungsmethoden können eingeführt werden, nachdem ihre Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber den etablierten Methoden durch Validierung nachgewiesen wurde.
- VIII.4.7. Es müssen Verfahren für die Bewertung und Auslegung geeigneter Maßnahmen (falls erforderlich) im Lichte der Ergebnisse der Probenahme vorhanden sein. Es müssen unterstützende Daten für die Rückgewinnungseffizienz der gewählten Probenahmeverfahren zur Verfügung stehen. Die Aktionsgrenzen für die Kontamination durch lebensfähige Partikel sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6

Maximale Aktionsgrenzen für die Kontamination durch lebensfähige Partikel

Klasse	Luftprobe KBE /m ³	Sedimentationsplatten (Durchm. 90 mm) KBE / 4 Stunden ⁽¹⁾	Abklatschplatten (Durchm. 55 mm), KBE / Platte ⁽²⁾	Handschuhabdruck, 5 Finger an beiden Händen, KBE / Handschuh
A	Kein Wachstum ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

- ⁽¹⁾ — Sedimentationsplatten müssen in den Bereichen der Klassen A und B für die Dauer der Arbeitsvorgänge (einschließlich des Einrichtens der Geräte) exponiert und bei Bedarf nach spätestens vier Stunden ausgewechselt werden (die Expositionszeit muss auf der Grundlage einer Validierung einschließlich Studien zur Rückgewinnung festgelegt werden und darf sich nicht negativ auf die Eignung der verwendeten Medien auswirken).
- Bei den Bereichen der Klassen C und D müssen sich die Expositionszeit (maximal vier Stunden) und die Häufigkeit nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements richten.
- Einzelne Sedimentationsplatten dürfen weniger als vier Stunden exponiert werden.

⁽²⁾ Die Grenzwerte für Abklatschplatten gelten für Ausrüstungs-, Raum- und Kleidungsoberflächen innerhalb der Bereiche der Klassen A und B. Die routinemäßige Überwachung von Kleidungsstücken ist in der Regel für Bereiche der Klassen C und D nicht erforderlich, je nach deren Funktion.

⁽³⁾ Bei Klasse A muss jegliches Wachstum Anlass für eine Untersuchung sein.

Anmerkung 1: Die in der obigen Tabelle aufgeführten Überwachungsmethoden sind Beispiele; es können auch andere Methoden verwendet werden, sofern sie geeignet sind, Informationen über den gesamten kritischen Prozess zu liefern, bei dem das Produkt kontaminiert werden kann (z. B. Einrichtung der aseptischen Linie, aseptische Verarbeitung, Abfüllung und Beladung des Gefriertrockners).

Anmerkung 2: Die Grenzwerte werden im gesamten Dokument auf der Grundlage der KBE angewendet. Werden andere oder neue Technologien verwendet, bei denen die Ergebnisse in einer anderen Form als KBE dargestellt werden, muss der Hersteller die angewandten Grenzwerte wissenschaftlich begründen und sie nach Möglichkeit mit KBE abgleichen.

VIII.4.8. Werden in den Bereichen der Klassen A und B Mikroorganismen entdeckt, müssen sie bis auf Artenebene identifiziert werden, und die potenziellen Auswirkungen dieser Mikroorganismen auf die Produktqualität (für jede betroffene Charge) und den allgemeinen Stand der Kontrolle müssen bewertet werden. Die Identifizierung von Mikroorganismen, die in Bereichen der Klassen C und D nachgewiesen werden, muss gegebenenfalls als Teil der Kontaminationskontrollstrategie (z. B. bei Überschreitung von Aktionsgrenzen oder Alarmschwellen) oder nach der Isolierung von Organismen, die auf einen Kontrollverlust oder eine Verschlechterung der Reinheit hindeuten könnten, oder nach der Isolierung von möglicherweise schwer zu kontrollierenden Organismen wie sporenbildenden Mikroorganismen und Schimmelpilzen in ausreichender Häufigkeit geprüft werden, um einen aktuellen Überblick über die typische Flora in diesen Bereichen zu erhalten.

VIII.5. **Simulation des aseptischen Prozesses (auch bekannt als Medienbefüllung) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. Die regelmäßige Überprüfung der Wirksamkeit der bestehenden Kontrollen für die aseptische Verarbeitung muss eine Simulation des aseptischen Prozesses unter Verwendung eines sterilen Nährmediums und/oder eines Surrogats anstelle des Produkts umfassen. Die Auswahl des Nährmediums und/oder des Surrogats muss auf der Grundlage der Fähigkeit des Mediums und/oder des Surrogats erfolgen, physikalische Produkteigenschaften nachzubilden, die ein Risiko für die Produktsterilität während des aseptischen Prozesses darstellen. Wenn sich Verarbeitungsschritte indirekt auf die Lebensfähigkeit einer eingebrachten mikrobiellen Kontamination auswirken können (z. B. aseptisch hergestellte halbfeste Stoffe, Pulver, feste Materialien, Mikrokugeln, Liposomen und andere Formulierungen, bei denen das Produkt gekühlt, erhitzt oder gefriergetrocknet wird), müssen alternative Verfahren entwickelt werden, die den Vorgängen so nahe wie möglich kommen. Werden in Teilen der Simulation des aseptischen Prozesses Surrogatmaterialien, wie z. B. Puffer, verwendet, so darf das Surrogatmaterial das Wachstum einer möglichen Kontamination nicht hemmen.

Die Simulation des aseptischen Prozesses ist nicht das primäre Mittel zur Validierung des aseptischen Prozesses oder von Aspekten des aseptischen Prozesses. Die Wirksamkeit des aseptischen Prozesses muss durch Prozessgestaltung und -kontrollen, Schulung und Auswertung von Überwachungsdaten ermittelt werden.

VIII.5.2. Die Simulation des aseptischen Prozesses muss den routinemäßigen aseptischen Herstellungsprozess so genau wie möglich abbilden und alle kritischen Herstellungsschritte umfassen. Insbesondere gilt:

- a) Bei der Simulation des aseptischen Prozesses müssen alle aseptischen Vorgänge bewertet werden, die nach den Sterilisations- und Dekontaminationszyklen der im Prozess verwendeten Materialien bis zum Verschließen des Behältnisses durchgeführt werden.
- b) Bei nicht filtrierbaren Formulierungen müssen alle zusätzlichen aseptischen Schritte bewertet werden.
- c) Wenn die aseptische Herstellung unter einer inerten Atmosphäre durchgeführt wird, muss das Inertgas bei der Prozesssimulation durch Luft ersetzt werden, es sei denn, es ist eine anaerobe Simulation beabsichtigt.
- d) Bei Prozessen, die den Zusatz von sterilen Pulvern erfordern, muss ein akzeptables Ersatzmaterial in denselben Behältnissen verwendet werden, die auch bei dem zu bewertenden Prozess eingesetzt werden.
- e) Eine separate Simulation einzelner Arbeitsschritte (z. B. Trocknen, Mischen, Mahlen und Unterteilen eines sterilen Pulvers) muss vermieden werden. Jede Verwendung von Einzelsimulationen muss begründet und dokumentiert werden, wobei sichergestellt sein muss, dass die Summe der Einzelsimulationen weiterhin den gesamten Prozess vollständig abbildet.
- f) Das Prozesssimulationsverfahren für gefriergetrocknete Produkte muss die gesamte aseptische Verarbeitungskette abbilden, einschließlich Befüllung, Transport, Beladung, einer repräsentativen Verweildauer in der Kammer, Entladung und Versiegelung unter spezifizierten, dokumentierten und begründeten Bedingungen, die die ungünstigsten Betriebsparameter darstellen.

⁽³⁵⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Simulation des aseptischen Prozesses“ die Simulation des gesamten aseptischen Herstellungsprozesses, um zu überprüfen, ob der Prozess geeignet ist, die Sterilität zu gewährleisten/eine Kontamination während der Produktion zu verhindern. Sie umfasst alle Vorgänge im Zusammenhang mit der routinemäßigen Herstellung, wie z. B. die Montage der Ausrüstung, die Formulierung, die Befüllung, die Gefrier Trocknung und den Versiegelungsprozess, wie jeweils erforderlich.

- g) Die Simulation des Gefriertrocknungsprozesses muss alle Aspekte des Prozesses nachbilden, mit Ausnahme derjenigen, die die Lebensfähigkeit oder die erneute Einbringung von Verunreinigungen beeinträchtigen können. So muss beispielsweise ein Überkochen oder Gefrieren der Lösung vermieden werden. Zu den Faktoren, die bei der Konzipierung der Simulation eines aseptischen Prozesses zu berücksichtigen sind, gehören, soweit jeweils zutreffend:
- die Verwendung von Luft zum Brechen des Vakuums anstelle von Stickstoff oder anderen Prozessgasen;
 - die Anwendung der maximalen Zeitspanne zwischen der Sterilisation des Gefriertrockners und seiner Verwendung;
 - die Anwendung der maximalen Zeitspanne zwischen Filtration und Gefriertrocknung;
 - quantitative Aspekte von Worst-Case-Situationen, z. B. Beladung mit der größten Anzahl von Schalen, Anwendung der längsten Beladungsdauer, bei der die Kammer zur Umgebung hin offen ist.
- VIII.5.3. Bei der Simulation des aseptischen Prozesses müssen die aseptischen Manipulationen und Eingriffe berücksichtigt werden, die bekanntermaßen bei der normalen Produktion sowie in Worst-Case-Situationen auftreten; zudem gilt Folgendes:
- a) Inhärente und korrigierende Eingriffe, die für den routinemäßigen Prozess repräsentativ sind, müssen in ähnlicher Weise und Häufigkeit wie beim routinemäßigen aseptischen Prozess durchgeführt werden.
 - b) Die Durchführung und Häufigkeit von Eingriffen im Rahmen der Simulation des aseptischen Prozesses muss sich an den bewerteten Risiken für die Sterilität des Produkts orientieren.
- VIII.5.4. Die Simulation des aseptischen Prozesses darf nicht dazu dienen, Vorgehensweisen zu rechtfertigen, die unnötige Kontaminationsrisiken mit sich bringen.
- VIII.5.5. Die folgenden Elemente sind für die Entwicklung des Simulationsplans für aseptische Prozesse relevant:
- a) Ermittlung der ungünstigsten Bedingungen in Bezug auf die relevanten Variablen wie Behältnisgröße und Geschwindigkeit der Fertigungslinie und deren Auswirkungen auf den Prozess. Das Ergebnis der Bewertung muss die ausgewählten Variablen rechtfertigen;
 - b) Ermittlung der repräsentativen Größen der für die Validierung zu verwendenden Behältnis-Verschluss-Kombinationen. Für die Validierung der gleichen Behältnis-Verschluss-Konfiguration für verschiedene Produkte kann ein Bracketing- oder Matrixansatz in Betracht gezogen werden, wenn die Gleichwertigkeit des Prozesses wissenschaftlich begründet ist.
 - c) Ermittlung der maximal zulässigen Haltezeiten für das Produkt und für die während des aseptischen Prozesses exponierte Ausrüstung.
 - d) Ermittlung des Füllvolumens pro Behältnis, das ausreichen muss, um sicherzustellen, dass das Medium mit allen Oberflächen der Ausrüstung und der Bestandteile in Berührung kommt, die das Produkt direkt kontaminieren können. Das verwendete Volumen muss außerdem einen ausreichenden Kopfraum bieten, um potenzielles mikrobielles Wachstum zu unterstützen und sicherzustellen, dass Trübungen bei der Inspektion festgestellt werden können.
 - e) Ersatz von Inertgas, das beim routinemäßigen aseptischen Herstellungsprozess verwendet wird, durch Luft, sofern keine anaerobe Simulation beabsichtigt ist. In diesem Fall ist die Aufnahme gelegentlicher anaerober Simulationen in die Gesamtvalidierungsstrategie als angemessen zu betrachten.
 - f) Die ausgewählten Nährmedien müssen geeignet sein, eine bestimmte Gruppe von Referenzmikroorganismen, wie sie im einschlägigen Arzneibuch beschrieben sind, und geeignete repräsentative lokale Isolate zu züchten ⁽³⁶⁾.
 - g) Die Nachweismethode für mikrobielle Verunreinigungen muss wissenschaftlich begründet sein, damit Verunreinigungen zuverlässig nachgewiesen werden.

⁽³⁶⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „lokale Isolate“ angemessen repräsentative Mikroorganismen des Standorts, die häufig durch Umgebungsüberwachung innerhalb der eingestuften Zone/Bereiche (insbesondere Bereiche der Klassen A und B) durch Personalüberwachung oder durch positive Ergebnisse von Sterilitätstests gewonnen werden.

- h) Die Prozesssimulation muss von ausreichender Dauer sein, um den Prozess, das Bedienungspersonal, das Eingriffe vornimmt, Schichtwechsel und die Eignung der Prozessumgebung zu prüfen.
 - i) Arbeitet der Hersteller in unterschiedlichen oder verlängerten Schichten, so muss die Simulation des aseptischen Prozesses so gestaltet werden, dass die für diese Schichten spezifischen Faktoren, die ein Risiko für die Produktsterilität darstellen können, erfasst werden, z. B. die Höchstdauer, während der sich ein Bediener im Reinraum aufhalten darf.
 - j) Simulation normaler Unterbrechungen der aseptischen Produktion, bei denen der Prozess ruht (z. B. Schichtwechsel, Nachfüllen von Dosierbehältnissen, Einbringung zusätzlicher Ausrüstung).
 - k) Sicherstellung, dass die Umgebungsüberwachung entsprechend den Erfordernissen der routinemäßigen Produktion und während der gesamten Dauer der Prozesssimulation durchgeführt wird.
 - l) Bei der Kampagnenherstellung, z. B. bei der Verwendung von Barrieretechnologien oder der Herstellung steriler Wirkstoffe, muss geprüft werden, ob die Prozesssimulation so konzipiert und durchgeführt werden kann, dass sie die mit dem Beginn und dem Ende der Kampagne verbundenen Risiken simuliert und nachweist, dass die Dauer der Kampagne kein Risiko darstellt.
 - m) Die Durchführung einer „Simulation des aseptischen Prozesses am Ende der Produktion oder der Kampagne“ kann als zusätzliche Gewähr dienen. Dieser Ansatz kann jedoch die routinemäßige Simulation des aseptischen Prozesses nicht ersetzen.
- VIII.5.6. Bei sterilen Wirkstoffen muss die Chargengröße groß genug sein, um den Routinebetrieb abzubilden, den ungünstigsten Fall zu simulieren und alle Oberflächen zu erfassen, die mit dem sterilen Produkt in Berührung kommen können. Darüber hinaus müssen alle simulierten Materialien (Surrogate oder Wachstumsmedien) einer mikrobiellen Bewertung unterzogen werden. Die Simulationsmaterialien müssen ausreichen, um die Belastbarkeit der Bewertung des zu simulierenden Prozesses zu gewährleisten, und sie dürfen die Rückgewinnung von Mikroorganismen nicht beeinträchtigen.
- VIII.5.7. Die Simulation des aseptischen Prozesses muss als Teil der Erstvalidierung durchgeführt werden, wobei mindestens drei aufeinanderfolgende zufriedenstellende Simulationstests durchgeführt werden müssen, die alle Arbeitsschichten abdecken, in denen der aseptische Prozess stattfinden kann. Obligatorisch ist eine Simulation des aseptischen Prozesses zudem nach jeder wesentlichen Änderung der Betriebspraktiken, Einrichtungen, Dienstleistungen oder Ausrüstungen, die sich auf die Sterilitätssicherheit des Produkts auswirken kann (z. B. Änderung des HLK-Systems, der Ausrüstung, Änderungen des Prozesses, der Anzahl der Schichten oder des Personals oder nach einem längeren Betriebsstillstand). Darüber hinaus muss eine Simulation des aseptischen Prozesses (regelmäßige Revalidierung) in der Regel zweimal pro Jahr (etwa alle sechs Monate) für jeden aseptischen Prozess, jede Abfülllinie und jede Schicht wiederholt werden. Jeder Bediener muss jährlich an mindestens einer erfolgreichen Simulation eines aseptischen Prozesses teilnehmen. Es ist in Erwägung zu ziehen, eine Simulation des aseptischen Prozesses nach der letzten Charge vor der Abschaltung, vor längeren Stillstandszeiten oder vor der Außerbetriebnahme (d. h. der endgültigen Entfernung aus dem Herstellungsprozess) oder der Verlagerung einer Linie durchzuführen.
- VIII.5.8. Erfolgt ein manueller Betrieb (z. B. aseptisches Compoundieren oder Abfüllen), muss jeder Behältertyp, jeder Behälterverschluss und jeder Ausrüstungsstrang erstvalidiert werden – wobei jeder Bediener an mindestens drei aufeinanderfolgenden erfolgreichen Simulationen aseptischer Prozesse teilnehmen muss – und etwa alle sechs Monate durch eine Simulation des aseptischen Prozesses für jeden Bediener revalidiert werden. Die Chargengröße für die Simulation des aseptischen Prozesses muss derjenigen entsprechen, die beim routinemäßigen aseptischen Herstellungsprozess verwendet wird.
- VIII.5.9. Die Anzahl der verarbeiteten (abgefüllten) Einheiten für die Simulation des aseptischen Prozesses muss ausreichen, um alle für den aseptischen Herstellungsprozess repräsentativen Aktivitäten wirksam zu simulieren. Die Begründung für die Anzahl der zu befüllenden Einheiten muss im Rahmen der Kontaminationskontrollstrategie erfolgen. In der Regel müssen mindestens 5 000 bis 10 000 Einheiten befüllt werden. Bei kleinen Chargen (z. B. unter 5 000 Stück) muss die Anzahl der Behälter für die Simulation des aseptischen Prozesses mindestens der Größe der Produktionscharge entsprechen.

- VIII.5.10. Während der Simulation des aseptischen Prozesses befüllte Einheiten müssen vor der Inkubation geschüttelt, geschwenkt oder umgedreht werden, um sicherzustellen, dass die Medien mit allen Innenflächen des Behältnisses in Kontakt kommen. Alle voll unversehrten Einheiten aus der Simulation des aseptischen Prozesses müssen inkubiert und bewertet werden, einschließlich der Einheiten mit Mängeln ohne kritische Auswirkungen auf die Unversehrtheit des Behältnisses (z. B. solche mit kosmetischen Mängeln) oder solcher, die zerstörungsfreie Inprozesskontrollen durchlaufen haben.

Werden Einheiten während der Prozesssimulation verworfen und nicht inkubiert, so müssen diese mit den Einheiten vergleichbar sein, die während einer Routinebefüllung verworfen werden, und zwar nur dann, wenn die für die Produktion geltenden Standardarbeitsanweisungen vorsehen, dass die Einheiten unter denselben Umständen zu entfernen sind (d. h. Art des Eingriffs, Standort der Linie, spezifische Anzahl der entfernten Einheiten). Auf keinen Fall dürfen bei einem Medienbefüllungseingriff mehr Einheiten entnommen werden als bei einem Produktionslauf. Beispiele hierfür sind solche, die bei der Routineproduktion nach dem Einrichten oder nach einer bestimmten Art von Eingriffen entsorgt werden müssen.

- VIII.5.11. Umfasst der Herstellungsprozess Materialien, die mit der Produktoberfläche in Berührung kommen, dann aber verworfen werden (z. B. Produktpülungen), so muss das verworfene Material mit Nährmedien simuliert und als Teil der Simulation des aseptischen Prozesses inkubiert werden, es sei denn, es kann eindeutig nachgewiesen werden, dass dieser Entsorgungsprozess keine Auswirkungen auf die Sterilität des Produkts hat.

- VIII.5.12. Während der Simulation des aseptischen Prozesses befüllte Einheiten müssen in einem durchsichtigen Behältnis inkubiert werden, damit mikrobielles Wachstum visuell erkannt werden kann. Ist das Produktbehältnis nicht durchsichtig (z. B. Braunglas, undurchsichtiger Kunststoff), so können durchsichtige Behältnisse gleicher Beschaffenheit ersetzt werden, damit Verunreinigungen leichter erkannt werden können. Kann ein durchsichtiges Behältnis gleicher Beschaffenheit nicht ersetzt werden, muss ein geeignetes Verfahren zum Nachweis von mikrobiellem Wachstum entwickelt und validiert werden. Mikroorganismen, die aus kontaminierten Einheiten isoliert wurden, müssen nach Möglichkeit bis auf Artenebene identifiziert werden, um die Bestimmung der wahrscheinlichen Quelle der Kontamination zu erleichtern.

- VIII.5.13. Während der Simulation des aseptischen Prozesses befüllte Einheiten müssen ohne unnötige Verzögerung inkubiert werden, um eine bestmögliche Rückgewinnung potenzieller Kontaminationen zu erreichen. Die Auswahl der Inkubationsbedingungen und -dauer muss wissenschaftlich begründet und validiert sein, um ein angemessenes Sensitivitätsniveau für den Nachweis einer mikrobiellen Kontamination zu gewährleisten.

- VIII.5.14. Nach Beendigung der Inkubation müssen während der Simulation des aseptischen Prozesses befüllte Einheiten von Personal inspiziert werden, das entsprechend geschult und für den Nachweis mikrobiologischer Kontaminationen qualifiziert ist. Diese Inspektion muss unter Bedingungen durchgeführt werden, die die Feststellung einer etwaigen mikrobiellen Kontamination erleichtern. Darüber hinaus müssen Proben der befüllten Einheiten einer Positivkontrolle unterzogen werden, indem sie mit einem geeigneten Spektrum von Referenzorganismen und angemessen repräsentativen lokalen Isolaten beimpft werden.

- VIII.5.15. Das Ziel ist ein Nullwachstum. Jede kontaminierte Einheit muss als fehlgeschlagene Simulation eines aseptischen Prozesses betrachtet werden, und es müssen folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- a) Untersuchung zur Ermittlung der wahrscheinlichste(n) Ursache(n).
- b) Festlegung und Durchführung geeigneter Korrekturmaßnahmen.
- c) Es muss eine ausreichende Anzahl erfolgreicher, aufeinanderfolgender Simulationen des aseptischen Prozesses (normalerweise mindestens drei) durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass der Prozess wieder kontrolliert verläuft.
- d) Es muss eine unverzügliche Überprüfung aller einschlägigen Aufzeichnungen über die aseptische Produktion seit der letzten erfolgreichen Simulation eines aseptischen Prozesses vorgenommen werden. Das Ergebnis der Überprüfung muss eine Risikobewertung der potenziellen Verstöße in den seit der letzten erfolgreichen Simulation des aseptischen Prozesses hergestellten Chargen umfassen. Darüber hinaus müssen alle anderen Chargen, die nicht für den Markt freigegeben wurden, in die Untersuchung einbezogen werden. Bei der Entscheidung über ihre Freigabe muss das Ergebnis der Untersuchung berücksichtigt werden.
- e) Alle Produkte, die nach einem Prozesssimulationsfehler auf einer Linie hergestellt wurden, müssen unter Quarantäne gestellt werden, bis der Prozesssimulationsfehler erfolgreich behoben wurde.

- f) Ergibt die Ursachenermittlung, dass die Störung mit der Tätigkeit des Bedienungspersonals zusammenhängt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, um die Tätigkeit des betreffenden Bedieners bis zu seiner Umschulung und erneuten Qualifizierung einzuschränken.
 - g) Die Produktion muss erst nach erfolgreicher Revalidierung wieder aufgenommen werden.
- VIII.5.16. Alle Simulationsläufe des aseptischen Prozesses müssen vollständig dokumentiert werden und einen Abgleich der verarbeiteten Einheiten (z. B. befüllte, inkubierte und nicht inkubierte Einheiten) enthalten. Eine Begründung für die befüllten und die nicht inkubierten Einheiten muss in die Dokumentation aufgenommen werden. Alle während der Simulation des aseptischen Prozesses durchgeführten Eingriffe müssen aufgezeichnet werden, einschließlich der Anfangs- und Endzeit jedes Eingriffs und der beteiligten Person(en). Alle mikrobiologischen Überwachungsdaten sowie andere Prüfdaten müssen im Chargenprotokoll der Simulation des aseptischen Prozesses erfasst werden.
- VIII.5.17. Ein Simulationslauf darf nur dann abgebrochen werden, wenn die schriftlichen Verfahren vorsehen, dass kommerzielle Chargen auf gleiche Weise behandelt werden müssen. In solchen Fällen muss eine Untersuchung durchgeführt und dokumentiert werden.
- VIII.5.18. Die Validierung des aseptischen Prozesses muss wiederholt werden, wenn der spezifische aseptische Prozess über einen längeren Zeitraum nicht durchgeführt wurde oder wenn es eine Änderung des Prozesses, der Ausrüstung, der Verfahren oder der Umgebung gibt, die sich auf den aseptischen Prozess auswirken kann, oder wenn neue Produktbehältnisse oder Behältnis-Verschluss-Kombinationen hinzugefügt werden.

ABSCHNITT IX

QUALITÄTSKONTROLLE

- IX.1. Es muss Personal mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung in den Bereichen Mikrobiologie, Sterilitätssicherheit und Verfahrenskennntnis zur Verfügung stehen, um die Planung der Herstellungstätigkeiten, die Umgebungsüberwachung und alle Untersuchungen zur Bewertung der Auswirkungen mikrobiologisch bedingter Ereignisse auf die Sicherheit des sterilen Produkts zu unterstützen.
- IX.2. Spezifikationen für Ausgangsstoffe, Bestandteile und Produkte müssen Anforderungen an mikrobielle, Partikel- und Endotoxin-/Pyrogen-Grenzwerte enthalten, wenn dies angesichts der Überwachungsdaten und der Gesamtstrategie zur Kontaminationskontrolle als erforderlich gilt.
- IX.3. Der Test bezüglich der mikrobiologischen Grundbelastung muss bei jeder Charge sowohl für aseptisch abgefüllte als auch für endsterilisierte Produkte durchgeführt werden, und die Ergebnisse müssen bei der abschließenden Chargenprüfung berücksichtigt werden. Die Grenzwerte für die mikrobiologische Grundbelastung unmittelbar vor dem Endsterilfilter oder dem Endsterilisationsverfahren müssen unter Berücksichtigung der Wirksamkeit des anzuwendenden Verfahrens festgelegt werden. Die Proben müssen so entnommen werden, dass sie für ein Worst-Case-Szenario repräsentativ sind (z. B. am Ende der Aufbewahrungsdauer). Sind für endsterilisierte Produkte Overkill-Sterilisationsparameter⁽³⁷⁾ festgelegt, so muss die mikrobiologische Grundbelastung in angemessenen Zeitabständen überwacht werden.
- IX.4. Für Produkte, die für eine parametrische Freigabe zugelassen sind, muss ein unterstützendes Programm zur Überwachung der mikrobiologischen Grundbelastung vor der Sterilisation des abgefüllten Produkts vor Beginn des Sterilisationszyklus entwickelt werden, und der Test bezüglich der mikrobiologischen Grundbelastung muss für jede Charge durchgeführt werden. Die Probenahmestellen befüllter Einheiten vor der Sterilisation müssen auf einem Worst-Case-Szenario beruhen und für die Charge repräsentativ sein. Alle beim Test bezüglich der mikrobiologischen Grundbelastung gefundenen Organismen müssen identifiziert und ihre Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Sterilisationsverfahrens bestimmt werden. Gegebenenfalls muss auch der Endotoxin-/Pyrogengehalt überwacht werden.
- IX.5. Die Sterilitätsprüfung des Fertigprodukts muss für das betreffende Produkt validiert werden. Diese Prüfung ist nur die letzte in einer Reihe von kritischen Kontrollmaßnahmen, mit denen die Sterilität sichergestellt wird, und sie darf nicht herangezogen werden, um die Sterilität eines Produkts zu gewährleisten, das die relevanten Auslegungs-, Verfahrens- oder Validierungsparameter nicht erfüllt.

⁽³⁷⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Overkill-Sterilisation“ ein Verfahren, das ausreicht, um eine Verringerung der Mikroorganismen um mindestens $12 \log_{10}$ bei einem Mindest-D-Wert von 1 Minute zu erreichen.

- IX.6. Die Sterilitätsprüfung muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Darüber hinaus müssen die für die Sterilitätsprüfung entnommenen Proben für die gesamte Charge repräsentativ sein, jedoch insbesondere Proben aus Teilen der Charge umfassen, die als besonders kontaminationsgefährdet gelten; so gilt beispielsweise:
- Bei aseptisch abgefüllten Produkten müssen die Proben die am Anfang und am Ende der Charge abgefüllten Behälter umfassen. Die Entnahme zusätzlicher Proben muss unter Berücksichtigung der Risiken in Erwägung gezogen werden (z. B. nach kritischen Eingriffen).
 - Bei Produkten, die in ihren Endbehältern hitzesterilisiert wurden, müssen die entnommenen Proben repräsentativ für die ungünstigsten Stellen sein (z. B. der potenziell kälteste oder der sich am langsamsten erwärmende Teil jeder Beladung).
 - Bei gefriergetrockneten Erzeugnissen müssen Proben aus verschiedenen Gefrier Trocknungsbelastungen entnommen werden.
- Anmerkung: Wenn der Herstellungsprozess zu Teilchargen führt (z. B. bei endsterilisierten Produkten), müssen aus jeder Teilcharge Proben entnommen und für jede Teilcharge eine Sterilitätsprüfung durchgeführt werden. Gegebenenfalls muss geprüft werden, ob für andere Prüfungen des Fertigprodukts gesonderte Tests durchgeführt werden sollen.
- IX.7. Wenn es nicht möglich ist, das Ergebnis der Sterilitätsprüfung vor der Freigabe zu erhalten, weil die Haltbarkeitsdauer des Produkts zu kurz ist, müssen zusätzliche Prozesskontrollen und -überwachungen und/oder alternative Prüfmethoden, die zur Minderung der festgestellten Risiken eingesetzt werden, wissenschaftlich begründet und dokumentiert sein.
- IX.8. Jedes Verfahren (z. B. verdampftes Wasserstoffperoxid, Ultraviolett), das zur Dekontamination der Außenflächen der Sterilitätsproben vor der Prüfung verwendet wird, darf sich nicht negativ auf die Sensitivität des Prüfverfahrens oder die Zuverlässigkeit der Probe auswirken.
- IX.9. Die für die Produktprüfung verwendeten Medien müssen vor ihrer Verwendung einer Qualitätskontrolle gemäß dem Arzneibuch unterzogen werden. Medien, die für die Umgebungsüberwachung und die Simulation aseptischer Prozesse verwendet werden, müssen vor ihrer Verwendung auf Wachstumsförderung getestet werden, wobei eine wissenschaftlich begründete und benannte Gruppe von Referenzmikroorganismen verwendet werden muss, die ausreichend repräsentative lokale Isolate enthält. Die Qualitätskontrolle der Medien muss in der Regel vom Endnutzer durchgeführt werden. Eine Auslagerung von Prüfungen oder die Prüfung von Medien durch Lieferanten muss begründet werden, und die Transport- und Versandbedingungen müssen gebührend berücksichtigt werden.
- IX.10. Umgebungsüberwachungsdaten und Trenddaten, die für klassifizierte Bereiche generiert werden, müssen im Rahmen der Zertifizierung/Freigabe der Produktcharge überprüft werden. Es muss ein schriftliches Verfahren zur Verfügung stehen, das die Maßnahmen beschreibt, die zu ergreifen sind, wenn Daten aus der Umgebungsüberwachung nicht den Trends entsprechen oder die festgelegten Grenzwerte überschreiten. Bei Produkten mit kurzer Haltbarkeitsdauer, für die zum Zeitpunkt der Herstellung keine Umgebungsdaten verfügbar sind, ist eine Überprüfung der neuesten verfügbaren Daten erforderlich. Darüber hinaus kann der Einsatz von Schnellmethoden/Alternativen in Betracht gezogen werden.
- IX.11. Werden bei der Herstellung schnelle und automatisierte mikrobielle Methoden verwendet, so müssen diese Methoden für das/die betreffende(n) Produkt(e) oder Verfahren validiert werden.
-

ANHANG II

BIOLOGISCHE UND IMMUNOLOGISCHE ARZNEIMITTEL

I. ANWENDUNGSBEREICH

- I.1. Die zusätzlichen Anforderungen in diesem Anhang gelten für die Herstellung, Kontrolle und Prüfung biologischer und immunologischer Tierarzneimittel, mit Ausnahme inaktivierter immunologischer Tierarzneimittel, die aus pathogenen Organismen und Antigenen, die ihrerseits aus einem oder mehreren, zu einer epidemiologischen Einheit gehörenden, Tier oder Tieren isoliert werden, hergestellt und für die Behandlung dieses Tieres oder von Tieren in derselben epidemiologischen Einheit oder für die Behandlung von Tieren eines Bestands mit einer gesicherten epidemiologischen Verbindung angewendet werden.

Im gesamten Anhang ist die Bezugnahme auf „biologische Tierarzneimittel“ oder „biologische Arzneimittel“ so zu verstehen, dass auch immunologische Arzneimittel eingeschlossen sind.

- I.2. Antibiotika gelten in der Regel nicht als biologische Arzneimittel. Den Herstellern wird jedoch empfohlen, auch für die Herstellung solcher Tierarzneimittel die Anforderungen dieses Anhangs in Bezug auf die darin beschriebenen Herstellungsverfahren zu befolgen.
- I.3. In Tabelle 1 sind die Herstellungstätigkeiten aufgeführt, die im Allgemeinen in den Anwendungsbereich dieses Anhangs fallen.

Tabelle 1

Art und Ursprung des Materials	Produktbeispiel	Unter diesen Anhang fallende Herstellungsschritte sind in grau dargestellt. Die GMP-Anforderungen nehmen von den ersten Schritten (z. B. Sammlung) bis zu den letzten Herstellungsschritten (Formulierung, Abfüllung) zu. Auf den niedrigeren Herstellungsstufen sind zumindest die GMP-Grundsätze einzuhalten.			
Menschliche Quelle	Aus Urin gewonnene Enzyme, Hormone	Sammlung von Material ⁽¹⁾	Mischen und/oder Erstverarbeitung	Isolierung und Aufreinigung	Formulierung, Abfüllung
Tierische oder pflanzliche Quellen (nicht genetisch verändert/genomeditiert)	Heparine, Insulin, Enzyme, Proteine, Allergenextrakt, Immunsereen	Sammlung von Material pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ⁽²⁾	Schneiden, Mischen und/oder Erstverarbeitung	Isolierung und Aufreinigung	Formulierung, Abfüllung
Viren oder Bakterien/Fermentation/Zellkultur usw.	Virale oder bakterielle Impfstoffe; Enzyme, Proteine	Einrichtung und Verwaltung von MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Zellkultur und/oder Fermentation	Gegebenenfalls Inaktivierung, Isolierung und Aufreinigung	Formulierung, Abfüllung
Biotechnologie – Fermentation/Zellkultur	Rekombinante Arzneimittel, monoklonale Antikörper, Allergene, Impfstoffe	Einrichtung und Verwaltung von MCB und WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung, Aufreinigung, Modifikation	Formulierung, Abfüllung
Tierische Quellen (genetisch verändert/genomeditiert)	Rekombinante Proteine	Masterzellbank und Arbeitszellbank (genetisch verändert/genomeditiert)	Sammlung, Schneiden, Mischen und/oder Erstverarbeitung	Isolierung, Aufreinigung, Modifikation	Formulierung, Abfüllung

Art und Ursprung des Materials	Produktbeispiel	Unter diesen Anhang fallende Herstellungsschritte sind in grau dargestellt. Die GMP-Anforderungen nehmen von den ersten Schritten (z. B. Sammlung) bis zu den letzten Herstellungsschritten (Formulierung, Abfüllung) zu. Auf den niedrigeren Herstellungsstufen sind zumindest die GMP-Grundsätze einzuhalten.			
Pflanzliche Quellen: (genetisch verändert/genomeditiert)	Rekombinante Proteine, Impfstoffe, Allergene	Masterzellbank und Arbeitszellbank (genetisch verändert/genomeditiert)	Anbau, Ernte (²)	Erstextraktion, Isolierung, Aufreinigung, Modifikation	Formulierung, Abfüllung

(¹) GMP-Grundsätze sind zu befolgen.

(²) Siehe Abschnitt IV zur Anwendbarkeit der GMP-Grundsätze.

(³) Siehe Abschnitt VI zur Anwendbarkeit der GMP.

(⁴) Siehe Abschnitt VI zur Anwendbarkeit der GMP. Die Verwaltung der Arbeitszellbank sollte in einer GMP-Umgebung erfolgen.

(⁵) Es gelten die Standards der guten Anbau- und Sammelpraxis (Good Agricultural and Collection Practice, GACP) für Arzneipflanzen.

- I.4. Bei kontinuierlichen Prozessen von der Gewinnung oder Isolierung des Wirkstoffs aus einer biologischen Quelle bis zur Herstellung des Fertigprodukts (z. B. aus Zellen bestehende Tierarzneimittel, virale Impfstoffe oder Phagen) gelten die Anforderungen dieser Verordnung für den gesamten Herstellungsprozess.

II. PERSONAL

- II.1. Das Personal (einschließlich des Reinigungs- und Wartungspersonals), das in Bereichen beschäftigt ist, in denen biologische Arzneimittel hergestellt und geprüft werden, ist zu Beginn seiner Tätigkeit und fortlaufend zu den hergestellten Arzneimitteln und seinen jeweiligen Aufgaben, einschließlich Maßnahmen zum Schutz des Arzneimittels, des Personals und der Umgebung, sowie gegebenenfalls zu Aspekten der Mikrobiologie zu schulen.
- II.2. Das Personal ist vor einer möglichen Infektion mit den bei der Herstellung verwendeten biologischen Arbeitsstoffen zu schützen. Bei biologischen Arbeitsstoffen, die bekanntermaßen beim Menschen Krankheiten hervorrufen, sind geeignete Vorkehrungen zu treffen, um eine Ansteckung des mit dem Arbeitsstoff oder mit Versuchstieren arbeitenden Personals zu verhindern. Gegebenenfalls ist unter Berücksichtigung der besonderen Merkmale des hergestellten Arzneimittels (z. B. BCG-Impfstoff (¹), Tollwut, Brucellose, Leptospiren, Tuberkulin) und der Aufgaben des Personals eine entsprechende Impf- und Gesundheitsüberwachung vorzusehen.
- II.3. Wird ein Gesundheitszustand, der sich negativ auf die Qualität des Arzneimittels auswirken kann, vom zuständigen Personal gemeldet oder auf andere Weise offenkundig, so ist der Zugang zum Produktions- oder Kontrollbereich zu sperren.
- II.4. Soweit erforderlich, um die Möglichkeit einer Kreuzkontamination auf ein Mindestmaß zu beschränken, ist die Bewegungsfreiheit des gesamten Personals (einschließlich des Qualitätskontroll-, Wartungs- und Reinigungspersonals) nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements einzuschränken (²). Grundsätzlich darf das Personal sich nicht direkt aus Bereichen, in denen Kontakt mit lebenden Mikroorganismen, genetisch veränderten/genomeditierten Organismen, Toxinen oder Tieren besteht, in Bereiche bewegen, wo andere Produkte oder andere Organismen gehandhabt werden. Lässt es sich nicht vermeiden, sind geeignete Kontrollmaßnahmen (unter Berücksichtigung des Risikos) anzuwenden.

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

(²) Personal, das einen Containment-Bereich betritt, in dem in den vorangegangenen zwölf Stunden keine Organismen im offenen Kreislauf gehandhabt wurden, gilt nicht als kontaminationsgefährdet, es sei denn, es handelt sich bei dem betreffenden Organismus um einen biologischen Arbeitsstoff, der eine Krankheit hervorruft, die in dem betreffenden Land oder geografischen Gebiet nicht vorkommt oder für die in dem betreffenden Land oder geografischen Gebiet prophylaktische Maßnahmen oder ein Tilgungsprogramm durchgeführt werden.

- II.5. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um zu verhindern, dass biologische Arbeitsstoffe über das Personal als Träger aus dem Fertigungsbetrieb gelangen. Je nach Art des biologischen Arbeitsstoffs können diese Maßnahmen z. B. vollständige Kleidungswechsel und verpflichtendes Duschen vor Verlassen des Produktionsbereichs beinhalten.

III. RÄUMLICHKEITEN UND AUSRÜSTUNG

III.1. **Räumlichkeiten**

- III.1.1. Die Räumlichkeiten sind so zu gestalten, dass die Risiken sowohl für das Produkt als auch für die Umgebung beherrscht werden. Dies kann durch die Einrichtung von Containment-Bereichen, Reinraumbereichen und kontrollierten Bereichen erreicht werden. Insbesondere gilt:

- a) Die Handhabung hochpathogener lebender biologischer Arbeitsstoffe hat in Containment-Bereichen zu erfolgen (dies gilt auch für Qualitätskontrolle, Forschungs- und Diagnose-Dienstleistungen usw.). Die Containment-Stufe muss an die Pathogenität des Arbeitsstoffs angepasst sein.
- b) Unbeschadet der unter Buchstabe a vorgesehenen Containment-Maßnahmen für bestimmte biologische Organismen kann die Herstellung biologischer Arbeitsstoffe in der Regel in kontrollierten Bereichen erfolgen, sofern sie in komplett geschlossener und sterilisierter Ausrüstung stattfindet und alle relevanten Verbindungen gemäß den Anforderungen des Anhangs I hergestellt werden.
- c) Die Handhabung inaktiver biologischer Arbeitsstoffe hat in reinen Bereichen zu erfolgen. Reinraumbereiche sind auch für die Handhabung nicht infizierter, aus multizellulären Organismen gewonnener Zellen sowie gegebenenfalls sterilfiltrierter Medien zu verwenden.
- d) Prozessschritte im offenen Kreislauf, bei denen Produkte oder Bestandteile verwendet werden, die anschließend nicht sterilisiert werden, sind gegebenenfalls gemäß den Anforderungen des Anhangs I durchzuführen.
- e) Mit Ausnahme von Mischvorgängen und anschließenden Abfüllvorgängen soll in einem Bereich jeweils immer nur ein biologischer Arbeitsstoff gleichzeitig verarbeitet werden.
- f) Produktionsvorgänge wie z. B. Zellerhaltung, Medienaufbereitung, Virusanzüchtung usw., bei denen die Gefahr einer Kontamination besteht, sind in separaten Bereichen durchzuführen, es sei denn, es können geeignete organisatorische und technische Vorkehrungen getroffen werden, um eine Kontamination zu verhindern.
- g) Produktionsbereiche, in denen mit besonders desinfektionsresistenten biologischen Arbeitsstoffen (z. B. sporenbildenden Bakterien) gearbeitet wird, sind bis zur Inaktivierung der biologischen Arbeitsstoffe zu separieren, es sei denn, es können geeignete organisatorische und technische Vorkehrungen getroffen werden, um eine Kontamination zu verhindern.

- III.1.2. Im Rahmen der Strategie zur Kontaminationskontrolle ist der Grad der Umgebungskontrolle auf Partikelverunreinigung und mikrobielle Kontamination der Produktionsbereiche an den Wirkstoff, das Zwischen- oder das Fertigprodukt und den Herstellungsschritt anzupassen, wobei dem Risiko einer Kontamination der Ausgangsstoffe und den Risiken für das Produkt Rechnung zu tragen ist. Soweit nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements relevant, ist das Umgebungsüberwachungsprogramm um Methoden zum Nachweis spezifischer Mikroorganismen (d. h. Wirtsorganismen, Hefen, Schimmelpilze, Anaerobier usw.) zu ergänzen.

- III.1.3. Produktions- und Lagereinrichtungen, Prozesse und Klassifizierungen der Umgebung sind so zu konzipieren, dass eine Kontamination von Produkten durch Fremderreger verhindert wird. Bei nicht geschlossenen Prozessen, bei denen das Arzneimittel der unmittelbaren Raumumgebung ausgesetzt ist (z. B. bei der Zugabe von Zusatzstoffen, Nährmedien, Puffern, Gasen), sind angemessene Kontrollmaßnahmen, einschließlich technischer und Umgebungskontrollen, zu ergreifen. Die in Anhang I behandelten Aspekte sind anzuwenden, einschließlich derer, die sich auf die erforderlichen Umgebungsklassen und zugehörigen Kontrollen beziehen.

- III.1.4. Lüftungsanlagen sind so zu konzipieren, zu konstruieren und zu warten, dass das Risiko einer Kreuzkontamination zwischen verschiedenen Bereichen der Herstellungsstätte minimiert wird und, wo erforderlich, ein Containment möglich ist. Es können spezielle Anlagen für spezielle Bereiche notwendig sein. Nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements ist die Verwendung von Außenluft-Systemen in Betracht zu ziehen.

- III.1.5. Die Verarbeitung steriler Produkte hat in Bereichen mit Überdruck zu erfolgen. In bestimmten Bereichen, wo eine Pathogen-Exposition gegeben ist, ist jedoch aus Containment-Gründen ein Unterdruck zulässig. Werden Unterdruckbereiche oder Sicherheitswerkbänke für die aseptische Verarbeitung von Materialien mit besonderen Risiken (z. B. Pathogene) verwendet, so müssen sie von einem Reinraumbereich mit Überdruck und mit geeigneter Reinheitsklasse umgeben sein. Diese Druckkaskaden sind klar zu definieren und unterliegen einer ständigen Überwachung mit geeigneten Alarmeinstellungen.
- III.1.6. Abluftfilter müssen hydrophob sein und für ihre vorgesehene Lebensdauer in angemessenen Abständen durch Prüfung ihrer Unversehrtheit nach geeigneten Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements validiert werden.
- III.1.7. Soweit zur Vermeidung von Kontaminationsrisiken erforderlich, müssen Geräte-Durchreichen und Umkleideräume über einen Sicherheitsmechanismus oder ein anderes zweckdienliches System verfügen, das das gleichzeitige Öffnen von mehr als einer Tür verhindert. Umkleideräume sind mit gefilterter Luft zu versorgen, die denselben Standards entspricht wie die Luft im Arbeitsbereich, und mit einem Luftabsaugungssystem auszurüsten, das unabhängig vom Arbeitsbereich einen angemessenen Luftaustausch sicherstellt. Geräte-Durchreichen sind grundsätzlich genauso zu belüften, jedoch können unbelüftete Durchreichen oder solche, die lediglich über eine Luftzufuhr verfügen, ebenfalls zulässig sein.
- III.1.8. Drainagesysteme müssen so konstruiert sein, dass Ausflüsse wirksam neutralisiert oder dekontaminiert werden können, um das Risiko einer Kreuzkontamination zu minimieren. In Bezug auf die mit biogefährdenden Abfällen verbundenen Risiken sind die örtlichen Bestimmungen zur Minimierung des Risikos einer Kontamination der äußeren Umgebung einzuhalten.

Containment

- III.1.9. Containment-Bereiche müssen so konzipiert sein, dass gewährleistet ist, dass sie sich leicht desinfizieren lassen, und zudem folgende Merkmale aufweisen:
- a) Keine direkte Entlüftung nach außen.
 - b) Unterdruckbelüftung: Die Luft muss durch HEPA-Filter abgesaugt werden und darf nur unter Verwendung weiterer HEPA-Filtration und ausschließlich in denselben Bereich rezirkuliert werden (grundsätzlich würde diese Bedingung erfüllt, wenn die rezirkulierte Luft durch die normalen Zufuhr-HEPA-Filter für diesen Bereich geleitet wird). Die Rezirkulierung von Luft zwischen Bereichen ist nur dann zulässig, wenn die Luft durch zwei Abluft-HEPA-Filter geleitet wird, von denen der erste kontinuierlich auf Funktionsfähigkeit überwacht wird, und angemessene Vorkehrungen zur sicheren Entlüftung im Falle seines Versagens bestehen.

Werden bei der aseptischen Verarbeitung von Materialien mit besonderen Risiken für Containment-Zwecke Bereiche mit Unterdruck genutzt, so sind diese mit einem Überdruck-Reinraumbereich der geeigneten Reinheitsklasse (Blasenschleuse oder Sink-Schleuse) zu kombinieren. Diese Druckkaskaden sind klar zu definieren und unterliegen einer ständigen Überwachung mit geeigneten Alarmeinstellungen.
 - c) Abweichend von Buchstabe b ist die Luft aus Produktionsbereichen, in denen exotische Organismen⁽³⁾ gehandhabt werden, durch zwei in Serie angeordnete HEPA-Filter zu entlüften, und Luft aus den Produktionsbereichen darf nicht rezirkuliert werden.
 - d) Es ist ein System zum Sammeln und Desinfizieren flüssiger Ableitungen, einschließlich kontaminierten Kondensats aus Sterilisatoren, Biogeneratoren usw., einzurichten. Darüber hinaus sind feste Abfälle, einschließlich Tierkadavern, sachgemäß zu desinfizieren, zu sterilisieren bzw. zu verbrennen. Kontaminierte Filter sind auf sichere Art und Weise zu entfernen.
 - e) Umkleideräume sind als Schleusen auszulegen und zu nutzen und müssen erforderlichenfalls über Wasch- und Duschmöglichkeiten verfügen. Luftdruckunterschiede sind so vorzusehen, dass kein Luftstrom zwischen dem Arbeitsbereich und der äußeren Umgebung entsteht und außerhalb des Arbeitsbereichs getragene Oberbekleidung nicht kontaminiert werden kann.

⁽³⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „exotischer Organismus“ einen biologischen Arbeitsstoff, der eine Krankheit hervorruft, die in dem betreffenden Land oder geografischen Gebiet nicht vorkommt oder für die in dem betreffenden Land oder geografischen Gebiet prophylaktische Maßnahmen oder ein Tilgungsprogramm durchgeführt werden.

- f) Es ist ein Luftschleusensystem vorhanden, durch das Geräte hindurch passen und das so ausgelegt ist, dass keine kontaminierte Luft zwischen dem Arbeitsbereich und der äußeren Umgebung strömen kann und in der Luftschleuse kein Kontaminationsrisiko für die Geräte besteht. Die Luftschleuse muss groß genug sein, um eine wirksame Oberflächendekontamination der hindurchgeschleusten Materialien zu ermöglichen. Es ist ein Zeitmessgerät an den Schleusentüren in Erwägung zu ziehen, damit der Dekontaminationsprozess ausreichend Zeit erhält, um seine Wirkung zu entfalten.
- g) Gegebenenfalls ist zur sicheren Beseitigung von Abfallstoffen und zum Einbringen steriler Gegenstände ein Doppeltür-Autoklav zu verwenden.

III.1.10. Die Containment-Maßnahmen und -Verfahren, die der Sicherheit des Bedienpersonals und der Umgebung dienen, dürfen nicht im Widerspruch zu den Maßnahmen stehen, die erforderlich sind, damit die Produktqualität gewährleistet ist.

Mehrprodukt-Betriebsstätte

III.1.11. Die Herstellung biologischer Arzneimittel in Mehrprodukt-Betriebsstätten ist zulässig, wenn geeignete Maßnahmen implementiert werden, um eine Kreuzkontamination zu verhindern, wie zum Beispiel:

- Maßnahmen zur Verhinderung einer Kreuzkontamination mit nicht zugehörigen Bereichen oder Ausrüstung (z. B. Einsatz von Materialien zum einmaligen Gebrauch und technische Maßnahmen wie geschlossene Systeme),
- validierte Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren vor der anschließenden Herstellung anderer Produkte (betrifft auch das Heiz-, Lüftungs- und Klimatisierungssystem (HLK-System),
- Umgebungsüberwachung in angrenzenden Bereichen – während der Herstellung und nach Abschluss der Reinigung und Dekontamination –, speziell angepasst an den herzustellenden Mikroorganismus. Risiken, die sich aus dem Einsatz bestimmter Überwachungseinrichtungen (z. B. Luftpartikelüberwachung) in Bereichen ergeben, in denen lebende und/oder sporenbildende Organismen gehandhabt werden, sind gebührend zu berücksichtigen,
- Kontrolle der Bewegung/Entfernung von Produkten, Ausrüstung, Hilfseinrichtungen (z. B. für die Kalibrierung und Validierung) und Einwegartikeln, um eine Kontamination anderer Bereiche, Produkte oder Produktstufen zu verhindern (z. B. Vermeidung der Kontamination von inaktivierten Arzneimitteln oder Toxoiden durch nicht inaktivierte Arzneimittel),
- kampagnenbasierte Herstellung.

Umfasst die Produktion die Herstellung mehrerer kleiner Chargen aus verschiedenen Ausgangsstoffen, so sind bei der Prüfung der Zulässigkeit der gleichzeitigen Herstellung Faktoren wie die Gesundheit der Spender und das Risiko eines vollständigen Verlusts zu berücksichtigen.

III.1.12. Bei der Beurteilung, ob für die Endverarbeitung (Formulierung, Abfüllung und Verpackung) spezielle Einrichtungen erforderlich sind, sind auch die besonderen Merkmale des betreffenden biologischen Arzneimittels und die Merkmale anderer Arzneimittel, einschließlich nichtbiologischer Arzneimittel, die in derselben Einrichtung verarbeitet werden, zu berücksichtigen.

Weitere Kontrollmaßnahmen für die Endverarbeitung können die Notwendigkeit spezifischer Zugabesequenzen, Mischgeschwindigkeiten, Zeit- und Temperatursteuerungen, Grenzwerte für die Lichtexposition sowie Eindämmungs- und Reinigungsverfahren bei Auslaufen oder Verschütten umfassen.

III.2. Ausrüstung

III.2.1. Ausrüstung, die für die Handhabung lebender Organismen und Zellen verwendet wird, einschließlich für die Probenahme, muss geeignet sein, eine Kontamination während der Verarbeitung zu verhindern, die Dekontamination und Sterilisation (sofern zutreffend) zu erleichtern und eine Verwechslung verschiedener Organismen oder Produkte zu vermeiden.

Besonderes Augenmerk ist auf Kontrollmaßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination durch nicht ortsfeste Ausrüstungsteile wie Rohrleitungen, Ventile und Filter zu richten (z. B. angemessene Kennzeichnung ihrer Funktion).

- III.2.2. Zur Lagerung biologischer Arbeitsstoffe oder Arzneimittel verwendete Ausrüstung ist so zu konstruieren und zu verwenden, dass Verwechslungen unmöglich sind. Alle gelagerten Gegenstände sind klar und eindeutig zu kennzeichnen und in auslaufsicheren Behältern aufzubewahren.
- III.2.3. Bestimmte Geräte, z. B. solche, die einer Temperaturregelung bedürfen, sind mit Aufzeichnungs- und/oder Alarmsystemen auszustatten. Um Ausfälle zu vermeiden, ist ein System der vorbeugenden Wartung zusammen mit einer Trendanalyse aufgezeichneter Daten einzusetzen.
- III.2.4. Geschlossene Vorrichtungen für das primäre Containment müssen so beschaffen sein, dass ein Entweichen von biologischen Arbeitsstoffen in die unmittelbare Arbeitsumgebung verhindert wird. Das ordnungsgemäße Funktionieren ist regelmäßig zu überprüfen. Die Ein- und Auslässe für Gase sind angemessen zu schützen, z. B. durch die Verwendung sterilisierender hydrophober Filter, damit ein angemessenes Containment erreicht wird. Das Einbringen oder Entfernen von Material hat in einem sterilisierbaren geschlossenen System oder auch mit geeigneter laminarer Luftströmung zu erfolgen.
- III.2.5. Erforderlichenfalls ist die Ausrüstung nach einem validierten Verfahren ordnungsgemäß zu sterilisieren. Ausrüstung, die zur Aufreinigung, Abscheidung oder Konzentrierung verwendet wird, ist zumindest vor der Verwendung für ein anderes Produkt zu sterilisieren oder zu desinfizieren. Die Auswirkungen der Sterilisationsverfahren auf die Effektivität und Validität der Geräte sind zu untersuchen, um die Lebensdauer der Geräte zu ermitteln.
- III.2.6. Gegebenenfalls sind die Systeme „Clean in Place“ (CIP) ⁽⁴⁾ und „Steam in Place“ (SIP) ⁽⁵⁾ (Sterilisation direkt in der Anlage) zu verwenden. Die Ventile der Fermentierungsbehälter müssen vollständig dampfsterilisierbar sein.
- III.2.7. Das Befüllen von Gefriertrocknern erfordert einen geeigneten Reinraum-/Containment-Bereich. Durch das Entleeren von Gefriertrocknern wird die unmittelbare Umgebung kontaminiert. Daher ist der Reinraum für einendige Gefriertrockner zu dekontaminieren, bevor eine weitere Fertigungscharge in den Bereich eingeführt wird, sofern diese nicht dieselben Organismen enthält. Doppeltür-Gefriertrockner sind nach jedem Zyklus zu sterilisieren, sofern sie nicht in einem Reinraum geöffnet werden. Die Sterilisation von Gefriertrocknern erfolgt gemäß Anhang I. Wird auf Basis von Produktionskampagnen gearbeitet, sind sie mindestens nach jeder Kampagne zu sterilisieren.

IV. TIERE

Die Verwendung von Tieren oder tierischem Material bei der Herstellung von Tierarzneimitteln unterliegt besonderen zusätzlichen Anforderungen:

- a) Biologische Stoffe und Arzneimittel müssen mit der neuesten Fassung der Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel in Einklang stehen.
- b) Bei den Spezifikationen für Materialien tierischen Ursprungs sind gegebenenfalls Aspekte wie Alter, Gewicht und Gesundheitszustand der Tiere zu berücksichtigen; sie müssen den Zulassungsbedingungen entsprechen.
- c) Gegebenenfalls sind die Vorschriften des Arzneibuchs zu beachten, wie z. B. die Notwendigkeit spezifischer Testungen auf festgelegten Stufen.
- d) Es ist ein Gesundheitsprogramm zur Überwachung von Fremd-Agenzien von Belang (Zoonosen, Erkrankungen von Ursprungstieren) einzurichten. Bei der Einrichtung eines solchen Programms ist fachlicher Rat einzuholen. Insbesondere sind bei der Bewertung der Risiko- und Risikominderungsfaktoren Berichte aus vertrauenswürdigen Quellen über die nationale Prävalenz von Krankheiten zu berücksichtigen. Zu diesen Quellen gehören die Weltorganisation für Tiergesundheit (WOAH) ⁽⁶⁾ sowie Informationen über Gesundheitsüberwachungs- und -kontrollsysteme auf nationaler und lokaler Ebene.

⁽⁴⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Clean in Place“ ein in der Regel automatisiertes Verfahren zur Reinigung von Ausrüstung, Rohren, Behältern und zugehörigen Verbindungselementen von innen, ohne dass die Anlage zerlegt werden muss.

⁽⁵⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Steam in Place“ ein in der Regel automatisiertes Verfahren zur Sterilisation von Ausrüstung, Rohren, Behältern und zugehörigen Verbindungselementen von innen unter Verwendung von Dampf, ohne dass die Anlage zerlegt werden muss.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Krankheitsfälle bei Ursprungs-/Spendertieren sind im Hinblick auf die Eignung dieser Tiere sowie die Eignung in Kontakt stehender Tiere für die weitere Verwendung (in der Herstellung, als Quelle für Ausgangs- und Rohstoffe, in der Qualitätskontrolle und bei Sicherheitsprüfungen) zu untersuchen. Die getroffenen Entscheidungen sind zu dokumentieren.
Es ist ein Look-back-Verfahren einzurichten, das den Entscheidungsprozess über die fortbestehende Eignung des biologischen Wirkstoffs oder Arzneimittels, in welchem die Ausgangs- oder Rohstoffe tierischen Ursprungs verwendet oder integriert wurden, stützt. Dieser Entscheidungsprozess kann die wiederholte Prüfung von Rückstellungsproben desselben Spendertiers aus vorhergehender Gewinnung (falls zutreffend) umfassen, um die letzte Spende mit negativem Befund zu bestimmen.
Wartezeiten für Therapeutika, die in der Behandlung der Ursprungs-/Spendertiere eingesetzt werden, sind zu dokumentieren und zu verwenden, um entsprechende Tiere für einen festgelegten Zeitraum aus dem Programm zu nehmen.
- f) Besondere Aufmerksamkeit gilt der Prävention und Überwachung von Infektionen bei den Ursprungs-/Spendertieren, wobei auch Aspekte betreffend die Gewinnung, den Betrieb, die Haltung, die Verfahren zum Schutz vor biologischen Gefahren, die Testverfahren oder die Kontrolle von Einstreu und Futtermittel-Materialien zu berücksichtigen sind. Dies ist von besonderer Bedeutung für spezifiziert pathogenfreie ⁽⁷⁾ Tiere, bei denen die Anforderungen der PhEur-Monografie erfüllt sein müssen. Bei anderen Tierkategorien (z. B. gesunden Herden oder Beständen) sind Unterbringung und Gesundheitsüberwachung festzulegen.
- g) Bei Arzneimitteln, die aus genetisch veränderten oder genomeditierten Tieren hergestellt werden, muss bei der Erzeugung solcher Tiere die Rückverfolgbarkeit zu den Ursprungstieren gewährleistet sein.
- h) Unterbringungen für Tiere, die zur Herstellung und Kontrolle von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln verwendet werden, müssen von den Produktions- und Kontrollbereichen getrennt sein. Für diese Unterbringungen sind geeignete Containment- und/oder Reinraum-Maßnahmen vorzusehen und sie müssen von anderen Tierunterbringungen getrennt sein. Es ist besonders wichtig zu gewährleisten, dass für Unterbringungen, in denen für die Qualitätskontrolle mit pathogenen biologischen Arbeitsstoffen verwendete Tiere untergebracht werden, geeignete Containment-Maßnahmen vorgesehen werden.
- i) In der Produktionsstätte sind die Tiere, die biologischen Arbeitsstoffe und die an ihnen durchgeführten Versuche ordnungsgemäß zu kennzeichnen, um jegliche Verwechslungsgefahr auszuschließen und alle ermittelten Gefahren zu beherrschen.
- j) Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um die Qualität und Rückverfolgbarkeit von Material tierischen Ursprungs aus Schlachthöfen zu gewährleisten. Insbesondere sind in der Vereinbarung/dem Liefervertrag mit dem Schlachthof die erforderlichen Maßnahmen zur Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit des bezogenen Materials sowie die Durchführung angemessener Hygiene- und anderer notwendiger Kontrollmaßnahmen im Schlachthof zu regeln.
- k) In der gesamten Lieferkette und beim Transport von Tieren oder tierischen Materialien, die für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, sind angemessene Kontrollen (nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements) durchzuführen, einschließlich einer detaillierten Dokumentation zur Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit. Die Rückverfolgbarkeit muss gewährleistet sein, einschließlich der Bewegung von Material zwischen den Orten der Sammlung, der teilweisen und abschließenden Reinigung, Lagereinrichtungen, Hubs, Sammelgutspediteuren und Maklern. Diese Vorkehrungen sind im Detail zu protokollieren und etwaige Verstöße sind aufzunehmen, zu untersuchen und zu beheben.

⁽⁷⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „spezifiziert pathogenfrei“ Tiere, die frei von spezifizierten Pathogenen sind. Diese Herden oder Bestände leben in einer gemeinsamen Umgebung und verfügen über eigene Pfleger, die keinen Kontakt zu Nicht-SPF-Gruppen haben.

V. AUSGANGS- UND ROHSTOFFE

- V.1. Ursprung, Herkunft und Eignung biologischer Ausgangs- und Rohstoffe (z. B. Kryoprotektoren, Feederzellen, Reagenzien, Nährmedien, Puffer, Seren, Enzyme, Zytokine, Wachstumsfaktoren) sind in schriftlichen Spezifikationen klar anzugeben. Die Spezifikationen müssen Qualitätsanforderungen enthalten, um zu gewährleisten, dass die Stoffe für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sind, und um die Variabilität zu minimieren (unter Berücksichtigung relevanter Aspekte der Produktion und der Kontrolle). Mikrobiologische Kontrollen sind besonders wichtig. Die Spezifikationen müssen mit den Zulassungsbedingungen in Einklang stehen. Ausgangs- und Rohstoffe sind auf den verschiedenen Produktionsstufen entsprechend zu kennzeichnen.
- V.2. Wenn die für die Freigabe der Ausgangsstoffe erforderliche(n) Prüfung(en) sehr zeitaufwendig ist/sind (z. B. Sterilitätsprüfung), kann es zulässig sein, mit der Verarbeitung der Ausgangsstoffe zu beginnen, bevor das Prüfergebnis/die Prüfergebnisse vorliegen. Das Risiko, ein potenziell fehlerhaftes Material zu verwenden, sowie die mögliche Auswirkung auf andere Chargen müssen verstanden und nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements bewertet werden. In solchen Fällen soll das Fertigprodukt nur dann freigegeben werden, wenn die Testergebnisse zufriedenstellend sind.
- V.3. Das Risiko einer Kontamination der Ausgangs- und Rohstoffe im Verlauf der Lieferkette muss mit besonderem Augenmerk auf TSE beurteilt werden. Außerdem ist das Risiko einer Kontamination durch andere Materialien, die direkt mit der Herstellungsausrüstung oder dem Produkt in Berührung kommen (z. B. für Media Fills verwendete Medien und Schmierstoffe, die mit dem Produkt in Berührung kommen können), zu berücksichtigen.
- V.4. Es ist eine Kontrollstrategie nach den Grundsätzen des Anhangs 1 zu implementieren, um das Produkt und die Zubereitung von Lösungen, Puffern und anderen Zusätzen zu schützen. Die erforderlichen Kontrollen zur Gewährleistung der Qualität der Ausgangs- und Rohstoffe und des aseptischen Herstellungsprozesses sind besonders wichtig, wenn eine Sterilisation des Fertigprodukts nicht möglich ist.
- V.5. Ist eine Sterilisation der Ausgangs- und Rohstoffe erforderlich, so ist diese nach Möglichkeit mit Hitze durchzuführen. Erforderlichenfalls können auch andere geeignete Verfahren zur Inaktivierung von biologischem Material (z. B. Bestrahlung und Filtration) angewendet werden.
- V.6. Der Einsatz von Antibiotika in den frühen Phasen des Herstellungsprozesses zur Verringerung der Biobelastung (z. B. im Zusammenhang mit der Beschaffung lebender Gewebe und Zellen) ist allgemein zu vermeiden. Ihre Verwendung muss hinreichend begründet sein. In solchen Fällen sind die Antibiotika auf der in der Arzneimittelzulassung angegebenen Stufe aus dem Herstellungsprozess zu entfernen.
- V.7. In der gesamten Lieferkette sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um die Rückverfolgbarkeit von Stoffen tierischen und menschlichen Ursprungs, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, zu gewährleisten.

Informationen über die Gesundheit des Spenders (Mensch oder Tier), die sich auf die Qualität des Tierarzneimittels auswirken und die nach der Beschaffung erlangt werden, sind bei Rückrufverfahren zu berücksichtigen.

VI. SAATGUT UND ZELLBANKSYSTEM

- VI.1. Um eine unerwünschte Abdrift von Eigenschaften zu verhindern, die sich aus wiederholten Subkulturen oder mehreren Generationen ergeben kann, muss die Produktion biologischer Stoffe und Produkte, die durch mikrobielle Kultur, Zellkultur oder Vermehrung in Embryonen und Tieren gewonnen werden, auf einem Master- und Arbeitssaatgut-System ⁽⁸⁾ und/oder Master- und Arbeitszellbank-System ⁽⁹⁾ beruhen.

⁽⁸⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Mastersaatgut“ eine Kultur eines Mikroorganismus, die aus einem einzigen Bulkmaterial zur Erzielung einer einheitlichen Qualität, zur Sicherung der Haltbarkeit und zur Verhinderung einer Kontamination in einem einzigen Arbeitsschritt in Einzelbehälter gegeben und zusammen verarbeitet wird.

Im Sinne dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Arbeitssaatgut“ eine Kultur eines Mikroorganismus, die aus dem Mastersaatgut hervorgegangen und zur Verwendung in der Produktion bestimmt ist.

⁽⁹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Masterzellbank“ eine Kultur von Zellen, die in einem einzigen Arbeitsgang auf Behälter verteilt, zusammen verarbeitet und so aufbewahrt werden, dass ihre einheitliche Qualität und Haltbarkeit gewährleistet ist und eine Kontamination verhindert wird.

Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Arbeitszellbank“ eine Kultur von Zellen, die aus der Masterzellbank hervorgegangen und zur Verwendung bei der Herstellung von Produktionszellkulturen bestimmt sind. Der Begriff „genetisch veränderte/genomeditierte Arbeitsbank“ wird mit derselben Bedeutung verwendet, jedoch für Pflanzen oder Tiere, die genetisch verändert wurden oder deren Genom editiert wurde.

- VI.2. Die Anzahl der Generationen (Populationsdopplungen, Passagen) zwischen Saatgut oder Zellbank, biologischem Wirkstoff und dem Fertigprodukt müssen mit den Spezifikationen in der Arzneimittelzulassung übereinstimmen.
- VI.3. Im Rahmen des Produktlebenszyklusmanagements sind Saatgut und Zellbänke, einschließlich der Ebene des Master- und Arbeitssaatguts, unter nachweislich geeigneten Umständen zu etablieren. Dazu zählt eine kontrollierte Umgebung, die zum Schutz des Saatguts und der Zellbank sowie des damit umgehenden Personals geeignet ist. Darüber hinaus darf es während der Etablierung des Saatguts und der Zellbank keinen gleichzeitigen Umgang mit anderem lebenden oder infektiösen Material (z. B. Viren, Zelllinien oder Zellstämme) im selben Bereich oder durch dieselben Personen geben.
- VI.4. Für die Schritte vor dem Anlegen des Mastersaatguts oder der Masterzellbank, auf die nur die GMP-Grundsätze anwendbar sind, muss eine entsprechende Dokumentation vorliegen, um die Rückverfolgbarkeit ab der initialen Gewinnung und der genetischen Entwicklung, sofern zutreffend, zu gewährleisten. Diese muss die während der Entwicklung verwendeten Komponenten umfassen, die möglicherweise die Produktsicherheit beeinflussen (z. B. Reagenzien biologischen Ursprungs). Bei Impfstoffen müssen die Anforderungen der Monografie für Tiervakzine des Europäischen Arzneibuchs (01/2023:0062) eingehalten werden.
- VI.5. Nach der Etablierung der Master- und Arbeitszellbänke und des Master- und Arbeitssaatguts sind Quarantäne- und Freigabeverfahren zu befolgen, einschließlich einer angemessenen Charakterisierung und Überprüfung auf Kontaminanten. Ihre fortbestehende Eignung muss ferner durch die Beständigkeit der Merkmale und der Qualität der aufeinanderfolgenden Produktchargen nachgewiesen werden. Ein Nachweis der Stabilität und der Rückgewinnung von Saatgut und Banken ist zu dokumentieren und Protokolle sind so aufzubewahren, dass eine Trendauswertung möglich ist.
- VI.6. Saatgut und Zellbänke sind so aufzubewahren und zu verwenden, dass die Risiken einer Kontamination oder Beeinträchtigung minimiert werden (z. B. Lagerung in der Gasphase flüssigen Stickstoffs in versiegelten Behältern). Durch Kontrollmaßnahmen für die Aufbewahrung verschiedener Saaten und/oder Zellen in demselben Bereich oder derselben Ausrüstung ist zu gewährleisten, dass es nicht zu Verwechslungen kommt, und es muss die infektiöse Natur des Materials berücksichtigt werden, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden.
- VI.7. Lagerbehälter sind zu versiegeln, eindeutig zu kennzeichnen und bei einer geeigneten Temperatur aufzubewahren. Lagerbestände sind zu erfassen. Die Lagertemperatur ist kontinuierlich zu protokollieren. Falls flüssiger Stickstoff verwendet wird, ist der Stickstofffüllstand zu überwachen. Abweichungen von festgelegten Grenzwerten sowie Korrektur- und Präventivmaßnahmen sind zu protokollieren.
- VI.8. Es empfiehlt sich, Bestände aufzuteilen und die aufgeteilten Bestände an unterschiedlichen Orten aufzubewahren, um das Risiko eines vollständigen Verlusts zu minimieren. Die Kontrollen an diesen Orten müssen die in den vorangehenden Abschnitten genannten Sicherungen vorsehen.
- VI.9. Die Lager- und Handhabungsbedingungen für die Bestände sind nach denselben Verfahren und Parametern zu steuern. Aus dem Saatgut-/Zellbankmanagementsystem entnommene Behälter dürfen nicht wieder zurückgestellt werden.
- VII. PRODUKTION
- VII.1. Die Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements sind auf allen Stufen der Herstellung biologischer Tierarzneimittel zu befolgen, um die Prozessvariabilität zu minimieren und die Reproduzierbarkeit zu verbessern. Die Wirksamkeit der eingesetzten Maßnahmen ist bei der Überprüfung der Produktqualität neu zu bewerten.
- VII.2. Kritische betriebliche (Prozess-) Parameter und andere Eingangsparameter, die sich auf die Produktqualität auswirken, sind zu ermitteln, zu validieren und zu dokumentieren und es muss nachgewiesen werden, dass sie innerhalb der vorgeschriebenen Parameter liegen.
- VII.3. Änderungen am Herstellungsprozess müssen den Anforderungen des Artikels 26 Absatz 3 entsprechen. Darüber hinaus sind die kumulativen Auswirkungen von Änderungen am Herstellungsprozess auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Fertigprodukts regelmäßig zu bewerten.

- VII.4. Werden Ausgangsstoffe von verschiedenen Spendern verwendet, so sind geeignete Kontrollen durchzuführen, um das Risiko einer Kreuzkontamination oder einer Vermischung zu minimieren.
- VII.5. Bei Biostoffen, die nicht sterilisiert werden können (z. B. durch Filtration), muss die Verarbeitung unter aseptischen Bedingungen erfolgen, um den Eintrag von Kontaminanten zu minimieren. Die Anforderungen an die aseptische Herstellung gemäß Anhang I sind zu befolgen.
- VII.6. In den Zulassungsbedingungen oder gegebenenfalls in den Monografien des Arzneibuchs ist festgelegt, ob und bis zu welcher Stufe die bei der Herstellung biologischer Tierarzneimittel verwendeten Stoffe und Materialien einen bestimmten Grad an Biobelastung aufweisen können oder steril sein müssen. Es sind geeignete Kontrollen durchzuführen, um sicherzustellen, dass die festgelegten Grenzwerte eingehalten werden.
- VII.7. Auf allen Produktionsstufen und bei allen Kontrollen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um das Auftreten unerwünschter Biobelastungen und damit verbundener Metaboliten und Endotoxine zu verhindern bzw. zu minimieren.
- VII.8. Es ist eine Kontrollstrategie für das Einführen von Gegenständen und Materialien in einen Produktionsbereich nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements zu implementieren. Gegebenenfalls ist Folgendes zu implementieren:
- Bei aseptischen Prozessen sollen hitzebeständige Gegenstände und Materialien vorzugsweise durch einen doppelseitigen Autoklav oder einen doppelseitigen Ofen in Reinraum-/Containment-Bereiche⁽¹⁰⁾ eingeführt werden. Hitzeunbeständige Gegenstände und Materialien sind durch eine Luftschleuse mit verriegelten Türen, in der sie einem wirksamen Oberflächendesinfektionsverfahren unterzogen werden, einzuführen. Eine Sterilisation von Gegenständen und Materialien kann an anderer Stelle erfolgen, sofern mehrere Umhüllungen genutzt werden (soweit erforderlich, in der Anzahl der Zugangsstufen in den reinen Bereich) und beim Eintritt durch eine Schleuse angemessene Oberflächendesinfektionsmaßnahmen erfolgen.
 - Geräte, Glasgeräte sowie die äußeren Oberflächen von Produktbehältern und ähnlichen Materialien sind vor dem Transfer aus einem Containment-Bereich heraus mithilfe eines validierten Verfahrens zu desinfizieren. Nur das absolut erforderliche Minimum an Materialien darf in den Bereich ein- und aus dem Bereich herausgeführt werden.
 - Flüssige oder feste Abfälle wie z. B. Feststoffe, die bei der Verwendung von Eiern zurückbleiben, Nährmedienflaschen zum einmaligen Gebrauch, unerwünschte Kulturen oder biologische Arbeitsstoffe sind möglichst vor dem Transfer aus einem Containment-Bereich heraus zu sterilisieren oder zu desinfizieren. Jedoch können sich in manchen Fällen auch Alternativen wie versiegelte Behälter oder Leitungen anbieten.
 - Soweit relevante/kritische Rohstoffe (z. B. Nährmedien und Puffer) während des Herstellungsprozesses gemessen oder gewogen werden müssen (z. B. aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Variabilität), können kleine Bestände dieser Rohstoffe für eine bestimmte Dauer auf der Grundlage festgelegter Kriterien (z. B. für die Dauer der Herstellung der Charge oder der Kampagne) im Herstellungsbereich aufbewahrt werden.
- VII.9. Die wachstumsfördernden Eigenschaften von Nährmedien müssen nachweislich für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet sein. Nach Möglichkeit sind die Medien an Ort und Stelle zu sterilisieren.
- VII.10. Die Zugabe von Materialien oder Kulturen in Fermenter und andere Behälter und die Probenahme sind unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen vorzunehmen, um eine Kontamination und – im Falle lebender Mikroorganismen – einen Austritt zu verhindern. Dabei ist dafür Sorge zu tragen, dass die Behälter vor der Zugabe oder Probenahme ordnungsgemäß verbunden wurden. In sterile Bioreaktoren zugegebene Gase, Medien, Säuren oder Laugen, Antischaummitteln und andere Materialien müssen gegebenenfalls steril sein.
- VII.11. Es kann eine kontinuierliche Überwachung einiger Produktionsprozesse, z. B. der Fermentation, erforderlich sein (z. B. kontinuierliche Überwachung von Parametern wie Temperatur, pH-Wert, pO₂, CO₂ und Zulaufstrom (Feed Rate) oder Kohlenstoffquelle im Verhältnis zum Zellwachstum); diese Daten sind in das Chargenprotokoll aufzunehmen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf die erforderlichen Qualitätskontrollen bei kontinuierlicher Kultur zu richten.

⁽¹⁰⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Reinraum-/Containment-Bereich“ einen Bereich, der so konstruiert ist und betrieben wird, dass gleichzeitig die Ziele eines Reinraumbereichs und eines Containment-Bereichs verwirklicht werden.

- VII.12. Die Bildung von Tröpfchen und die Erzeugung von Schaum ist bei der Herstellung so weit wie möglich zu vermeiden oder zu minimieren. Bei der Zentrifugation und der Vermischung von Produkten kann es zu Aerosolbildung kommen. Daher sind geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung zu treffen, um das Risiko einer Kreuzkontamination oder gegebenenfalls die Risiken für das Betriebspersonal oder die Umgebung zu minimieren.
- VII.13. Unbeabsichtigt verschüttete Materialien, insbesondere lebende Mikroorganismen, sind schnell und sicher zu beseitigen. Es müssen validierte Dekontaminationsmaßnahmen für die einzelnen Organismen oder Gruppen zusammengehöriger Organismen verfügbar sein. Sind verschiedene Stämme einzelner Bakterienarten oder sehr ähnliche Viren betroffen, kann das Dekontaminierungsverfahren mit einem repräsentativen Stamm validiert werden, es sei denn, es besteht Grund zu der Annahme, dass sie sich in ihrer Resistenz gegen den/die betreffenden Wirkstoff(e) möglicherweise erheblich voneinander unterscheiden.
- VII.14. Offenkundig kontaminierte Produktions- und Kontrollmaterialien, einschließlich Unterlagen, z. B. durch verschüttete Flüssigkeiten oder Aerosole, oder wenn ein potenziell gefährlicher Organismus beteiligt ist, sind angemessen zu dekontaminieren oder die Informationen müssen auf andere Weise weitergeleitet werden.
- VII.15. Es sind Vorkehrungen zu treffen, um eine Kontamination oder Verwechslung während der Inkubation zu vermeiden. Für infizierte und nichtinfizierte Behälter sowie generell für verschiedene Organismen oder Zellen sind getrennte Inkubatoren zu verwenden. Inkubatoren, die mehr als einen Organismus oder Zelltyp enthalten, sind nur zulässig, wenn geeignete Maßnahmen zur Versiegelung, Dekontamination der Oberfläche und Trennung der Behälter ergriffen werden. Kulturgefäße und andere Behälter sind sorgfältig und deutlich zu beschriften. Es sind spezifische Reinigungs-/Dekontaminationsverfahren für Inkubatoren festzulegen.
- VII.16. In Fällen, in denen während der Herstellung Viren inaktiviert oder beseitigt werden, sind Vorkehrungen zu treffen, um das Risiko einer Rekontamination behandelter Produkte durch nicht behandelte Produkte zu vermeiden. Behälter, die inaktivierte Produkte enthalten, dürfen nicht in Bereichen geöffnet oder beprobt werden, in denen sich lebende biologische Arbeitsstoffe befinden. Bei sterilen Produkten und bei der aseptischen Herstellung hat die Handhabung gemäß Anhang I zu erfolgen.
- VII.17. Das Verfahren für die Inaktivierung lebender Organismen muss validiert werden. Bei Produkten, die durch Zugabe eines Reagens inaktiviert werden (z. B. Mikroorganismen bei der Herstellung von Impfstoffen), muss das Verfahren die vollständige Inaktivierung des lebenden Organismus gewährleisten und jede nachfolgende Kontamination durch Kontakt mit Ausrüstungsflächen verhindern.
- VII.18. Wird chromatografische Ausrüstung verwendet, ist eine geeignete Kontrollstrategie für Matrizen, Gehäuse und zugehörige Ausrüstung (nach den Grundsätzen des Risikomanagements) zu implementieren, wenn diese bei der Kampagnenherstellung und in Umgebungen, die für mehrere Produkte genutzt werden, eingesetzt werden. Die Wiederverwendung ein und derselben Matrix in unterschiedlichen Prozessstufen ist zu vermeiden. Eine etwaige solche Wiederverwendung muss durch angemessene Validierungsdaten gestützt werden. Für die Chromatografiesäulen sind die Akzeptanzkriterien, Betriebsbedingungen, Regenerationsmethoden, Lebensdauer und Desinfektions- bzw. Sterilisationsverfahren festzulegen.
- VII.19. Für die Verwendung von bestrahlten Ausrüstungen und Materialien gelten die Anforderungen des Anhangs VII.
- VII.20. Die Befüllung hat so bald wie möglich nach der Produktion zu erfolgen. Behälter mit Bulkware müssen vor dem Befüllen versiegelt, entsprechend beschriftet und unter festgelegten Temperaturbedingungen gelagert werden.
- VII.21. Im Falle von Verzögerungen zwischen der Befüllung der Endbehälter und ihrer Etikettierung und Verpackung sind Verfahren für die Lagerung von noch nicht etikettierten Behältern festzulegen, um Verwechslungen zu verhindern und sachgemäße Lagerbedingungen zu gewährleisten. Besondere Aufmerksamkeit ist auf die Lagerung von hitzeunbeständigen oder lichtempfindlichen Produkten zu richten. Es sind Lagertemperaturen festzulegen.
- VII.22. Es ist ein System einzurichten, das die Unversehrtheit und Dichtigkeit der Behälter nach dem Befüllen gewährleistet, wenn von den Fertig- oder Zwischenprodukten besondere Risiken ausgehen. Zudem sind Verfahren für den Umgang mit Austritt oder Verschüttung einzurichten. Es sind auch Verfahren für die Befüllung und Verpackung einzurichten, um sicherzustellen, dass die jeweiligen festgelegten Grenzwerte (z. B. Dauer und/oder Temperatur) eingehalten werden.

- VII.23. Die Handhabung von Phiolen (einschließlich ihrer Verschlüsse), die lebende biologische Arbeitsstoffe enthalten, hat so zu erfolgen, dass eine Kontamination anderer Produkte oder ein Entweichen der lebenden Arbeitsstoffe in die Arbeitsumgebung oder die äußere Umgebung verhindert wird. Die Viabilität solcher Organismen und ihre biologische Klassifizierung sind im Rahmen des Managements dieser Risiken zu berücksichtigen.
- VII.24. Die Eignung des Primärverpackungsmaterials unter Berücksichtigung der Eigenschaften des Produkts und der Lagerbedingungen (z. B. Produkte, die bei extrem niedrigen Temperaturen gelagert werden sollten) ist zu gewährleisten. Es ist darauf zu achten, dass die Etiketten mit den extrem niedrigen Lagerungstemperaturen kompatibel sind.

VIII. QUALITÄTSKONTROLLE

- VIII.1. Da die Kontrollen biologischer Arzneimittel in der Regel biologische Analyseverfahren umfassen, die im Allgemeinen eine größere Variabilität aufweisen als physikalisch-chemische Determinanten, ist auf die Inprozesskontrollen besondere Aufmerksamkeit zu richten. Inprozesskontrollen sind auf geeigneten Produktionsstufen durchzuführen, um die Bedingungen zu überprüfen, die für die Qualität des Fertigprodukts entscheidend sind. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei Qualitätskontrollen bei Dauerkulturen.
- VIII.2. Es kann eine kontinuierliche Überwachung der Daten während des Herstellungsprozesses erforderlich sein, z. B. der physikalischen Parameter während der Fermentation.
- VIII.3. Es kann notwendig sein, Proben von Zwischenprodukten in geeigneten Mengen und unter sachgemäßen Lagerbedingungen zurückzuhalten, um eine Wiederholung oder Bestätigung einer Chargenkontrolle zu ermöglichen.
- VIII.4. Können Zwischenprodukte über längere Zeiträume (Tage, Wochen oder länger) gelagert werden, so ist zu erwägen, Chargen des Fertigprodukts, die aus Materialien hergestellt wurden, die für ihre Verweilhöchstdauer im Prozess gelagert wurden, in das fortlaufende Stabilitätsprogramm aufzunehmen.
- VIII.5. Für die fortlaufende Stabilitätsüberwachung können Tierversuche nötig sein. In Fällen, in denen keine alternativen Prüfmethoden verfügbar sind, kann die Häufigkeit der Versuche im Rahmen eines risikobasierten Ansatzes angepasst werden, um die Verwendung von Tieren für Versuchszwecke zu verringern. Es kann auch der Matrixing- oder der Bracketing-Ansatz angewendet werden, wenn dies im Stabilitätsprotokoll wissenschaftlich begründet ist.
- VIII.6. Bei Zellprodukten sind Sterilitätsprüfungen an antibiotikafreien Zellkulturen oder Zellbänken durchzuführen, um nachzuweisen, dass keine Kontamination mit Bakterien oder Pilzen vorliegt, und um gegebenenfalls anspruchsvolle Organismen nachweisen zu können.
- VIII.7. Bei biologischen Arzneimitteln mit kurzer Haltbarkeitsdauer (d. h. höchstens 14 Tage), für die vor Abschluss aller Qualitätskontrollen des Fertigprodukts (z. B. Sterilitätsprüfungen) eine Zertifizierung der Chargen durchgeführt werden muss, ist eine geeignete Kontrollstrategie einzuführen, die den besonderen Merkmalen des Produkts und des Herstellungsprozesses sowie den Kontrollen und Eigenschaften der Ausgangs- und Rohstoffe Rechnung trägt. Eine detaillierte Beschreibung des Freigabeverfahrens, einschließlich der Zuständigkeiten der an der Bewertung der Produktions- und Analysedaten beteiligten Personen, ist erforderlich. Die Wirksamkeit des Qualitätssicherungssystems muss kontinuierlich bewertet werden, u. a. müssen Protokolle so geführt werden, dass eine Trendbewertung möglich ist.

Ist eine Prüfung der Fertigprodukte aufgrund ihrer kurzen Haltbarkeit nicht möglich, so können alternative Methoden zur Gewinnung gleichwertiger Daten in Betracht gezogen werden, um eine Zertifizierung der ersten Charge zu ermöglichen (z. B. mikrobiologische Schnelltests). Das Verfahren für die Chargenzertifizierung und -freigabe kann in zwei oder mehr Schritten durchgeführt werden:

- Bewertung (durch eine benannte Person) der Chargenverarbeitungsprotokolle, der Ergebnisse der Umgebungsüberwachung (sofern verfügbar), aller Abweichungen von den Standardverfahren und der verfügbaren Analyseergebnisse,

- Bewertung der abschließenden analytischen Tests und anderer für die endgültige Zertifizierung durch die qualifizierte Person verfügbarer Informationen. Es muss ein Verfahren mit Beschreibung der Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn die Testergebnisse außerhalb der Spezifikation liegen, bestehen. Solche Ereignisse sind umfassend zu untersuchen und die entsprechenden Korrektur- und Präventivmaßnahmen zur Vermeidung ihres erneuten Auftretens zu dokumentieren.

IX. SPEZIFISCHE ANFORDERUNGEN FÜR AUSGEWÄHLTE ARZNEIMITTELTYPEN

IX.1. **Allergenpräparate**

Für Allergenpräparate gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Die Ausgangsstoffe sind hinreichend detailliert zu beschreiben, damit in der Beschaffung Konsistenz gewährleistet ist, z. B. allgemeine und wissenschaftliche Bezeichnung, Herkunft, Art, Grenzwerte für Kontaminanten, Art der Sammlung. Von Tieren gewonnenes Material muss aus gesunden Quellen stammen. Für Kolonien (z. B. Milben, Tiere), die zur Gewinnung von Allergenen verwendet werden, sind geeignete Biosicherheitskontrollen vorzusehen. Allergenpräparate sind unter festgelegten Bedingungen zu lagern, damit sich ihr Zustand möglichst nicht verschlechtert.
- b) Die Herstellungsschritte, einschließlich Vorbehandlung, Extraktion, Filtration, Dialyse, Konzentrierung oder Gefriertrocknung, sind detailliert zu beschreiben und zu validieren.
- c) Die Modifizierungsprozesse zur Herstellung modifizierter Allergenextrakte (z. B. Allergoide⁽¹⁾, Konjugate) sind zu beschreiben. Zwischenprodukte im Herstellungsprozess sind ebenfalls zu ermitteln und zu kontrollieren.
- d) Mischungen von Allergenextrakten sind aus Einzelextrakten aus Ausgangsstoffen, die von einer Quelle stammen, herzustellen. Jeder Einzelextrakt ist als einzelner Wirkstoff zu betrachten.

Für rekombinante Allergene gelten ferner die zusätzlichen Anforderungen des Abschnitts IV.4.

IX.2. **Immunseren tierischen Ursprungs**

Für Immunseren tierischen Ursprungs gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Besondere Sorgfalt gilt der Kontrolle von Antigenen biologischen Ursprungs, um ihre Qualität, Konsistenz und Nichtkontamination durch Fremd-Agenzien zu gewährleisten. Die Vorbereitung der zur Immunisierung der Ursprungstiere verwendeten Stoffe (z. B. Antigene, Haptene⁽¹²⁾, Hilfsstoffe, Stabilisatoren) sowie die Lagerbedingungen für diese Materialien unmittelbar vor der Immunisierung müssen den dokumentierten Verfahren entsprechen.
- b) Die Immunisierungs-, „Test-Bleed“- und „Harvest-Bleed“-Pläne müssen den Zulassungsbedingungen entsprechen.
- c) Die Bedingungen für die Herstellung von Antikörper-Subfragmenten (z. B. Fab oder F(ab')₂) und alle weiteren Modifikationen müssen den validierten Parametern entsprechen. Bestehen solche Enzyme aus mehreren Bestandteilen, so muss ihre Konsistenz gewährleistet sein.

IX.3. **Impfstoffe**

Für Impfstoffe gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Bei der Verwendung von Eiern muss der Gesundheitszustand aller bei der Erzeugung der Eier verwendeten Ursprungsbestände (unabhängig davon, ob es sich um spezifiziert pathogenfreie oder gesunde Bestände handelt) gewährleistet sein.
- b) Die Unversehrtheit der für die Lagerung von Zwischenprodukten verwendeten Behälter und die Lagerungszeiten sind zu validieren.
- c) Die Reihenfolge der Zugabe von Wirk-, Zusatz- und Hilfsstoffen bei der Formulierung eines Zwischen- oder Fertigprodukts muss den Spezifikationen entsprechen.

⁽¹⁾ Allergene, die chemisch modifiziert werden, um die IgE-Reaktivität zu verringern.

⁽¹²⁾ Ein Molekül mit geringem Molekulargewicht, das an sich nicht antigen ist, es sei denn, es wird mit einem Trägermolekül konjugiert.

- d) Umfasst die Herstellung oder Prüfung die Handhabung von Organismen einer höheren biologischen Sicherheitsstufe (z. B. panzootische Impfstoffstämme), so sind geeignete Containment-Maßnahmen zu ergreifen, die den einschlägigen nationalen Anforderungen entsprechen. Zum Zweck der Überprüfung müssen entsprechende Genehmigungen vorliegen.

IX.4. **Rekombinante Arzneimittel**

Für rekombinante Arzneimittel gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Die Prozessbedingungen während des Zellwachstums, der Proteinexpression und der Aufreinigung müssen den validierten Parametern entsprechen, um eine einheitliche Produktion mit festgelegter Verunreinigungsspanne zu gewährleisten. Je nach bei der Herstellung verwendetem Zelltyp können zusätzliche Maßnahmen erforderlich sein, um die virale Unbedenklichkeit zu gewährleisten. Umfasst der Herstellungsprozess mehrere Entnahmen, so muss die Zeitspanne der Dauerkultivierung innerhalb bestimmter Grenzen liegen.
- b) Die Aufreinigungsprozesse zur Entfernung von unerwünschten Proteinen der Wirtszelle, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate, Viren und anderen Verunreinigungen müssen innerhalb festgelegter validierter Grenzen erfolgen.

IX.5. **Monoklonale Antikörperpräparate**

Für monoklonale Antikörperpräparate gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Monoklonale Antikörper können aus Hybridomen oder mit der Technologie der rekombinierten DNS hergestellt werden. Um die Sicherheit und Qualität des Präparats zu gewährleisten, sind geeignete Kontrollmaßnahmen für die verschiedenen Ausgangszellen (einschließlich etwaiger Feederzellen) und Materialien, die zur Bestimmung der Hybridome/der Zelllinie verwendet werden, vorzusehen. Es muss überprüft werden, ob diese innerhalb der genehmigten Grenzwerte liegen. Die virale Unbedenklichkeit ist besonders wichtig. Daten, die von Produkten stammen, die über dieselbe Herstellungstechnologieplattform erzeugt werden, können zum Nachweis der Eignung akzeptiert werden.
- b) Herstellungs- und Produktparameter am Ende eines Produktionszyklus (z. B. Temperatur, Ph-Wert, Dichte, Sauerstoff, Zellviabilität usw.) und für die vorzeitige Beendigung von Produktionszyklen sind festzulegen und zu überwachen.
- c) Die Bedingungen für die Herstellung von Antikörper-Subfragmenten (z. B. Fab, F(ab')₂ oder scFv) und alle weiteren Modifikationen (z. B. radioaktive Markierung, Konjugation, chemische Verknüpfung) müssen den validierten Parametern entsprechen.

IX.6. **Aus genetisch veränderten/genomeditierten Tieren hergestellte Tierarzneimittel**

Für aus genetisch veränderten/genomeditierten Tieren hergestellte Tierarzneimittel gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Die für die Herstellung verwendeten Tiere sind klar und eindeutig zu kennzeichnen, und es sind Vorkehrungen für den Fall des Verlusts der Primärkennzeichnung zu treffen.
- b) Die Genalogie der Gründertiere bis hin zu den Produktionstieren ist zu dokumentieren. Da die genetisch veränderte/genomeditierte Linie von einem einzigen genetischen Gründertier abstammt, dürfen Materialien von verschiedenen genetisch veränderten/genomeditierten Linien nicht vermischt werden.
- c) Die Bedingungen, unter denen das Produkt entnommen wird, müssen den Zulassungsbedingungen entsprechen. Der Entnahmeplan und die Bedingungen, unter denen Tiere unter Umständen aus der Produktion entfernt werden, müssen den genehmigten Verfahren und Akzeptanzgrenzen entsprechen.
- d) Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Nachweis der gleichbleibenden Qualität der Chargen.

IX.7. Aus genetisch veränderten/genomeditierten Pflanzen hergestellte Tierarzneimittel

Für aus genetisch veränderten/genomeditierten Pflanzen hergestellte Tierarzneimittel gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

- a) Es können zusätzliche spezifische Maßnahmen erforderlich sein, um eine Kontamination der Master- und Arbeitsbanken für genetisch veränderte/genomeditierte Pflanzen durch pflanzliche Fremdstoffe und relevante Fremd-Agenzien zu verhindern. Die Stabilität des Gens innerhalb der festgelegten Anzahl Generationen ist zu überwachen.
- b) Die Pflanzen sind klar und eindeutig zu kennzeichnen, und das Vorhandensein wichtiger Pflanzenmerkmale, einschließlich des Gesundheitszustands, ist während der gesamten Kulturzeit in festgelegten Zeitabständen zu überprüfen, um gleichbleibende Erträge zwischen den Kulturen zu gewährleisten.
- c) Nach Möglichkeit sind Vorkehrungen zum Schutz der Kulturen vorzusehen, um das Risiko einer Kontamination durch Exposition gegenüber mikrobiologischen Erregern und einer Kreuzkontamination mit nicht zugehörigen Pflanzen so gering wie möglich zu halten. Es sind Maßnahmen zu ergreifen, um zu verhindern, dass Stoffe wie Pestizide und Düngemittel das Produkt verunreinigen. Es ist ein Überwachungsprogramm einzurichten und alle Ergebnisse sind zu dokumentieren. Jeder Vorfall ist zu untersuchen und es sind seine Auswirkungen auf die Fortführung der Kultur im Produktionsprogramm zu bestimmen.
- d) Es sind Bedingungen festzulegen, unter denen Pflanzen aus der Produktion herausgenommen werden können. Für Materialien (z. B. Proteine von Wirtszellen), die den Aufreinigungsprozess beeinträchtigen können, sind Akzeptanzgrenzen festzulegen. Es muss überprüft werden, ob die Ergebnisse innerhalb der zulässigen Grenzwerte liegen.
- e) Umgebungsbedingungen (Temperatur, Regen), die die Qualitätsmerkmale und den Ertrag des rekombinanten Proteins von der Aussaat über den Anbau bis zur Ernte und Zwischenlagerung des geernteten Materials beeinflussen können, sind zu dokumentieren. Bei der Ausarbeitung solcher Bedingungen sind die Grundsätze in Dokumenten wie der „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin“⁽¹³⁾ (Leitlinie der guten Anbau- und Sammelpraxis für Ausgangsstoffe pflanzlichen Ursprungs) zu berücksichtigen.
- f) Besondere Aufmerksamkeit ist auf den Nachweis der gleichbleibenden Qualität der Chargen zu richten.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANHANG III

BESONDERE ANFORDERUNGEN FÜR BESTIMMTE TIERARZNEIMITTEL

Dieser Anhang enthält zusätzliche Anforderungen und spezifische Anpassungen der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen, die für bestimmte Arten von Tierarzneimitteln gelten.

Sofern nicht anders angegeben, gelten die Vorschriften dieses Anhangs zusätzlich zu den Vorschriften der Verordnung. Im Konfliktfall haben die besonderen Anforderungen dieses Anhangs Vorrang.

- I. PFLANZLICHE TIERARZNEIMITTEL
- I.1.

Angesichts der Variabilität pflanzlicher Materialien ist die Kontrolle pflanzlicher Materialien (pflanzliche Stoffe und pflanzliche Zubereitungen), die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, besonders wichtig.
- I.2.

Pflanzliches Material, das bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet wird, muss von geeigneter Qualität sein. Die Auswahl des Saatguts sowie die Anbau- und Erntebedingungen sind wichtige Aspekte für die Qualität des pflanzlichen Stoffes und können die Einheitlichkeit des Fertigprodukts beeinflussen.
- I.3.

Tabelle 1 veranschaulicht die Anwendung bewährter Verfahren bei der Herstellung von Tierarzneimitteln.

Tabelle 1

Tätigkeit	Gute Anbau- und Sammelpraxis	GMP für Wirkstoffe, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, bzw. GMP für Tierarzneimittel	GMP für Tierarzneimittel
Anbau, Sammeln und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten sowie Gewinnung von Ausscheidungen/Absonderungen	Zutreffend		
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten und Ausscheidungen/ Absonderungen ⁽¹⁾	Zutreffend	Zutreffend	
Auspressen von Pflanzen und Destillation ⁽²⁾		Zutreffend	
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ausscheidungen/Absonderungen, Extraktion aus Pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation pflanzlicher Stoffe		Zutreffend	

Tätigkeit	Gute Anbau- und Sammelpraxis	GMP für Wirkstoffe, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, bzw. GMP für Tierarzneimittel	GMP für Tierarzneimittel
Weiterverarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich Verpackung als fertiges Tierarzneimittel			Zutreffend

- (¹) Die Hersteller führen diese Schritte in Übereinstimmung mit der Zulassung durch. Für erste Schritte, die entsprechend der Begründung in der Zulassung auf dem Feld vorgenommen werden, gelten die Standards der guten Anbau- und der Sammelpraxis für Ausgangsstoffe pflanzlichen Ursprungs (Good Agricultural and Collection practice for starting materials of herbal origin, GACP). Die gute Herstellungspraxis gilt für die weiteren Zerschneide- und Trocknungsschritte.
- (²) Es ist akzeptabel, dass das Auspressen der Pflanzen und die Destillation auf dem Feld erfolgen, wenn diese Tätigkeiten fester Bestandteil der Ernte sein müssen, um die Qualität des Produkts im Rahmen der genehmigten Spezifikationen aufrechtzuerhalten, sofern der Anbau im Einklang mit den GACP erfolgt. Dieser Ansatz kann nur in Ausnahmefällen und unter der Voraussetzung akzeptiert werden, dass er von der betreffenden Zulassung erfasst ist. Für die auf dem Feld ausgeführten Tätigkeiten ist eine angemessene Dokumentation, Kontrolle und Validierung nach den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis zu gewährleisten.

I.4. Das bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendete pflanzliche Material muss folgende Anforderungen erfüllen:

- a) Die Spezifikationen werden in Übereinstimmung mit der Zulassung festgelegt und umfassen Folgendes:
- binomischer wissenschaftlicher Name der Pflanze (Gattung, Art, Unterart/Sorte und Autor (z. B. Linné); soweit angebracht, sind auch andere relevante Informationen wie der Name des Züchters und der Chemotyp anzugeben;
 - Angaben zur Herkunft der Pflanze (Herkunftsland oder -region und gegebenenfalls Anbau, Zeitpunkt der Ernte, Sammlungsverfahren, eventuell verwendete Pestizide, mögliche radioaktive Kontamination usw.);
 - welche(r) Pflanzenteil(e) verwendet wird/werden;
 - bei Verwendung von getrocknetem Pflanzenmaterial, Angabe des Trocknungsverfahrens;
 - Beschreibung des pflanzlichen Stoffes und seiner makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung;
 - geeignete Identitätsprüfungen, gegebenenfalls solche auf Bestandteile mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit oder Leitsubstanzen. Spezifische Unterscheidungstests sind erforderlich, wenn damit zu rechnen ist, dass ein pflanzlicher Stoff verfälscht bzw. ersetzt wird. Zu Identifizierungszwecken muss eine authentische Referenzprobe zur Verfügung stehen;
 - Wassergehalt pflanzlicher Stoffe, der gemäß dem Europäischen Arzneibuch zu bestimmen ist;
 - Gehalt der Bestandteile mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit oder gegebenenfalls der Leitsubstanzen;
 - Methoden zur Bestimmung einer möglichen Pestizidkontamination und die zulässigen Grenzwerte in Übereinstimmung mit den Methoden des Europäischen Arzneibuchs oder, sofern nicht vorhanden, mit einem geeigneten validierten Verfahren, sofern nichts anderes bestimmt wird;
 - Untersuchungen zur Bestimmung einer Pilzkontamination und/oder mikrobiellen Kontamination, einschließlich Aflatoxine, anderer Pilztoxine, Schädlingsbefall, und zulässige Grenzwerte, soweit angebracht;

- Prüfungen auf toxische Metalle sowie auf mögliche Kontaminanten und Verfälschungen, soweit angebracht;
- Prüfungen auf Fremdstoffe, soweit angebracht;
- weitere zusätzliche Prüfungen gemäß der allgemeinen Monografie des Europäischen Arzneibuchs zu pflanzlichen Stoffen oder nach speziellen Monografien pflanzlicher Stoffe, soweit angebracht.

Jede Behandlung zur Verminderung der Kontamination mit Pilzen oder Mikroben oder eines anderen Befalls ist anzugeben.

Die Spezifikationen müssen, soweit erforderlich, Einzelheiten zu Verfahren, Prüfungen und Grenzwerten für Rückstände enthalten.

- b) Die Lieferanten pflanzlicher Materialien müssen sich an die gute Anbau- und Sammelpraxis halten. Die Lieferanten werden vom Hersteller des pflanzlichen Tierarzneimittels nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements geprüft. Solche Prüfungen können ausgelagert werden.
- I.5. Hinsichtlich der Lagerbereiche für pflanzliches Material, das bei der Produktion von Tierarzneimitteln verwendet wird, sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen:
- a) Es sind wirksame Maßnahmen zu treffen, um die Ausbreitung von Insekten, sonstigen Tieren oder Mikroorganismen zu verhindern, die mit dem pflanzlichen Stoff eingeschleppt werden, um Fermentation oder Schimmelwachstum und eine Kreuzkontamination zu verhindern. Für die Quarantäne eintreffender pflanzlicher Stoffe und für die zugelassenen pflanzlichen Stoffe sind getrennte geschlossene Bereiche vorzusehen;
 - b) die Lagerbereiche müssen gut belüftet und die Behälter so angeordnet sein, dass eine ungehinderte Luftzirkulation gewährleistet ist;
 - c) erforderlichenfalls sind besondere Feuchtigkeits-, Temperatur- oder Lichtschutzbedingungen festzulegen und zu überwachen.
- I.6. Die Identität und Qualität pflanzlicher Materialien und pflanzlicher Arzneimittel werden im Einklang mit den einschlägigen aktuellen europäischen Leitlinien zu Qualität und Spezifikationen für pflanzliche Arzneimittel und traditionelle pflanzliche Arzneimittel oder gegebenenfalls im Einklang mit den Anforderungen spezieller einschlägiger Monografien des Europäischen Arzneibuchs festgestellt.
- I.7. In den Verarbeitungsanweisungen sind die verschiedenen, mit dem pflanzlichen Stoff durchzuführenden Vorgänge wie Reinigen, Trocknen, Zerkleinern und Sieben, einschließlich Trocknungsdauer und -temperaturen, sowie die Methoden zur Kontrolle der Schnittgröße oder der Partikelgröße zu beschreiben. Es sind schriftliche Anweisungen zu erstellen und Protokolle zu führen, um sicherzustellen, dass jeder Behälter mit pflanzlichen Stoffen sorgfältig geprüft wird, um eine Fälschung bzw. Ersetzung oder das Vorliegen von Fremdkörpern wie Metall- oder Glasstücken, Terteilen oder -exkrementen, Steinen, Sand oder Fäulnis sowie Anzeichen einer Zersetzung festzustellen.
- In den Verarbeitungsanweisungen sind auch Sicherheitssiebverfahren oder andere Methoden zur Entfernung von Fremdkörpern sowie geeignete Verfahren für die Reinigung bzw. das Sortieren des Pflanzenmaterials vor der Lagerung des zugelassenen pflanzlichen Stoffes oder vor Beginn der Herstellung zu beschreiben.
- Für die Produktion einer pflanzlichen Zubereitung müssen die Anweisungen Angaben zum Lösungsmittel, zur Dauer und Temperatur der Extraktion sowie zu etwaigen Konzentrierungsschritten und -verfahren enthalten.
- I.8. Fällt bei der Verarbeitung (einschließlich Probenahme) Staub an, so ist der Einsatz einer Staubextraktion, speziell geeigneter Räumlichkeiten oder anderer Mittel in Betracht zu ziehen, um Kreuzkontamination zu verhindern und die Reinigung zu erleichtern.
- I.9. Die für den Herstellungsprozess verwendeten Ausrüstungen und Filtermaterialien müssen mit dem Extraktionslösungsmittel kompatibel sein, um eine Freisetzung oder unerwünschte Absorption des Stoffes, die das Produkt beeinträchtigen könnte, zu verhindern.

- I.10. Aufgrund der Heterogenität von Arzneipflanzen bzw. pflanzlichen Stoffen sind in Bezug auf die Probenahme folgende Maßnahmen durchzuführen:
- a) Jede Charge wird durch eine eigene Dokumentation identifiziert;
 - b) eine Referenzprobe des Pflanzenmaterials ist erforderlich, insbesondere in den Fällen, in denen der pflanzliche Stoff nicht im Europäischen Arzneibuch oder in einem Arzneibuch eines anderen Mitgliedstaats beschrieben ist. Bei Verwendung von Pulvern werden Proben des ungemahlten Pflanzenmaterials benötigt.
- I.11. Das mit der Qualitätskontrolle beschäftigte Personal muss über besondere Sachkenntnis und Erfahrung in Bezug auf pflanzliche Stoffe, pflanzliche Zubereitungen und/oder pflanzliche Arzneimittel verfügen, um Identitätsprüfungen durchführen und Fälschungen, Pilzwachstum, Schädlingsbefall, mangelnde Gleichförmigkeit innerhalb einer Rohmateriallieferung usw. erkennen zu können.

II. ZUR HERSTELLUNG VON FÜTTERUNGSSARZNEIMITTELN BESTIMMTE TIERARZNEIMITTEL

- II.1. Da die Herstellung von Arzneimittel-Vormischungen die Verwendung großer Mengen pflanzlicher Stoffe erfordert, die unter Umständen Insekten und Nagetiere anlocken, ist es besonders wichtig, dafür zu sorgen, dass die Räumlichkeiten so konzipiert, ausgestattet und betrieben werden, dass das Risiko, dass Schädlinge in die Herstellungsstätte eindringen, so gering wie möglich ist. Es sind verstärkte Schädlingsbekämpfungssysteme einzurichten, um das Eindringen von Schädlingen zu überwachen und zu minimieren und gegebenenfalls Maßnahmen zu ergreifen.
- II.2. Wegen der großen Staubmenge, die bei der Produktion von Bulkmaterial für Vormischungen anfällt, ist besonderes Augenmerk darauf zu richten, Kreuzkontaminationen zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern, z. B. durch die Installation von geschlossenen Transportsystemen und einer Staubabsaugung, soweit dies möglich ist. Die Installation solcher Systeme entbindet jedoch nicht von der Notwendigkeit, die Produktionsflächen regelmäßig zu reinigen.
- II.3. Jene Teile des Verfahrens, die voraussichtlich einen erheblichen nachteiligen Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe haben (z. B. Verwendung von Dampf bei der Herstellung von Pellets), müssen bei jeder Charge einheitlich durchgeführt werden.
- II.4. Soweit möglich, muss die Herstellung von Vormischungen in speziell hierfür vorgesehenen Bereichen erfolgen, die nach Möglichkeit nicht zum Hauptherstellungsbetrieb gehören. Alternativ dazu müssen solche gesonderten Bereiche mit einer Pufferzone umgeben sein, um das Risiko der Kontamination anderer Produktionsbereiche zu minimieren.

III. TIERARZNEIMITTEL GEGEN EKTOPARASITEN

Tierarzneimittel gegen Ektoparasiten zur äußeren Anwendung können kampagnenweise in pestizidspezifischen Bereichen hergestellt und abgefüllt werden. Andere Kategorien von Tierarzneimitteln dürfen in diesen Bereichen jedoch nicht hergestellt werden.

IV. LIQUIDA, CREMES UND SALBEN

Da Liquida, Cremes und Salben während der Herstellung besonders anfällig für mikrobielle und andere Verunreinigungen sein können, sind folgende Maßnahmen in Betracht zu ziehen:

- a) Es wird empfohlen, geschlossene Systeme für Verarbeitung und Beförderung zu verwenden. In Fällen, in denen die Produkte oder offene gereinigte Behälter der Umgebungsluft ausgesetzt sind, ist eine wirksame Belüftung mit gefilterter Luft vorzusehen;
- b) Tanks, Behälter, Rohrleitungen und Pumpen müssen so ausgelegt und installiert sein, dass sie leicht zu reinigen sind. Die Ausrüstung muss insbesondere möglichst wenige Toträume oder sonstige Stellen aufweisen, in denen sich Rückstände ansammeln und zu einer mikrobiellen Vermehrung führen können;
- c) die Verwendung von Glasgerätschaften ist nach Möglichkeit zu vermeiden. Für Teile, die mit dem Produkt in Berührung kommen, ist rostfreier Stahl von hoher Qualität häufig der geeignete Werkstoff;

- d) die chemische und mikrobiologische Qualität des bei der Produktion verwendeten Wassers ist festzulegen und zu überwachen. Die Wartung von Wassersystemen ist sorgfältig durchzuführen, um das Risiko einer mikrobiellen Vermehrung zu vermeiden. Nach jeder chemischen Sanitisierung der Wassersysteme sollte eine Spülung nach einem validierten Verfahren vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass das Sanitisierungsmittel vollständig entfernt worden ist;
- e) Material, das Fasern oder andere Verunreinigungen abgeben könnte, z. B. Kartons oder Holzpaletten, darf nicht in Bereiche gelangen, in denen Produkte oder gereinigte Behältnisse der Umgebungsluft ausgesetzt sind;
- f) die Homogenität von Mischungen oder Suspensionen muss bei der Abfüllung gewahrt bleiben. Zu Beginn eines Abfüllvorgangs, nach Produktionsunterbrechungen und am Ende des Vorgangs ist besonders darauf zu achten, dass die Homogenität eingehalten wird;
- g) wird das Fertigprodukt nicht sofort verpackt, so sind die maximale Lagerdauer und die Lagerungsbedingungen festzulegen und einzuhalten.

V. MEDIZINISCHE GASE

V.1. Geltungsbereich

Dieser Abschnitt enthält zusätzliche Anforderungen, die für die Herstellung von Tierarzneimitteln gelten, die medizinische Gase enthalten. Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet der Begriff „Gas“ jede Substanz, die bei 1,013 bar und + 20 °C vollständig gasförmig ist oder bei + 50 °C einen Dampfdruck von mehr als 3 bar aufweist.

Im Ausnahmefall der kontinuierlichen Herstellung, in dem zwischen der Herstellung des Wirkstoffs und der Herstellung des Arzneimittels keine Zwischenlagerung des Gases möglich ist, fällt der gesamte Prozess (vom Ausgangsmaterial des Wirkstoffs bis zum medizinischen Fertigprodukt) in den Anwendungsbereich dieser Verordnung.

V.2. Personal

Das Personal wird speziell in Bezug auf die Gefahren geschult, die von diesen Produkten ausgehen; die Schulungsprogramme schließen auch die Fahrer von Tankfahrzeugen und das Personal von Auftragnehmern ein, welche die Qualität von medizinischen Gasen beeinflussen können (z. B. Mitarbeiter, die für die Wartung von Gasflaschen ⁽¹⁾ oder Ventilen zuständig sind).

V.3. Räumlichkeiten

V.3.1. Gasflaschen und mobile Flüssiggasbehälter ⁽²⁾ sind in von nicht medizinischen Gasen getrennten Bereichen zu prüfen, vorzubereiten, abzufüllen und zu lagern, wobei zwischen diesen Bereichen kein Austausch von Gasflaschen oder mobilen Flüssiggasbehältern stattfinden darf. Es ist jedoch zulässig, andere Gase in denselben Bereichen zu prüfen, vorzubereiten, abzufüllen und zu lagern, sofern dies nach guter Herstellungspraxis geschieht.

V.3.2. Die Räumlichkeiten müssen so ausgelegt sein, dass sie separate, gekennzeichnete Bereiche für verschiedene Gase sowie eine klare Identifizierung und Trennung von Gasflaschen oder mobilen Flüssiggasbehältern je nach Verarbeitungsstufe bieten (z. B. „Zur Kontrolle“, „Zur Befüllung“, „Quarantäne“, „Zertifiziert“, „Zurückgewiesen“ „Bereit zur Auslieferung“). Die einzusetzende Methode, um diese verschiedenen Stufen der Abtrennung zu erreichen, hängt von der Art, dem Umfang und der Komplexität des gesamten Prozesses ab. Es können gekennzeichnete Bodenflächen, Trennwände, Barrieren, Schilder, Etiketten oder andere geeignete Mittel verwendet werden.

V.3.3. Gasflaschen oder Heim-Flüssiggasbehälter ⁽³⁾ (sowohl aussortierte oder gewartete leere als auch befüllte) sind in Innenräumen zu lagern und vor ungünstigen Witterungsbedingungen zu schützen. Befüllte Gasflaschen oder mobile Flüssiggasbehälter sind in sauberem Zustand und entsprechend den Umgebungsbedingungen, in denen sie nach Auslieferung eingesetzt werden sollen, zu lagern.

⁽¹⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Gasflasche“ einen üblicherweise zylindrischen Behälter, der für die Aufbewahrung von komprimiertem, verflüssigtem oder gelöstem Gas geeignet ist und mit einer Vorrichtung zur Regelung des spontanen Gasaustritts bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur ausgestattet ist.

⁽²⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „mobiler Flüssiggasbehälter“ einen beweglichen, thermisch isolierten Behälter, der dafür ausgelegt ist, den Inhalt in flüssigem Zustand zu halten. Dieser Begriff umfasst keine Tankfahrzeuge.

⁽³⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Heim-Flüssiggasbehälter“ einen mobilen Flüssiggasbehälter zur Aufbewahrung von flüssigem Sauerstoff, der zu Hause beim Patienten gasförmigen Sauerstoff abgibt.

- V.3.4. In der Zulassung vorgeschriebene besondere Lagerungsbedingungen (z. B. für Gasgemische, bei denen eine Phasentrennung bei Gefrieren erfolgt) sind einzuhalten.

V.4. **Ausrüstung**

- V.4.1. Die Ausrüstung muss so konstruiert sein, dass das richtige Gas in den richtigen Behälter gefüllt wird ⁽⁴⁾. In der Regel dürfen keine Querverbindungen zwischen Rohrleitungen mit unterschiedlichen Gasen vorhanden sein. Wenn Querverbindungen (z. B. Ausrüstungen zum Befüllen mit Mischungen) erforderlich sind, ist im Zuge des Qualifizierungsverfahrens sicherzustellen, dass kein Risiko einer Kreuzkontamination zwischen den verschiedenen Gasen besteht. Darüber hinaus müssen die Abfüllstationen ⁽⁵⁾ mit spezifischen Verbindungen ausgestattet sein. Der Gebrauch von Anschlüssen, die unterschiedlichen Standards entsprechen, an ein und derselben Abfüllstätte sowie der Gebrauch von Adaptern, die erforderlich sein können, um spezifische Abfüllanschlussysteme zu überbrücken, sind sorgfältig zu kontrollieren.
- V.4.2. Tanks ⁽⁶⁾ und Tankfahrzeuge ⁽⁷⁾ sollten für eine einzige und definierte Gasqualität bestimmt sein. Medizinische Gase können jedoch in denselben Tanks, Behältern zur Zwischenlagerung oder Tankfahrzeugen wie das jeweilige nicht-medizinische Gas gelagert oder transportiert werden, sofern die Qualität des nicht-medizinischen Gases mindestens der Qualität des medizinischen Gases entspricht, die Standards der guten Herstellungspraxis eingehalten werden und das Vorgehen nach den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements vertretbar ist.
- V.4.3. Ein gemeinsames System zur Gaslieferung an Abfüllstationen für medizinische und nicht-medizinische Gase ist nur zulässig, wenn mit einer validierten Methode ein Rückfluss von der Gasleitung nicht medizinischer Gase zu der Leitung der medizinischen Gase verhindert wird.
- V.4.4. Abfüllstationen sind ausschließlich für ein einziges medizinisches Gas oder nur für ein bestimmtes Gemisch medizinischer Gase zu verwenden. In Ausnahmefällen ist das Abfüllen von Gasen für nicht medizinische Zwecke aus Abfüllstationen zulässig, die für medizinische Gase vorgesehen sind, wenn dies ordnungsgemäß begründet ist und kontrolliert erfolgt. In diesen Fällen muss die Qualität des nicht-medizinischen Gases mindestens der erforderlichen Qualität des medizinischen Gases entsprechen, und die Standards der guten Herstellungspraxis sind einzuhalten. Darüber hinaus hat in solchen Fällen die Befüllung in Kampagnen zu erfolgen.
- V.4.5. Reparatur- und Wartungsvorgänge (einschließlich Reinigung und Spülen ⁽⁸⁾) der Ausrüstung dürfen die Qualität der medizinischen Gase nicht beeinträchtigen. In den Verfahren sind insbesondere die Maßnahmen zu beschreiben, die nach Reparatur- und Wartungsvorgängen, bei denen die Systemintegrität verletzt wird, zu ergreifen sind. Insbesondere ist nachzuweisen, dass die Ausrüstung frei von Kontaminationen ist, welche die Qualität des Fertigprodukts vor seiner Freigabe zur Anwendung negativ beeinflussen könnten. Über derartige Maßnahmen sind Protokolle zu führen.
- V.4.6. In einem Verfahren sind die Maßnahmen zu beschreiben, die zu ergreifen sind, wenn ein Tankfahrzeug (nach dem Transport von nicht-medizinischen Gasen unter den in Abschnitt V.4.2 genannten Bedingungen oder nach einem Wartungsvorgang) wieder zum Transport medizinischer Gase eingesetzt wird. Zu diesen Maßnahmen gehören auch geeignete analytische Tests.

V.5. **Dokumentation**

- V.5.1. Die im Chargenprotokoll von medizinischen Gasen enthaltenen Daten müssen die wesentlichen Aspekte der Abfüllvorgänge für jeden befüllten Behälter nachvollziehbar belegen. Soweit angebracht, wird Folgendes dokumentiert:
- Produktname;
 - Chargennummer;

⁽⁴⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Behälter“ einen Flüssiggasbehälter (Tank, Tankfahrzeug oder einen anderen Typ eines mobilen Flüssiggasbehälters), eine Gasflasche, ein Gasflaschenbündel oder ein anderes Gebinde, das in direktem Kontakt mit dem Gas steht.

⁽⁵⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Abfüllstation“ eine Ausrüstung oder Apparatur, die so konstruiert ist, dass ein oder mehrere Gasbehälter gleichzeitig entleert und wieder gefüllt werden können.

⁽⁶⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Tank“ einen stationären, temperaturisolierten Behälter, der für die Lagerung eines verflüssigten oder kryogenen Gases ausgelegt ist. Ein Tank kann auch als „ortsfester Flüssiggasbehälter“ bezeichnet werden.

⁽⁷⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Tankfahrzeug“ einen temperaturisolierten Behälter für den Transport eines verflüssigten oder kryogenen Gases, der auf einem Fahrzeug befestigt ist.

⁽⁸⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Spülen“ das Entfernen von Restgas aus einem Behälter/System durch Druckbeaufschlagung mit dem für die Spülung verwendeten Gas und anschließendes Leerströmen, bis 1,013 bar erreicht sind.

- Datum und Uhrzeit des Abfüllprozesses;
- Identität der Person(en) für jeden wichtigen Arbeitsschritt (z. B. Räumung der Anlage, Entgegennahme, Vorbereitung der Abfüllung, Abfüllung usw.);
- Referenznummer(n) der Charge(n) für das/die für die Befüllung verwendete(n) Gas(e), einschließlich Statusangabe;
- eingesetzte Ausrüstung (z. B. Abfüllstation);
- Anzahl der Gasflaschen bzw. mobilen Flüssiggasbehälter vor dem Befüllen, einschließlich deren individueller Referenzcode und der Wasserkapazität(en);
- vor der Abfüllung durchgeführte Tätigkeiten;
- wichtige Parameter, die erforderlich sind, um eine korrekte Abfüllung unter Standardbedingungen zu gewährleisten;
- Ergebnisse der geeigneten Prüfungen, um sicherzustellen, dass die Gasflaschen bzw. mobilen Flüssiggasbehälter befüllt wurden;
- ein Muster des Chargenetiketts;
- Spezifikation des Fertigprodukts und Ergebnisse der Qualitätskontrollen (einschließlich Angabe des Kalibrierungsstatus der Testausrüstung);
- Anzahl der zurückgewiesenen Gasflaschen bzw. mobilen Flüssiggasbehälter mit individuellen Angaben zur Identifizierung und den Gründen für die Zurückweisung;
- eine detaillierte Auflistung aller Probleme und ungewöhnlichen Vorkommnisse sowie jede Abweichung von den Befüllungsanweisungen, abgezeichnet durch die Person, die diese gebilligt hat;
- Freigabebestätigung durch die sachkundige Person mit Datum und Unterschrift.

V.5.2. Protokolle sind für jede Gascharge, die zur Auslieferung in die Tanks von Gesundheitseinrichtungen vorgesehen ist, zu führen. Diese Protokolle umfassen, soweit zutreffend, Folgendes:

- Produktname;
- Chargennummer;
- Kennnummer des Tanks;
- Datum und Uhrzeit des Abfüllprozesses;
- Identifizierung der Person(en), die das Befüllen des Tanks (Tankfahrzeugs) durchführt;
- Angabe des beliefernden Tankfahrzeugs (Tanks), gegebenenfalls Angabe des Ausgangsgases;
- relevante Angaben zum Befüllungsvorgang;
- Spezifikation des Fertigprodukts und Ergebnisse der Qualitätskontrollen (einschließlich Angabe des Kalibrierungsstatus der Testausrüstung);
- eine detaillierte Auflistung aller Probleme und ungewöhnlichen Vorkommnisse sowie jede Abweichung von den Befüllungsanweisungen, abgezeichnet durch die Person, die diese gebilligt hat;
- Freigabebestätigung durch die sachkundige Person mit Datum und Unterschrift.

V.6. Produktion

V.6.1. Der Transfer und die Auslieferung von kryogenem und verflüssigtem Gas ⁽⁹⁾ erfolgt gemäß den folgenden Anforderungen:

- a) Der Transfer von kryogenen oder verflüssigten Gasen aus dem Primärlager, einschließlich der Kontrollen vor dem Transfer, muss nach validierten Verfahren erfolgen, die so konzipiert sind, dass jegliche Kontamination vermieden wird. Die Transferschläuche müssen mit Rückschlagventilen ⁽¹⁰⁾ oder anderen geeigneten Alternativen ausgestattet sein. Flexible Anschlüsse, Kupplungsschläuche und Anschlussstücke müssen vor der Verwendung mit dem betreffenden Gas durchgespült werden.
- b) Die zum Befüllen von Tanks und Tankfahrzeugen verwendeten Transferschläuche müssen mit produktspezifischen Anschlüssen ausgerüstet sein. Der Einsatz von Adaptern, die den Anschluss an Tanks und Tankfahrzeuge ermöglichen, die nicht für dieselben Gase bestimmt sind, muss angemessen kontrolliert werden.
- c) Gaslieferungen können in Tanks eingefüllt werden, die schon Gas mit derselben definierten Gasqualität enthalten, sofern eine Probe belegt, dass die Qualität des gelieferten Gases akzeptabel ist. Diese Probe kann von dem anzuliefernden Gas oder nach der Einfüllung in den Lagertank entnommen werden.
- d) Die Befüllung von bei Kunden vor Ort verbleibenden Tanks ist gemäß Abschnitt V.7.3 vorzunehmen.

V.6.2. Die Befüllung und Kennzeichnung von Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehältern erfolgt gemäß den folgenden Anforderungen:

- a) Die Charge(n) eines Gases/von Gasen muss/müssen vor der Befüllung von Gasflaschen und mobilen Flüssiggasbehältern festgelegt, entsprechend ihrer Spezifikationen geprüft und zum Befüllen freigegeben sein.
- b) Im Falle kontinuierlicher Prozesse sind adäquate Inprozesskontrollen durchzuführen, um sicherzustellen, dass das Gas den Spezifikationen entspricht.
- c) Gasflaschen, mobile Flüssiggasbehälter und Ventile müssen den entsprechenden technischen Spezifikationen und einschlägigen Anforderungen der Zulassung entsprechen. Sie müssen einem einzelnen medizinischen Gas oder einem festgelegten Gemisch medizinischer Gase zugeordnet werden. Die Gasflaschen sind nach einschlägigen Standards farblich zu codieren. Sie müssen vorzugsweise mit Minimalrestdruckventil ⁽¹¹⁾ mit Rückströmverhinderung ausgestattet sein, um einen angemessenen Schutz vor Kontamination zu gewährleisten.
- d) Gasflaschen, mobile Flüssiggasbehälter und Ventile sind vor dem ersten Gebrauch in der Produktion zu überprüfen und ordnungsgemäß zu warten. Werden Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung verwendet, so muss die Wartung gemäß den Anweisungen des Herstellers erfolgen.
- e) Überprüfungen und Wartungsvorgänge dürfen die Qualität und Sicherheit des Arzneimittels nicht beeinträchtigen. Wasser für die Durchführung der Wasserdruckprüfung muss zumindest Trinkwasserqualität haben.
- f) Im Rahmen der Überprüfungen und Wartungsarbeiten sind die Gasflaschen vor dem Einbau des Ventils einer inneren Sichtkontrolle zu unterziehen, um sicherzustellen, dass sie nicht mit Wasser oder anderen Verunreinigungen kontaminiert sind. Dies ist insbesondere erforderlich, wenn sie neu sind und erstmalig für medizinische Gase verwendet werden, im Anschluss an eine gesetzlich vorgeschriebene Wasserdruck- oder gleichwertige Prüfung, bei der das Ventil ausgebaut wird, oder wenn das Ventil ausgetauscht wird.

⁽⁹⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „verflüssigtes Gas“ ein Gas, das im Transportbehältnis bei einer Temperatur von über -50 °C teilflüssig (oder fest) ist.

⁽¹⁰⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Rückschlagventil“ ein Ventil, das ein Strömen in nur eine Richtung erlaubt.

⁽¹¹⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Minimalrestdruckventil“ ein Gasflaschenventil, das nach Gebrauch in einer Gasflasche einen positiven Druck oberhalb des atmosphärischen Drucks aufrechterhält, um eine Kontamination im Inneren der Gasflasche zu verhindern.

- g) Nach dem Einbau ist das Ventil geschlossen zu halten, um jegliche Kontamination der Gasflasche zu verhindern. Bestehen Zweifel am Zustand des Inneren der Gasflasche, so ist das Ventil zu entfernen und das Innere der Gasflasche zu inspizieren, um sicherzustellen, dass es nicht verunreinigt ist.
- h) Wartungs- und Reparaturvorgänge an Gasflaschen, mobilen Flüssiggasbehältern und Ventilen liegen in der Verantwortung des Herstellers des Arzneimittels. Im Fall der Vergabe von Unteraufträgen dürfen sie nur von genehmigten Unterauftragnehmern ausgeführt werden, und es werden hierüber Verträge – die technische Spezifikationen enthalten – aufgesetzt. Unterauftragnehmer sind zu auditieren, um sicherzustellen, dass angemessene Standards eingehalten werden.
- i) Es ist ein System einzurichten, das die Rückverfolgbarkeit von Gasflaschen, mobilen Flüssiggasbehältern und Ventilen gewährleistet.
- j) Vor Befüllung sind u. a. folgende Prüfungen durchzuführen:
- Es ist eine Prüfung nach einem festgelegten Verfahren durchzuführen, um sicherzustellen, dass in jeder Gasflasche ein positiver Restdruck vorhanden ist.

Ist eine Gasflasche mit einem Minimalrestdruckventil ausgerüstet und ist kein Anzeichen für einen positiven Restdruck vorhanden, ist das ordnungsgemäße Funktionieren des Ventils zu überprüfen. Wird festgestellt, dass das Ventil nicht ordnungsgemäß funktioniert, so ist die Gasflasche zur Wartung zu geben.

Ist die Gasflasche nicht mit einem Minimalrestdruckventil ausgerüstet und ist kein positiver Restdruck vorhanden, so ist die Gasflasche auszusortieren und zusätzlichen Maßnahmen zu unterziehen, um sicherzustellen, dass sie nicht mit Wasser oder anderen Stoffen verunreinigt ist; zusätzliche Maßnahmen wie eine innere Sichtkontrolle mit anschließender Reinigung nach einem validierten Verfahren können in Betracht gezogen werden.
 - Kontrolle, um sicherzustellen, dass alle früheren Chargenetiketten entfernt wurden.
 - Kontrolle, ob beschädigte Produktetiketten entfernt und ersetzt wurden.
 - Äußere Sichtprüfung aller Gasflaschen, mobilen Flüssiggasbehälter und Ventile auf Beulen, Schweißschäden, Ablagerungen, sonstige Schäden und Verunreinigungen mit Öl oder Fett; erforderlichenfalls ist eine Reinigung durchzuführen.
 - Kontrolle des Anschlusses jeder Gasflasche oder jedes mobilen Flüssiggasbehälters, um festzustellen, ob es sich um den richtigen Anschluss für das jeweilige Gas handelt.
 - Kontrolle des Datums der nächsten anstehenden Prüfung des Ventils (bei Ventilen, die regelmäßig geprüft werden müssen).
 - Kontrolle der Gasflaschen oder mobilen Flüssiggasbehälter, um sicherzustellen, dass alle Prüfungen, die aufgrund nationaler oder internationaler Vorschriften erforderlich sind (z. B. Wasserdruck- oder gleichwertige Prüfung für Gasflaschen), durchgeführt wurden und weiterhin gültig sind.
 - Kontrolle, ob jede Gasflasche gemäß der Zulassung farblich kodiert ist (Farbkodierung aufgrund der einschlägigen nationalen oder internationalen Standards).
- k) Gasflaschen, die zur Nachfüllung zurückgegeben werden, sind gemäß den in der Zulassung festgelegten Verfahren sorgfältig vorzubehandeln, um das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten. Diese Verfahren, zu denen auch Evakuieren ⁽¹²⁾ und/oder Spülen gehören, sind zu validieren ⁽¹³⁾.
- l) Mobile Flüssiggasbehälter, die zur Nachfüllung zurückgegeben werden, sind gemäß den in der Zulassung festgelegten Verfahren sorgfältig vorzubehandeln, um das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten. Insbesondere sind mobile Behälter ohne Restdruck nach einem validierten Verfahren vorzubehandeln.

⁽¹²⁾ Im Sinne dieses Abschnitts bezeichnet „Evakuieren“ die Entfernung von Restgas aus einem Behälter / System unter Verwendung einer Vakuumvorrichtung, bis ein Druck von weniger als 1,013 bar erreicht ist.

⁽¹³⁾ Bei komprimierten Gasen sollte bei einem Fülldruck von 200 bar und bei 15 °C eine maximale theoretische Verunreinigung von 500 ppm Vol.-% erreicht werden (bzw. ein entsprechender Wert bei anderen Fülldrücken).

- m) Es sind geeignete Prüfungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass jede Gasflasche bzw. jeder mobile Flüssiggasbehälter ordnungsgemäß befüllt worden ist.
- n) Jede befüllte Gasflasche ist nach einem geeigneten Verfahren auf Dichtheit zu prüfen, bevor der Originalitätsverschluss angebracht wird. Durch das Prüfverfahren darf keine Verunreinigung in den Ventilauslass gelangen; die Prüfung ist gegebenenfalls nach der Entnahme einer Qualitätsprobe durchzuführen.
- o) Nach dem Befüllen müssen die Gasflaschenventile mit Abdeckungen versehen werden, um die Auslässe vor Kontamination zu schützen. Gasflaschen und mobile Flüssiggasbehälter müssen mit Originalitätsverschlüssen versehen werden.
- p) Jede Gasflasche oder jeder mobile Flüssiggasbehälter ist zu kennzeichnen. Die Chargennummer und das Verfallsdatum können auf gesonderten Etiketten angegeben werden.
- q) Bei medizinischen Gasen, die durch Mischen von zwei oder mehr verschiedenen Gasen (inline vor dem Befüllen oder direkt in der Gasflasche) hergestellt werden, ist der Mischprozess zu validieren, um sicherzustellen, dass die Gase in jeder Gasflasche ordnungsgemäß gemischt vorliegen und das Gemisch homogen ist.

V.7. Qualitätskontrolle

V.7.1. Bei Gasflaschen müssen der Probenahmeplan und die durchzuführende Analyse folgende Anforderungen erfüllen, sofern in der Zulassung nichts anderes angegeben ist:

- a) Bei einem einzigen medizinischen Gas, das über eine Mehrflaschenabfüllstation in Gasflaschen gefüllt wird, ist das Gas aus mindestens einer Flasche aus jedem Abfüllvorgang, beim Wechsel der Gasflaschen an der Abfüllstation, auf Identität und Gehalt zu prüfen.
- b) Werden Gasflaschen einzeln mit einem einzigen medizinischen Gas befüllt, ist das Gas aus mindestens einer Gasflasche jedes nicht unterbrochenen Abfüllvorgangs auf Identität und Gehalt zu prüfen. Ein Beispiel für einen nicht unterbrochenen Abfüllvorgang ist die Produktion während einer Arbeitsschicht mit demselben Personal, derselben Ausrüstung und derselben abzufüllenden Gascharge.
- c) Bei einem medizinischen Gas, das durch Mischen von zwei oder mehr Gasen in einer Gasflasche aus derselben Abfüllstation hergestellt wird, ist das Gas aus jeder Gasflasche auf Gehalt und Identität jeder Gaskomponente zu prüfen. Bei etwaigen Hilfsstoffen kann die Identitätsprüfung an einer Gasflasche pro Abfüllvorgang (oder bei Gasflaschen, die einzeln befüllt werden, pro nicht unterbrochenem Abfüllvorgang) durchgeführt werden. Es ist zulässig, im Fall eines validierten automatisierten Abfüllsystems weniger Gasflaschen zu testen.
- d) Für vorgemischte Gase gelten, wenn eine kontinuierliche Inline-Prüfung des abzufüllenden Gemisches erfolgt, dieselben Grundsätze wie für Einzelgase. Für vorgemischte Gase gelten, wenn keine kontinuierliche Inline-Prüfung des abzufüllenden Gemisches erfolgt, dieselben Grundsätze wie für medizinische Gase, die durch das Mischen von Gasen in den Gasflaschen hergestellt werden.

Die Testung auf Wassergehalt sollte durchgeführt werden, soweit nicht anderweitig begründet.

V.7.2. Die Endkontrolle an mobilen Flüssiggasbehältern umfasst einen Test jedes Behälters auf Gehalt und Identität, sofern in der Zulassung nichts anderes bestimmt ist. Das chargenweise Testen ist nur zulässig, wenn nachgewiesen wurde, dass die kritischen Eigenschaften des Gases, das vor dem Nachfüllen in jedem Behälter verbleibt, gewahrt wurden.

V.7.3. Bei Kunden verbleibende Flüssiggasbehälter (Tanks in Gesundheitseinrichtungen oder Heim-Flüssiggasbehälter), die aus nur für diesen Zweck genutzten Tankfahrzeugen vor Ort nachgefüllt werden, müssen nach dem Befüllen nicht beprobt werden, sofern der Lieferung ein Analysezertifikat über den Inhalt des Tankfahrzeugs beigelegt ist. Es ist jedoch nachzuweisen, dass die Spezifikation des Gases in den Behältern über aufeinanderfolgende Nachfüllungen hinweg aufrechterhalten bleibt.

V.7.4. Referenzproben und Rückstellmuster sind nicht erforderlich, sofern nichts anderes bestimmt ist. Laufende Stabilitätsstudien sind nicht erforderlich, wenn Anfangsstabilitätsstudien durch bibliografische Daten ersetzt wurden ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Leitfaden CPMP/QWP/1719/00.

VI. UNTER DRUCK STEHENDE DOSIERBARE AEROSOLPRÄPARATE ZUR INHALATION**VI.1. Allgemeines**

- VI.1.1. Die Herstellung von unter Druck stehenden dosierbaren Aerosol-Tierarzneimitteln mit Dosierventilen zur Inhalation muss unter Bedingungen erfolgen, die mikrobielle und partikelförmige Verunreinigungen auf ein Minimum reduzieren.
- VI.1.2. Besonders wichtig sind die Qualitätssicherung der Ventilkomponenten und, bei Suspensionen, die Sicherstellung der Homogenität.

VI.2. Räumlichkeiten und Ausrüstungen

- VI.2.1. Soweit möglich, sind Herstellung und Abfüllung in einem geschlossenen System durchzuführen.
- VI.2.2. Werden Produkte oder gereinigte Bestandteile der Umgebungsluft ausgesetzt, so ist der Bereich mit gefilterter Luft zu versorgen; er muss mindestens den Anforderungen der Reinheitsklasse D entsprechen und darf nur durch Schleusen zu betreten sein.

VI.3. Produktion und Qualitätskontrolle

- VI.3.1. Die Spezifikationen, Probenahme und Prüfung der Dosierventile müssen ihrer Komplexität angemessen Rechnung tragen.
- VI.3.2. Die Einhaltung der Qualitätsanforderungen durch den Ventilhersteller ist zu prüfen.
- VI.3.3. Sämtliche Flüssigkeiten (z. B. flüssige oder gasförmige Treibgase) sind so zu filtern, dass Partikel mit einer Größe von mehr als 0,2 Mikrometer zurückgehalten werden. Nach Möglichkeit ist eine weitere Filterung unmittelbar vor dem Abfüllen in Betracht zu ziehen.
- VI.3.4. Behälter und Ventile sind nach einem validierten, für die Verwendung des Produkts geeigneten Verfahren zu reinigen, um sicherzustellen, dass keine Kontamination mit Fertigungshilfsmitteln (z. B. Schmierstoffen) oder eine unzulässige mikrobiologische Kontamination erfolgt. Nach der Reinigung sind die Ventile in sauberen, geschlossenen Behältern aufzubewahren, und es sind Vorkehrungen zu treffen, um bei der anschließenden Handhabung, z. B. bei der Entnahme von Proben, keine Kontamination zu verursachen. Die Behälter sind vor dem Abfüllen in sauberem Zustand in die Fülllinie zu speisen oder inline unmittelbar vor dem Abfüllen zu reinigen.
- VI.3.5. Es sind Vorkehrungen zu treffen, um die Homogenität der Suspensionen während des gesamten Abfüllvorgangs an der Abfüllstelle zu gewährleisten.
- VI.3.6. Bei Verwendung eines Zwei-Schritt-Abfüllverfahrens muss sichergestellt werden, dass in beiden Schritten das richtige Gewicht eingehalten wird, um die korrekte Zusammensetzung zu erreichen. Zu diesem Zweck wird bei jedem Schritt eine 100-prozentige Gewichtskontrolle empfohlen.
- VI.3.7. Die Kontrollen nach der Abfüllung dienen dem Nachweis, dass keine unzulässige Undichtigkeit vorhanden ist. Jede Dichtigkeitsprüfung ist so durchzuführen, dass eine mikrobielle Verunreinigung oder Restfeuchtigkeit vermieden wird.

ANHANG IV
COMPUTERGESTÜTZTE SYSTEME

I. GEGENSTAND

Die Anforderungen in diesem Anhang gelten für computergestützte Systeme, die im Zusammenhang mit der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, soweit diese Verwendung unter die gute Herstellungspraxis fällt. Die Verwendung von Computersystemen in Herstellungsstätten zu Zwecken, die nicht mit dem pharmazeutischen Qualitätssystem in Verbindung stehen (z. B. Personal- oder Geschäftsangelegenheiten usw.), ist von den Anforderungen in diesem Anhang nicht betroffen.

II. ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

- II.1. Die IT-Infrastruktur⁽¹⁾, die bei der Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet wird, muss qualifiziert sein. Alle damit zusammenhängenden Software-Anwendungen sind zudem zu validieren. Der Umfang der Validierung beruht auf den Grundsätzen des Risikomanagements, wobei der Notwendigkeit Rechnung zu tragen ist, die Produktqualität und die Datenintegrität zu gewährleisten.
- II.2. Die Auslagerung von Aufgaben/Vorgängen im Zusammenhang mit der Installation, Konfiguration, Validierung, Wartung und Änderung eines computergestützten Systems oder anderer damit verbundener Dienstleistungen oder zur Datenverarbeitung hat durch schriftlichen Vertrag zu erfolgen, in dem die Zuständigkeiten der einzelnen Parteien klar abgegrenzt werden.
- II.3. Die Eignung des Auftragnehmers (gegebenenfalls auch durch Audits) ist anhand der Grundsätze des Risikomanagements zu bewerten.
- II.4. Unterlagen, die mit kommerziell erhältlichen Standardprodukten mitgeliefert werden, sind vom Hersteller daraufhin zu überprüfen, ob die Anwenderanforderungen erfüllt sind.
- II.5. Die Lieferanten von Software, die speziell für die Verwendung im Herstellungsprozess entwickelt bzw. auf diese ausgerichtet ist, müssen qualifiziert sein. Bei Bedarf und auf Ersuchen der Inspektoren muss der Hersteller von Tierarzneimitteln in der Lage sein, Informationen aus dem Qualitätssystem der Lieferanten oder Entwickler dieser spezifischen Software vorzulegen. Die vertraglichen Vereinbarungen zwischen den Softwarelieferanten und dem Hersteller von Tierarzneimitteln müssen entsprechende Bestimmungen enthalten.

III. ENTWICKLUNGSPHASE

- III.1. Der Hersteller trifft alle zweckmäßigen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das System dazu geeignet ist, die Qualität des Produkts, die Beständigkeit des Herstellungsprozesses und die Erreichung der Ziele des pharmazeutischen Qualitätssystems zu gewährleisten.
- III.2. Die Spezifikationen der Anwenderanforderungen müssen die erforderlichen Funktionen des computergestützten Systems beschreiben und auf den Grundsätzen der Risikobewertung beruhen. Die Spezifikationen der Anwenderanforderungen müssen während des gesamten Lebenszyklus des computergestützten Systems rückverfolgbar sein.
- III.3. Die Standards, Protokolle, Akzeptanzkriterien, Verfahren und Aufzeichnungen sind auf der Grundlage einer Risikobewertung zu begründen.
- III.4. Die Validierungsunterlagen und -berichte müssen die maßgeblichen Schritte des gesamten Lebenszyklus abdecken. Die Validierungsunterlagen müssen Protokolle über die Änderungskontrolle (falls zutreffend) und Berichte über alle während des Validierungsprozesses festgestellten Abweichungen enthalten.
- III.5. Es muss ein Prozess für die Validierung von maßgeschneiderten oder für den Kunden spezifisch angepassten computergestützten Systemen bereitstehen, der die formale Bewertung der Qualitäts- und Leistungsparameter sowie die diesbezügliche Berichterstattung für alle Lebenszyklusstufen des Systems gewährleistet.

⁽¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „IT-Infrastruktur“ die Hardware und Software, die für den Betrieb des Systems erforderlich ist (z. B. Netzwerksoftware und Betriebssysteme).

- III.6. Die Eignung der Prüfverfahren und Prüfscenarien ist nachzuweisen. Grenzwerte für Systemparameter (Prozessparameter), Datengrenzwerte und Fehlerbearbeitung sind gebührend zu berücksichtigen. Wenn automatisierte Prüfwerkzeuge verwendet werden, ist eine Bewertung ihrer Eignung, einschließlich der Umgebung, in der die Prüfung durchgeführt wird, erforderlich.
- III.7. Bei der Überführung von Daten in ein anderes Datenformat oder System ist sicherzustellen, dass die Daten durch die Migration nicht verändert wurden (in Bezug auf Wert oder Bedeutung).
- IV. BETRIEBSPHASE
- IV.1. Es ist eine aktuelle Liste aller relevanten Systeme und ihrer Funktion (Verzeichnis) zu führen. Bei kritischen Systemen sind in der Systembeschreibung die physischen und logischen Vorkkehrungen, Datenflüsse und Schnittstellen zu anderen Systemen oder Prozessen, etwaige Hardware- und Softwareanforderungen und Sicherheitsmaßnahmen anzugeben.
- IV.2. Computergestützte Systeme, die Daten elektronisch mit anderen Systemen austauschen, müssen geeignete integrierte Prüfungen der korrekten und sicheren Dateneingabe und -verarbeitung umfassen.
- IV.3. Bei manuell eingegebenen kritischen Daten ist eine zusätzliche Prüfung der Richtigkeit der Daten durchzuführen. Diese Prüfung kann von einem zweiten Bearbeiter oder anhand einer validierten elektronischen Methode durchgeführt werden. Die Kritikalität und die möglichen Folgen fehlerhafter oder falsch eingegebener Daten sind im Rahmen der Grundsätze des Risikomanagements zu behandeln.
- IV.4. Die Daten sind sowohl physisch als auch elektronisch gegen Beschädigung zu sichern. Die Lesbarkeit und Richtigkeit der gespeicherten Daten sowie deren Zugänglichkeit müssen während des gesamten Aufbewahrungszeitraums gewährleistet sein.
- IV.5. Alle maßgeblichen Daten sind regelmäßig zu sichern. Die Integrität und Richtigkeit der gesicherten Daten und die Möglichkeit der Datenwiederherstellung sind während der Validierung zu überprüfen und regelmäßig zu überwachen.
- IV.6. Es ist sicherzustellen, dass elektronisch gespeicherte Daten ausgedruckt werden können. Von den Protokollen, die zur Chargenfreigabe herangezogen werden, müssen Ausdrucke erstellt werden können, aus denen hervorgeht, ob Daten seit ihrer Ersteingabe geändert wurden.
- IV.7. Auf der Grundlage einer Risikobewertung kann es angebracht sein, die Erstellung von Protokollen über alle Änderungen, die für den Nachweis der Einhaltung der guten Herstellungspraxis relevant sind, und Löschungen in das System zu integrieren (ein systemgenerierter „Prüfpfad“). Im Falle einer Änderung oder Löschung relevanter Daten ist der Grund zu dokumentieren. Prüfpfade müssen verfügbar sein, in eine allgemein verständliche Form konvertierbar sein und regelmäßig überprüft werden.
- IV.8. Änderungen an einem computergestützten System, einschließlich den Systemkonfigurationen, dürfen nur kontrolliert nach einem festgelegten Verfahren vorgenommen werden.
- IV.9. Computergestützte Systeme sind regelmäßig einer Evaluierung zu unterziehen, um zu bestätigen, dass ihr Validierungsstatus fortbesteht und sie weiterhin den Anforderungen in diesem Anhang entsprechen. Diese Evaluierungen umfassen gegebenenfalls den aktuellen Funktionsumfang, Abweichungsprotokolle, Vorfälle, Probleme, Aktualisierungshistorie sowie Statusberichte zu Leistung, Zuverlässigkeit, Sicherheit und Validierung.
- IV.10. Es müssen physische oder logische Kontrollen vorhanden sein, um den Zugang zu den computergestützten Systemen und zum Datenspeicherbereich auf befugte Personen zu beschränken. Es sind geeignete, der Kritikalität des computergestützten Systems entsprechende Methoden anzuwenden, um den unbefugten Zugang zum System zu verhindern.
- IV.11. Die Erteilung, die Änderung und der Entzug von Zugangsgenehmigungen ist zu protokollieren.
- IV.12. Die Identität der Anwender, die Daten generieren, ändern, bestätigen oder löschen, ist zu protokollieren, einschließlich des Tags und der Uhrzeit, an dem bzw. zu der diese Vorgänge stattgefunden haben.

- IV.13. Alle Vorfälle, nicht nur Systemausfälle und Datenfehler, sind zu melden und zu bewerten. Die Ursache eines kritischen Vorfalls ist zu ermitteln und gegebenenfalls als Grundlage für die Implementierung von Abhilfe- und Präventivmaßnahmen heranzuziehen.
 - IV.14. Elektronische Protokolle können elektronisch abgezeichnet werden. Elektronische Signaturen sind dauerhaft mit dem zugehörigen Protokoll zu verknüpfen und müssen die Uhrzeit und das Datum ihrer Generierung enthalten.
 - IV.15. Wird ein computergestütztes System zur Protokollierung der Zertifizierung verwendet, so muss das System so konzipiert/gesteuert werden, dass nur die sachkundige Person die Chargen zertifizieren kann.
 - IV.16. Im Falle eines Systemausfalls ist die Kontinuität der Vorgänge, die zur Unterstützung kritischer Prozesse von computergestützten Systemen ausgeführt werden, zu gewährleisten (z. B. manuell oder mittels eines anderen alternativen Systems). Die Zeit, die für die Umsetzung der alternativen Vorkehrungen erforderlich ist, muss in angemessenem Verhältnis zu den Risiken stehen. Die umgesetzten Vorkehrungen sind zu dokumentieren und zu testen.
 - IV.17. Daten können archiviert werden. Diese Daten sind auf Zugänglichkeit, Lesbarkeit und Integrität zu prüfen. Wenn am System (z. B. Computerausrüstung oder -programme) maßgebliche Änderungen vorgenommen werden sollen, ist sicherzustellen, dass die Daten weiterhin abgerufen werden können, und sind entsprechende Tests durchzuführen.
-

ANHANG V
QUALIFIZIERUNG UND VALIDIERUNG

I. GEGENSTAND

Die in diesem Anhang festgelegten Anforderungen gelten für die Qualifizierung von Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmitteln und Systemen, die für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendet werden, sowie für die Validierung des Herstellungsprozesses. Die Validierung der für die Herstellung von Tierarzneimitteln verwendeten computergestützten Systeme erfolgt gemäß den in Anhang IV festgelegten Anforderungen.

II. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

II.1. Entscheidungen zum Anwendungsbereich und Umfang der Qualifizierung bzw. Validierung sind auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobewertung zu treffen. Eine rückwirkende Qualifizierung bzw. Validierung ist nicht zulässig. Daten zur Stützung der Qualifizierungs- bzw. Validierungsstudien, die von Quellen außerhalb der firmeneigenen Programme des Herstellers stammen, können herangezogen werden, sofern diese Vorgehensweise begründet wird und ausreichende Gewähr dahin gehend besteht, dass die beabsichtigte Qualifizierung/Validierung dadurch zuverlässig gestützt wird.

II.2. Bei den Qualifizierungs- und Validierungstätigkeiten ist der Lebenszyklus der betreffenden Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme sowie des betreffenden Tierarzneimittels zu berücksichtigen.

II.3. Alle geplanten Änderungen an Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmitteln, Systemen oder am Herstellungsprozess, die sich auf die Qualität des Tierarzneimittels auswirken können, sind förmlich zu dokumentieren und ihre Auswirkungen auf den Validierungsstatus oder die Kontrollstrategie sind zu untersuchen.

II.4. Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten dürfen nur von entsprechend geschultem Personal unter Einhaltung genehmigter Verfahren, unter anderem in Bezug auf die Berichterstattung, durchgeführt werden. Der gesamte Validierungslebenszyklus ist angemessen zu überwachen.

II.5. Die Schlüsselemente des Qualifizierungs- und Validierungsprogramms der Betriebsstätte müssen im Rahmen eines Validierungsmasterplans oder eines gleichwertigen Dokuments klar definiert und dokumentiert werden, worin mindestens Informationen zu folgenden Punkten enthalten sein müssen oder auf diese verweisen werden muss:

- a) allgemeines Qualifizierungs- und Validierungskonzept des Herstellers;
- b) Organisationsstruktur, einschließlich der Aufgaben und Zuständigkeiten für Qualifizierungs- und Validierungstätigkeiten;
- c) zusammenfassende Darstellung der Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel, Systeme und Herstellungsprozesse in der Betriebsstätte sowie ihres Qualifizierungs- bzw. Validierungsstatus;
- d) Strategie für die Durchführung von Änderungen (Änderungskontrolle / Change Control) und das Abweichungsmanagement für Qualifizierung und Validierung;
- e) Leitlinien zur Entwicklung von Akzeptanzkriterien;
- f) Verweise auf Dokumente zur Stützung bzw. Protokollierung der Qualifizierung und Validierung;
- g) Qualifizierungs- und Validierungsstrategie bzw. Qualifizierungs- und Validierungsplan für die Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel, Systeme oder Prozesse, gegebenenfalls auch in Bezug auf die Requalifizierung.

II.6. Für Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten ist ein Qualitätsrisikomanagementansatz anzuwenden. Bei Bedarf sind Risikobewertungen unter Berücksichtigung von im Laufe des Lebenszyklus gewonnenen umfassenderen Erkenntnissen zu wiederholen. Die Art und Weise, wie Risikobewertungen zur Unterstützung von Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten verwendet werden, ist zu dokumentieren.

II.7. Um die Integrität aller gewonnenen Daten zu gewährleisten, sind im Rahmen der Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten geeignete Kontrollen durchzuführen.

III. DOKUMENTATION

- III.1. Alle im Zuge der Qualifizierung und Validierung erstellten Dokumente müssen durch hierfür qualifiziertes Personal gemäß den Bestimmungen im pharmazeutischen Qualitätssystem genehmigt und autorisiert werden.
- III.2. Bei komplexen Qualifizierungs- bzw. Validierungsprojekten muss der Zusammenhang zwischen verschiedenen Dokumenten klar definiert sein.
- III.3. Es sind Qualifizierungs- bzw. Validierungsprotokolle zu erstellen, in denen die kritischen Systeme, Eigenschaften und Parameter sowie die zugehörigen Akzeptanzkriterien definiert sind.
- III.4. Qualifizierungsdokumente, z. B. für Installationsqualifizierung und Funktionsqualifizierung, können gegebenenfalls zusammengefasst werden.
- III.5. Werden Qualifizierungs- bzw. Validierungsprotokolle und andere Unterlagen von einer dritten Partei bereitgestellt, die Validierungsdienstleistungen erbringt, muss hierfür qualifiziertes Personal in der Herstellungsstätte vor der Genehmigung deren Eignung und Übereinstimmung mit den internen Verfahren bestätigen. Protokolle von Lieferanten können vor der Verwendung durch zusätzliche Unterlagen/Prüfprotokolle ergänzt werden.
- III.6. Alle wesentlichen Änderungen an den genehmigten Protokollen (z. B. in Bezug auf Akzeptanzkriterien, Betriebsparameter usw.), die während der Ausführung erfolgen, sind als Abweichung zu dokumentieren und wissenschaftlich zu begründen.
- III.7. Ergebnisse, die nicht den vorab festgelegten Akzeptanzkriterien entsprechen, sind als Abweichung zu protokollieren und umfassend zu untersuchen. Die Auswirkungen auf den Qualifizierungs- bzw. Validierungsstatus sind im Bericht zu erörtern.
- III.8. Prüfung und Schlussfolgerungen der Qualifizierung bzw. Validierung müssen Gegenstand eines Berichts sein, und die erhaltenen Ergebnisse sind zusammenzufassen und mit den Akzeptanzkriterien abzugleichen. Jede nachträgliche Änderung der Akzeptanzkriterien muss wissenschaftlich begründet werden, und es muss eine abschließende Empfehlung zum Ergebnis der Qualifizierung bzw. Validierung abgegeben werden.
- III.9. Die formale Freigabe für die nächste Stufe des Qualifizierungs- bzw. Validierungsprozesses muss vom jeweils zuständigen Personal entweder im Rahmen der Genehmigung des Qualifizierungs- bzw. Validierungsberichts oder in Form eines separaten Übersichtsdokuments autorisiert werden. Eine Genehmigung unter Vorbehalt zur Einleitung der nächsten Qualifizierungs- bzw. Validierungsstufe kann erteilt werden, wenn bestimmte Akzeptanzkriterien oder Abweichungen nicht vollständig berücksichtigt wurden und eine dokumentierte Bewertung dahin gehend vorliegt, dass keine wesentlichen Auswirkungen auf den nächsten Arbeitsschritt zu erwarten sind.

IV. QUALIFIZIERUNGSSSTUFEN FÜR AUSTRÜSTUNG, EINRICHTUNGEN, BETRIEBSMITTEL UND SYSTEME

- IV.1. Bei den Qualifizierungsaktivitäten sind alle Stufen zu berücksichtigen, von der anfänglichen Entwicklung der Benutzeranforderungsspezifikation bis zur Endverwendung der Ausrüstung, der Einrichtung, des Betriebsmittels oder des Systems. Die spezifischen Stufen/Kriterien sind zwar an die besonderen Merkmale des jeweiligen Projekts anzupassen, dennoch sind die wichtigsten Stufen und einige Kriterien, die Bestandteil der einzelnen Stufen sein können, zu Orientierungszwecken in den Abschnitten IV.2 bis IV.7 aufgeführt.

IV.2. **Benutzeranforderungsspezifikation**

Spezifikationen für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme sind im Rahmen einer Benutzeranforderungsspezifikation oder einer Funktionsspezifikation festzulegen. Die wesentlichen Qualitätselemente müssen zu diesem Zeitpunkt integriert und eventuelle Risiken auf ein akzeptables Niveau reduziert werden. Die Benutzeranforderungsspezifikation dient während des gesamten Validierungszyklus als Referenz.

IV.3. **Designqualifizierung**

Bei der Designqualifizierung handelt es sich um die dokumentierte Verifizierung, dass das für Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme vorgeschlagene Design für den vorgesehenen Zweck geeignet ist. Im Zuge der Designqualifizierung muss auch die Übereinstimmung des Designs mit der guten Herstellungspraxis nachgewiesen und dokumentiert werden. Die Anforderungen der Benutzeranforderungsspezifikation sind während der Designqualifizierung zu überprüfen.

IV.4. Werksabnahme/Abnahme der installierten Anlage

Die Ausrüstung kann gegebenenfalls vor der Lieferung am Standort des Lieferanten bewertet werden. Dies kann insbesondere bei neuartigen oder komplexen Technologien relevant sein.

Vor der Installation ist – gegebenenfalls am Standort des Lieferanten – zu bestätigen, dass die Ausrüstung der Benutzeranforderungsspezifikation bzw. der Funktionsspezifikation entspricht.

Sofern angemessen und begründet, können eine Überprüfung der Dokumentation sowie bestimmte Prüfungen im Rahmen der Werksabnahme oder während anderer Schritte erfolgen, ohne dass diese dann im Rahmen einer Installationsqualifizierung oder Funktionsqualifizierung in der Betriebsstätte wiederholt werden müssen. Dies gilt, sofern nachgewiesen wird, dass die Funktionalität durch den Transport und die Installation nicht beeinträchtigt wird.

Ergänzend zur Werksabnahme kann nach Eingang der Ausrüstung in der Herstellungsstätte eine Abnahme der installierten Anlage erfolgen.

IV.5. Installationsqualifizierung

Bei der Installationsqualifizierung handelt es sich um die dokumentierte Verifizierung, dass die installierten oder geänderten Ausrüstungen, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme dem genehmigten Design und den Empfehlungen des Herstellers entsprechen.

Die Installationsqualifizierung umfasst unter anderem Folgendes:

- a) Überprüfung der ordnungsgemäßen Installation von Bauteilen, Instrumenten, Ausrüstungen und Rohrleitungen sowie der entsprechenden Dienstleistungen anhand der technischen Zeichnungen und Spezifikationen;
- b) Überprüfung der ordnungsgemäßen Installation anhand der vorab festgelegten Kriterien;
- c) Erfassung und Zusammenstellung von Betriebs- und Arbeitsanweisungen sowie Wartungsanforderungen des Lieferanten;
- d) Kalibrierung der Instrumente;
- e) Überprüfung der Baumaterialien.

IV.6. Funktionsqualifizierung

Bei der Funktionsqualifizierung handelt es sich um die dokumentierte Verifizierung, dass die installierten oder geänderten Ausrüstungen, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme im Rahmen aller vorgesehenen Funktionsbereiche nach Plan funktionieren. Die Funktionsqualifizierung erfolgt zwar in der Regel nach der Installationsqualifizierung, allerdings kann je nach Komplexität der Ausrüstung auch eine kombinierte Installations- und Funktionsqualifizierung durchgeführt werden.

Die Funktionsqualifizierung umfasst unter anderem Folgendes:

- Tests, die auf der Grundlage von Kenntnissen über Prozesse, Systeme und Ausrüstung entwickelt wurden, um sicherzustellen, dass das System wie vorgesehen funktioniert;
- Tests zur Bestätigung der oberen und unteren Funktionsgrenzen, einschließlich der ungünstigsten („Worst-Case“-) Bedingungen.

IV.7. Verfahrensqualifizierung

Bei der Verfahrensqualifizierung handelt es sich um die dokumentierte Verifizierung, dass Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel oder Systeme auf der Grundlage der genehmigten Spezifikationen und des genehmigten Herstellungsprozesses wirksam und reproduzierbar funktionieren. Während dieser Schritt in der Regel nach erfolgreichem Abschluss der Installations- und Funktionsqualifizierung erfolgt, kann es in einigen Fällen angebracht sein, ihn in Verbindung mit der Funktionsqualifizierung oder der Prozessvalidierung durchzuführen.

Die Verfahrensqualifizierung muss Tests mit Produktionsmaterialien, geeigneten Ersatzmaterialien oder simulierten Produkten umfassen, die erwiesenermaßen unter normalen Betriebsbedingungen bei den ungünstigsten („Worst-Case“-) Chargengrößen ein äquivalentes Verhalten aufweisen. Die Häufigkeit der Probenahme zur Bestätigung der Prozesskontrolle ist zu begründen.

Die Tests müssen den Funktionsbereich des vorgesehenen Prozesses abdecken, es sei denn, es liegen dokumentierte Nachweise aus den Entwicklungsphasen zur Bestätigung der Funktionsbereiche vor.

Sonstige Anforderungen

- IV.8. Die Qualität von Dampf, Wasser, Luft und anderen Gasen ist nach der Installation gemäß dem vorstehend genannten Ansatz zu bestätigen. Bei Zeitraum und Umfang der Qualifizierung sind saisonale Schwankungen (sofern relevant) und der beabsichtigte Verwendungszweck des Betriebsmittels gebührend zu berücksichtigen.
- IV.9. In Fällen, in denen ein direkter Kontakt mit dem Produkt bestehen kann (z. B. bei Heizungs-, Lüftungs- und Klimaanlage) oder ein indirekter Kontakt möglich ist (z. B. bei Wärmetauschern), ist eine Risikobewertung durchzuführen, um etwaige Ausfallrisiken zu mindern.
- IV.10. Die Qualifizierung der für die Primärverpackung verwendeten Ausrüstung hat für die minimalen und maximalen Funktionsbereiche zu erfolgen, die für die kritischen Prozessparameter wie Temperatur, Maschinengeschwindigkeit und Siegeldruck festgelegt wurden.
- V. REQUALIFIZIERUNG
- V.1. Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme müssen in angemessener Häufigkeit reevaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie weiterhin für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind.
- V.2. Die Notwendigkeit einer Requalifizierung (z. B. nach Änderungen an Ausrüstung/Systemen) ist anhand der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements zu bewerten.
- VI. PROZESSVALIDIERUNG
- VI.1. **Allgemeine Anforderungen**
- VI.1.1. Prozessvalidierung ist der dokumentierte Nachweis dafür, dass der Prozess, wenn er innerhalb der festgelegten Parameter durchgeführt wird, wirksam und reproduzierbar funktioniert, um ein Tierarzneimittel gemäß den erforderlichen Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen und in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen herzustellen.
- VI.1.2. Durch die Prozessvalidierung wird nachgewiesen, dass alle Qualitätsmerkmale und Prozessparameter, die für die Gewährleistung der erforderlichen Produktqualität wichtig sind, im Rahmen des Prozesses durchgängig eingehalten werden können. Die Einstufung von Prozessparametern und Qualitätsmerkmalen als kritisch oder nicht kritisch hat unter Berücksichtigung der verfügbaren Produkt- und Prozesskenntnisse⁽¹⁾ und auf der Grundlage einer Risikobewertung zu erfolgen; sie ist ordnungsgemäß zu dokumentieren.
- VI.1.3. Bevor die Tierarzneimittel in Verkehr gebracht werden, muss nachgewiesen werden, dass durch die Herstellungsprozesse durchgängig ein Produkt der erforderlichen Qualität in Übereinstimmung mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen produziert werden kann. Eine rückwirkende Validierung ist nicht zulässig.
- VI.1.4. Die Prozessvalidierung von neuen Produkten muss alle für den Markt vorgesehenen Stärken und Herstellungsstätten abdecken. Bei neuen Produkten kann es auf der Grundlage umfassender Prozesskenntnisse aus der Entwicklungsphase in Verbindung mit einem geeigneten laufenden Prüfprogramm gerechtfertigt sein, einen Bracketing-Ansatz zu wählen.
- VI.1.5. Bei der Prozessvalidierung von Produkten, die von einer Betriebsstätte zu einer anderen oder innerhalb derselben Betriebsstätte transferiert werden, kann die Anzahl der Validierungschargen durch die Anwendung eines Bracketing-Ansatzes verringert werden. Ein solches Vorgehen muss auf der Grundlage der vorhandenen Produktkenntnisse wissenschaftlich begründet sein. Sofern begründet, kann auch für unterschiedliche Stärken, Chargengrößen und Packungsgrößen bzw. Behältnisarten ein Bracketing-Ansatz angewendet werden.
- VI.1.6. Für die Prozessvalidierung verwendete Chargen müssen in der Regel dieselbe Größe haben wie die vorgesehenen Chargen im Produktionsmaßstab; die Verwendung anderer Chargengrößen ist hinreichend zu begründen.

⁽¹⁾ Angemessene Prozesskenntnisse sind besonders in Fällen, in denen das Konzept des „Design Space“ zum Tragen kommt, sowie für die Entwicklung mathematischer Modelle von Bedeutung.

VI.1.7. Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme, die für die Prozessvalidierung verwendet werden, müssen qualifiziert werden. Darüber hinaus sind die für die Prozessvalidierung verwendeten Prüfmethode für ihren vorgesehenen Verwendungszweck zu validieren.

VI.1.8. Validierungschargen dürfen nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn dies vorab festgelegt wird und sofern sie der guten Herstellungspraxis (einschließlich der Akzeptanzkriterien für die Validierung oder der Kriterien der kontinuierlichen Prozessverifizierung) und den Zulassungsbedingungen entsprechen.

VI.2. Traditionelle Prozessvalidierung

VI.2.1. Beim sogenannten traditionellen Ansatz wird eine Anzahl von Chargen des Fertigprodukts unter Routinebedingungen hergestellt, um die Reproduzierbarkeit zu bestätigen.

VI.2.2. Obwohl es allgemein als akzeptabel gilt, dass mindestens drei aufeinanderfolgende Chargen, die unter Routinebedingungen hergestellt wurden, eine Validierung des Prozesses darstellen können, muss die Anzahl der für die Prozessvalidierung verwendeten Chargen anhand einer Risikobewertung begründet werden, bei der die Komplexität des Prozesses und die Variabilität der Prozessergebnisse sowie andere relevante Faktoren berücksichtigt werden.

Eine abweichende Chargenanzahl kann gerechtfertigt sein, wobei zu berücksichtigen ist, ob Standardherstellungsmethoden eingesetzt werden und ob bereits ähnliche Produkte oder Prozesse in der Betriebsstätte hergestellt bzw. angewandt werden. Im Rahmen einer laufenden Prozessüberprüfung kann es mitunter notwendig sein, eine anfängliche Validierung mit drei Chargen durch weitere Daten aus nachfolgenden Chargen zu ergänzen.

VI.2.3. Es ist ein Prozessvalidierungsprotokoll zu erstellen, in dem auf der Grundlage von Entwicklungsdaten oder Prozesskenntnissen Folgendes festgelegt wird: die kritischen Prozessparameter (d. h. Prozessparameter, deren Variabilität sich auf kritische Qualitätsmerkmale auswirkt und die daher überwacht oder kontrolliert werden müssen, um die gewünschte Produktqualität zu gewährleisten), die kritischen Qualitätsmerkmale (d. h. physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaften, die kontrolliert werden müssen, um die gewünschte Produktqualität zu gewährleisten) und die damit verbundenen Akzeptanzkriterien.

VI.2.4. Die Prozessvalidierungsprotokolle müssen unter anderem Folgendes umfassen:

- a) kurze Beschreibung des Prozesses und Verweis auf das jeweilige Chargenverarbeitungsprotokoll;
- b) Aufgaben und Zuständigkeiten;
- c) Zusammenfassung der zu untersuchenden kritischen Qualitätsmerkmale;
- d) Zusammenfassung der kritischen Prozessparameter und der zugehörigen Grenzwerte;
- e) Zusammenfassung anderer (nicht kritischer) Merkmale und Parameter, die während der Validierung zu untersuchen oder zu überwachen sind, und die Gründe für ihre Auswahl;
- f) Liste der zu verwendenden Ausrüstung bzw. Einrichtungen (einschließlich Mess-/Überwachungs-/Aufzeichnungsausrüstung) zusammen mit dem Kalibrierungsstatus;
- g) Liste der Analysemethoden und gegebenenfalls Methodenvalidierung;
- h) vorgeschlagene Inprozesskontrollen mit Akzeptanzkriterien und Gründe für die Auswahl der einzelnen Inprozesskontrollen;
- i) zusätzlich durchzuführende Tests mit Akzeptanzkriterien;
- j) Probenahmeplan und Begründung;
- k) Methoden für die Protokollierung und Bewertung von Ergebnissen;
- l) Chargenfreigabe- und -zertifizierungsprozess (falls zutreffend).

VI.3. Kontinuierliche Prozessverifizierung

VI.3.1. Bei Produkten, die mithilfe eines „Quality-by-Design“-Ansatzes entwickelt wurden und bei denen im Zuge der Entwicklung wissenschaftlich nachgewiesen wurde, dass die festgelegte Kontrollstrategie ein hohes Maß an Produktqualität gewährleistet, kann die kontinuierliche Prozessverifizierung als Alternative zur traditionellen Prozessvalidierung angewandt werden.

VI.3.2. Die zur Prozessverifizierung herangezogene Methode ist zu definieren. Es muss eine wissenschaftlich fundierte Kontrollstrategie für die erforderlichen Merkmale der eingehenden Materialien, kritischen Qualitätsmerkmale und kritischen Prozessparameter vorliegen. Die Kontrollstrategie ist regelmäßig zu bewerten. Prozessanalytische Technologien und die multivariate statistische Prozesskontrolle können als Hilfsmittel herangezogen werden.

VI.3.3. Die Anzahl der Chargen, die erforderlich sind, um nachzuweisen, dass der Prozess durchgängig ein Produkt der erwünschten Qualität in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen hervorbringt, ist von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Produkts und unter Anwendung der Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements festzulegen.

VI.4. **Hybrider Ansatz**

VI.4.1. Eine Mischform aus dem traditionellen Ansatz und der kontinuierlichen Prozessverifizierung kann zum Einsatz kommen, wenn umfangreiche Produkt- und Prozesskenntnisse vorliegen, die durch Erfahrungswerte bei der Herstellung und historische Chargendaten gewonnen wurden.

VI.4.2. Dieser Ansatz kann auch für Validierungsaktivitäten nach Änderungen oder während der laufenden Prozessverifizierung Anwendung finden, auch dann, wenn das Produkt anfänglich mittels eines traditionellen Ansatzes validiert wurde.

VI.5. **Fortlaufende Prozessverifizierung während des Lebenszyklus**

VI.5.1. Die fortlaufende (oder kontinuierliche) Prozessverifizierung ist der dokumentierte Nachweis dafür, dass durch den Herstellungsprozess durchgängig ein Produkt der erforderlichen Qualität in Übereinstimmung mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen produziert werden kann. Die fortlaufende Prozessverifizierung ist unabhängig vom gewählten Ansatz der Prozessvalidierung (traditionell, kontinuierlich oder hybrid) anzuwenden.

VI.5.2. Umfang und Häufigkeit der fortlaufenden Prozessverifizierung sind unter Berücksichtigung des Prozessverständnisses und der Prozessleistung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

VI.5.3. Die fortlaufende Prozessverifizierung ist gemäß einem genehmigten Protokoll oder gleichwertigen Dokumenten durchzuführen, und es ist ein Bericht zur Dokumentation der erzielten Ergebnisse zu erstellen. Gegebenenfalls sind statistische Instrumente heranzuziehen, um Schlussfolgerungen zu untermauern.

VI.5.4. Die fortlaufende Prozessverifizierung muss während des gesamten Produktlebenszyklus dazu verwendet werden, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Produktqualitätsüberprüfung den Validierungsstatus des Produkts zu belegen. Schrittweise Änderungen im Laufe der Zeit sind ebenfalls zu berücksichtigen, und die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen, beispielsweise einer erweiterten Probenahme, ist zu prüfen.

VI.6. **Begleitende Validierung**

VI.6.1. In Ausnahmefällen, wenn ein besonders günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für das behandelte Tier besteht, kann es zulässig sein, dass ein Validierungsprogramm vor dem Beginn der Routineproduktion nicht beendet, sondern eine begleitende Validierung durchgeführt wird. Die Entscheidung über die Durchführung einer begleitenden Validierung muss jedoch begründet, dokumentiert und von hierfür befugtem Personal genehmigt werden.

VI.6.2. Wird der Ansatz einer begleitenden Validierung gewählt, müssen ausreichende Daten vorliegen, die den Schluss zulassen, dass alle Produktchargen einheitlich sind und die festgelegten Akzeptanzkriterien erfüllen. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sind formell zu dokumentieren und müssen der sachkundigen Person vor der Chargenzertifizierung vorliegen.

VII. VALIDIERUNG DER PRÜFMETHODEN

- VII.1. Analysemethoden, die im Rahmen der Herstellung oder Kontrolle von Tierarzneimitteln zum Einsatz kommen (einschließlich solcher, die der Validierung und Qualifizierung dienen), sind zu validieren. Bei der Validierung muss nachgewiesen werden, dass die Analysemethoden für den vorgesehenen Zweck geeignet sind.
- VII.2. Analyseverfahren, die entweder im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines Mitgliedstaats beschrieben sind oder mit einer produktspezifischen Monografie in Verbindung stehen und gemäß dieser Monografie durchgeführt werden, gelten im Allgemeinen als validiert. In solchen Fällen ist zu prüfen, ob die validierte Prüfmethode für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.
- VII.3. Erfolgt eine mikrobielle Prüfung eines Produkts, ist die Methode zu validieren, um zu bestätigen, dass das Produkt die Rückgewinnung von Mikroorganismen nicht beeinflusst.
- VII.4. Erfolgt eine mikrobielle Prüfung der Oberflächen in Reinnräumen, ist die Prüfmethode zu validieren, um zu bestätigen, dass die Verwendung von Desinfektionsmitteln die Rückgewinnung von Mikroorganismen nicht beeinflusst.

VIII. REINIGUNGSVALIDIERUNG

- VIII.1. Die Reinigungsvalidierung ist der dokumentierte Nachweis dafür, dass bei einem bestimmten Reinigungsverfahren Verunreinigungen, Rückstände von früheren Produkten und Reinigungsmittel reproduzierbar entfernt und unter eine vorab festgelegte Schwelle gesenkt werden. Eine Reinigungsvalidierung ist erforderlich, um die Wirksamkeit von Reinigungsverfahren für alle produktberührenden Ausrüstungsgegenstände zu belegen.
- VIII.2. Sofern es wissenschaftlich begründet ist, können Simulationsmittel (d. h. Materialien, deren spezifische Eigenschaften denen des betreffenden Produkts stark ähneln) verwendet werden.
- VIII.3. Sofern es hinreichend begründet ist, können ähnliche Arten von Ausrüstungsgegenständen für die Reinigungsvalidierung zusammengefasst werden.
- VIII.4. Obwohl eine visuelle Überprüfung auf Reinheit Teil der Akzeptanzkriterien für die Reinigungsvalidierung ist, reicht dieses Kriterium allein in der Regel nicht aus. Darüber hinaus gilt die Durchführung weiterer Reinigungen und Prüfungen bis zum Erhalt akzeptabler Rückstandswerte nicht als akzeptables Vorgehen.
- VIII.5. Es ist bekannt, dass die Reinigungsvalidierung einige Zeit in Anspruch nehmen kann und dass in solchen Fällen bis zum Abschluss der Validierung nach jeder Charge eine Verifizierung⁽²⁾ erforderlich ist. Wird dieser Ansatz gewählt, müssen ausreichend Daten aus der Verifizierung vorliegen, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass die Ausrüstung sauber ist und für eine weitere Verwendung zur Verfügung steht.
- VIII.6. Bei der Validierung wird der Automatisierungsgrad des Reinigungsverfahrens berücksichtigt. Wird ein automatisches Verfahren verwendet, so ist der festgelegte normale Funktionsbereich der Betriebsmittel und der Ausrüstung zu validieren.
- VIII.7. Es ist eine Bewertung durchzuführen, um die variablen Faktoren zu ermitteln, die die Wirksamkeit und Leistung des Reinigungsverfahrens beeinflussen (z. B. Bedienpersonal, Detailliertheit der Verfahren wie Spülzeiten usw.). Werden variable Faktoren ermittelt, so sind die ungünstigsten („Worst Case“-) Situationen als Grundlage für die Reinigungsvalidierungsstudien heranzuziehen.

⁽²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Reinigungsvalidierung“ das Sammeln von Beweisen mittels chemischer Analyse nach jeder Charge/Kampagne als Nachweis dafür, dass Rückstände des vorherigen Produkts oder Reinigungsmitteln unter den wissenschaftlich festgelegten Höchstwert gesenkt wurden.

- VIII.8. Die Grenzwerte für die Übertragung von Produktrückständen müssen auf einer toxikologischen Bewertung ^(*) beruhen. Die Begründung der gewählten Grenzwerte ist in einer Risikobewertung zu dokumentieren, die alle unterstützenden Referenzen enthält. Für die Entfernung aller verwendeten Reinigungsmittel sind ebenfalls Grenzwerte festzulegen. Bei den Akzeptanzkriterien ist die mögliche kumulative Wirkung mehrerer verwendeter Ausrüstungsgegenstände zu berücksichtigen. Folgende Anpassungen sind jedoch möglich:
- a) Es ist bekannt, dass therapeutische Makromoleküle und Peptide bei Einwirkung extremer pH-Werte und/oder Hitze abgebaut werden und denaturieren und dadurch pharmakologisch unwirksam werden können. Unter diesen Umständen ist eine toxikologische Bewertung womöglich nicht anwendbar.
 - b) Ist eine Prüfung auf spezielle Produktrückstände nicht durchführbar, können andere repräsentative Parameter gewählt werden, z. B. der gesamte organisch gebundene Kohlenstoff (TOC) und die Leitfähigkeit.
- VIII.9. Bei der Erstellung von Reinigungsvalidierungsprotokollen muss das Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen und Endotoxine berücksichtigt werden.
- VIII.10. Der Einfluss des zeitlichen Intervalls zwischen Herstellung und Reinigung und zwischen Reinigung und Verwendung dient als Grundlage für die Festlegung der Standzeiten der ungereinigten und der gereinigten Ausrüstung für den Reinigungsprozess.
- VIII.11. Bei der Kampagnenherstellung sind die Auswirkungen auf die Möglichkeit einer leichten Reinigung am Ende der Kampagne zu berücksichtigen. Die maximale Dauer einer Kampagne (Zeitangabe und/oder Anzahl der Chargen) dient als Grundlage für die Reinigungsvalidierung.
- VIII.12. Wird ein „Worst-Case“-Produktansatz als Modell für die Reinigungsvalidierung verwendet, so ist eine wissenschaftliche Begründung für die Auswahl des ungünstigsten Produkts vorzulegen und der Einfluss von neuen Produkten zu bewerten. Zu den Kriterien für die Bestimmung des ungünstigsten Falles können Löslichkeit, Reinigungsfähigkeit, Toxizität und Potenz gehören.
- VIII.13. In den Reinigungsvalidierungsprotokollen müssen die Probenahmestellen und die Gründe für die Auswahl dieser Stellen spezifiziert werden bzw. müssen entsprechende Verweise enthalten sein. Zudem sind die Akzeptanzkriterien festzulegen.
- VIII.14. Die Probenahme kann je nach Produktionsausrüstung durch Wischen, Spülen oder auf andere Weise erfolgen. Die für die Probenahme verwendeten Materialien und Methoden dürfen das Ergebnis nicht beeinflussen. Es muss nachgewiesen werden, dass bei allen produktberührenden Materialien, die mithilfe der verwendeten Probenahmeverfahren in der Ausrüstung beprobt werden, eine Rückgewinnung möglich ist.
- VIII.15. Um die Validierung der Reinigungsmethode zu belegen, muss das Reinigungsverfahren auf der Grundlage einer Risikobewertung in ausreichender Häufigkeit durchgeführt werden und den Akzeptanzkriterien entsprechen.
- VIII.16. Ist ein Reinigungsprozess unwirksam oder für eine bestimmte Ausrüstung nicht geeignet, so ist eine spezielle Ausrüstung vorzusehen oder sind andere geeignete Maßnahmen durchzuführen.
- VIII.17. Wird eine manuelle Reinigung der Ausrüstung durchgeführt, so muss die Wirksamkeit des manuellen Verfahrens in begründeter Häufigkeit bestätigt werden.
-

^(*) Siehe EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.

ANHANG VI

MUSTER FÜR DEN SITE MASTER FILE (BETRIEBSHAUPTDOKUMENT)

Anmerkung 1: Das Site Master File bezieht sich auf die pharmazeutischen Tätigkeiten, die in einer bestimmten Herstellungsstätte durchgeführt werden. Wird nur ein Teil eines Herstellungsprozesses in einer Herstellungsstätte durchgeführt, muss sich das Site Master File nur auf die entsprechenden Vorgänge beziehen (z. B. Analyse, Verpackung).

Anmerkung 2: Das Site Master File muss hinreichende Informationen enthalten, darf jedoch, soweit möglich, 25 bis 30 Seiten plus Anhänge nicht überschreiten. Das Dokument muss lesbar sein, wenn es im A4-Format ausgedruckt wird.

Anmerkung 3: Das Site Master File muss auf dem neuesten Stand gehalten werden und für die laufenden Tätigkeiten repräsentativ sein. Das Site Master File muss eine Ausgabennummer, das Datum des Wirksamwerdens und das Datum, bis zu dem es zu überprüfen ist, aufweisen. Jede Anlage kann ein individuelles Wirksamkeitsdatum und ein eigenes Überprüfungsdatum aufweisen.

1. ALLGEMEINE ANGABEN ZUM HERSTELLER**1.1. Kontaktangaben des Herstellers**

- Name und offizielle Anschrift des Herstellers.
- Name und Straße der Herstellungsstätte, der Gebäude und der Produktionseinheiten auf dem Gelände.
- Kontaktangaben des Herstellers, einschließlich der Telefonnummer des Personals, das bei Produktmängeln oder Rückrufen zu kontaktieren ist (diese Nummer muss stets operativ sein, auch außerhalb der Geschäftszeiten).
- Identifikationsnummer der Herstellungsstätte unter Verwendung eines Geolokalisierungssystems wie Galileo oder GPS. Darüber hinaus ist der Organisationsmanagementdienst (OMS) ⁽¹⁾ für Einreichungen im EWR obligatorisch.

1.2. Zugelassene pharmazeutische Herstellungstätigkeiten der Herstellungsstätte

- Eine Kopie einer gültigen Herstellungserlaubnis, die von der jeweils zuständigen Behörde ausgestellt wurde, ist als Anlage 1 beizufügen. Alternativ kann gegebenenfalls auf die EudraGMDP-Datenbank verwiesen werden. In Fällen, in denen die jeweils zuständige Behörde keine Herstellungserlaubnis erteilt hat, ist dies zu erläutern.
- Eine kurze Beschreibung der Herstellung, der Kontrolle, der Lagerung, der Einfuhr, der Ausfuhr, des Transports oder anderer Tätigkeiten, die von der/den zuständigen Behörde(n), einschließlich ausländischer Behörden, genehmigt wurden, unter Bezugnahme auf die zugelassenen Darreichungsformen/pharmazeutischen Tätigkeiten, sofern sie nicht unter die Herstellungserlaubnis fallen.
- Eine Liste mit der Art der Produkte, die derzeit in der Herstellungsstätte hergestellt werden, ist als Anhang 2 beizufügen, sofern dies nicht durch Anlage 1 oder Eintrag in EudraGMDP abgedeckt ist.
- Eine Liste der Inspektionen der guten Herstellungspraxis, die in den letzten fünf Jahren in der Herstellungsstätte durchgeführt wurden, einschließlich Daten und Name/Land der zuständigen Behörde, die die Inspektion durchgeführt hat.
- Eine Kopie des derzeitigen Zertifikats über die gute Herstellungspraxis oder alternativ ein Verweis auf die EudraGMDP-Datenbank ist als Anlage 3 beizufügen.

1.3. Sonstige in der Herstellungsstätte durchgeführte Herstellungstätigkeiten

- Gegebenenfalls Beschreibung von in der Herstellungsstätte ausgeführten nichtpharmazeutischen Tätigkeiten.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. QUALITÄTSMANAGEMENTSYSTEM DES HERSTELLERS

2.1. Das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers

- Kurze Beschreibung der vom Unternehmen betriebenen Qualitätsmanagementsysteme und Verweis auf die angewandten Standards.
- Zuständigkeiten im Zusammenhang mit der Wartung des Qualitätssystems, einschließlich der Zuständigkeiten der Geschäftsleitung.
- Informationen über die Tätigkeiten, für die die Herstellungsstätte akkreditiert und zertifiziert ist, einschließlich Daten und Inhalt der Akkreditierungen und Namen der Akkreditierungsstellen.

2.2. Verfahren zur Freigabe von Fertigprodukten

- Ausführliche Beschreibung der Qualifikationsanforderungen (Ausbildung und Arbeitserfahrung) der befugten Person(en)/sachkundigen Person(en), die für die Verfahren der Chargenzertifizierung und der Freigabe zuständig ist/sind.
- Allgemeine Beschreibung des Verfahrens der Chargenzertifizierung und der Freigabe.
- Kurze Beschreibung des Prozesses der Chargenfreigabe, einschließlich der spezifischen Aufgaben der befugten Person/sachkundigen Person und der Vorkehrungen, mit denen die Konformität mit der Zulassung gewährleistet wird (falls zutreffend).
- Die Vereinbarungen zwischen den befugten Personen/sachkundigen Personen, wenn mehrere befugte Personen/sachkundige Personen beteiligt sind.
- Erklärung, ob im Rahmen der Kontrollstrategie die Prozessanalysetechnologie (PAT) oder die Echtzeit-Freigabe oder die parametrische Freigabe eingesetzt wird.

2.3. Verwaltung von Lieferanten und Auftragnehmern

- Ein kurzer Überblick über die Lieferkette und das externe Auditprogramm.
- Kurze Beschreibung des Qualifikationssystems von Auftragnehmern, Herstellern pharmazeutischer Wirkstoffe und anderen Lieferanten kritischer Materialien.
- Gegebenenfalls Maßnahmen, mit denen sichergestellt wird, dass die hergestellten Produkte den TSE-Leitlinien (transmissible spongiforme Enzephalopathie tierischen Ursprungs) entsprechen.
- Maßnahmen zur Bekämpfung von Fällen, in denen nachgeahmte/gefälschte Produkte, Bulkprodukte (d. h. unverpackte Tabletten), pharmazeutische Wirkstoffe oder Hilfsstoffe vermutet oder identifiziert werden.
- Inanspruchnahme externer wissenschaftlicher, analytischer oder sonstiger technischer Hilfe im Zusammenhang mit Herstellungs- oder Kontrolltätigkeiten.
- Eine Liste der Auftragshersteller und -laboratorien mit Anschriften und einschlägigen Kontaktinformationen sowie Flussdiagrammen der Lieferketten für ausgelagerte Herstellungs- und Qualitätskontrolltätigkeiten (z. B. Sterilisation von Primärverpackungsmaterial für aseptische Prozesse, Prüfung von Ausgangsrohstoffen usw.) ist als Anlage 4 vorzulegen.
- Kurzer Überblick über die Aufteilung der Zuständigkeiten zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer in Bezug auf die Einhaltung der Zulassung (sofern nicht unter 2.2 aufgeführt).

2.4. Qualitätsrisikomanagement

- Kurze Beschreibung der vom Hersteller angewandten Qualitätsrisikomanagementmethoden.
- Umfang und Schwerpunkt des Qualitätsrisikomanagements, einschließlich einer kurzen Beschreibung aller Tätigkeiten, die auf Unternehmensebene und vor Ort durchgeführt werden. Jede Anwendung des Qualitätsrisikomanagementsystems zur Vermeidung von Versorgungsunterbrechungen im Zusammenhang mit Herstellungsproblemen ist anzugeben.

2.5. Produktqualitätsüberprüfungen

- Kurze Beschreibung der angewandten Methoden.

3. PERSONAL

- Als Anlage 5 ist ein Organigramm beizufügen, aus dem die Positionen/Titel in den Bereichen Qualitätsmanagement, Produktion und Qualitätskontrolle hervorgehen, einschließlich Geschäftsleitung und sachkundiger Personen.
- Anzahl der Beschäftigten, die in den Bereichen Qualitätsmanagement, Produktion, Qualitätskontrolle und Lagerung tätig sind.

4. RÄUMLICHKEITEN UND AUSTRÜSTUNG

4.1. Räumlichkeiten

- Kurze Beschreibung der Anlage, einschließlich Größe der Herstellungsstätte und Liste der Gebäude. Erfolgt die Produktion für verschiedene Länder in verschiedenen Gebäuden der Herstellungsstätte, so sind die Gebäude mit den vorgesehenen Märkten aufzulisten (sofern nicht unter 1.1 angegeben).
- Einfacher Plan oder Beschreibung der Herstellungsbereiche mit Angabe des Maßstabs (architektonische oder technische Zeichnungen sind nicht erforderlich).
- Layouts und Flussdiagramme der Produktionsbereiche, aus denen die Raumklassifizierung und das Druckgefälle zwischen den angrenzenden Bereichen hervorgehen und in denen die Produktionstätigkeiten (d. h. Mischung, Befüllung, Lagerung, Verpackung usw.) in den Räumen angegeben werden, sind als Anlage 6 vorzulegen.
- Anlage 6 muss auch Layouts von Lagerhäusern und Lagerbereichen enthalten, wobei gegebenenfalls besondere Bereiche für die Lagerung und Handhabung hochtoxischer, gefährlicher und sensibilisierender Materialien anzugeben sind.
- Gegebenenfalls kurze Beschreibung besonderer Lagerbedingungen, sofern diese nicht bereits in den Layouts angegeben sind.

4.1.1. Kurze Beschreibung der Heizungs-, Lüftungs- und Klimatisierungssysteme (HVAC):

- Grundsätze für die Bestimmung von Luftzufuhr, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Druckgefälle und Luftaustauschrate, Luftumwälzungsverfahren (%).

4.1.2. Kurze Beschreibung der Wassersysteme:

- Qualitätsreferenzen für das erzeugte Wasser.
- Schematische Zeichnungen der Systeme sind als Anlage 7 beizufügen.

4.1.3. Kurze Beschreibung anderer relevanter Versorgungssysteme wie Dampf, Druckluft, Stickstoff usw.

4.2. Ausrüstung

4.2.1. Eine Liste der wichtigsten Produktions- und Kontrolllaborausrüstungen mit Angabe kritischer Ausrüstungsteile ist als Anlage 8 beizufügen.

4.2.2. Reinigung und Sanitisierung:

- Kurze Beschreibung der Reinigungs- und Sanisierungsverfahren für mit dem Produkt in Kontakt kommende Oberflächen (d. h. manuelle Reinigung, automatische ortsgebundene Reinigung (Clean-in-Place usw.).

4.2.3. Von der guten Herstellungspraxis betroffene kritische computergestützte Systeme:

- Beschreibung der von der guten Herstellungspraxis betroffenen kritischen computergestützten Systeme (ausgenommen gerätespezifische speicherprogrammierbare Steuerungen).

5. DOKUMENTATION

- Kurze Beschreibung des Dokumentationssystems (d. h. elektronisch, manuell).
- Gegebenenfalls ist eine Liste der Art der außerhalb der Herstellungsstätte gelagerten oder archivierten Dokumente/Protokolle (einschließlich gegebenenfalls Pharmakovigilanz-Daten) mit Name und Anschrift der Lagerstätte und einer Schätzung der Zeit, die für das Abrufen von Dokumenten aus dem Archiv außerhalb der Herstellungsstätte erforderlich ist, vorzulegen.

6. PRODUKTION

6.1. Produktarten ⁽²⁾

- Art der hergestellten Produkte, einschließlich einer Liste der Darreichungsformen.
- Gehandhabte toxische oder gefährliche Stoffe (z. B. mit hoher pharmakologischer Aktivität und/oder mit sensibilisierenden Eigenschaften).
- Produktarten, die gegebenenfalls in einer fest zugeordneten Anlage oder auf Kampagnenbasis hergestellt werden.
- Gegebenenfalls verwendete Prozessanalysetechnologie (PAT): allgemeine Beschreibung der einschlägigen Technologie und der zugehörigen computergestützten Systeme.

6.2. Prozessvalidierung

- Kurze Beschreibung der allgemeinen Strategie für die Prozessvalidierung.
- Kurze Beschreibung der Strategie für die Aufbereitung oder Umarbeitung.

6.3. Materialmanagement und -lagerung

- Kurze Beschreibung der Vorkehrungen für den Umgang mit Materialien, die bei der Herstellung verwendet werden, einschließlich Verpackungsmaterialien sowie Bulkprodukten und Fertigprodukten. Probenahme, Quarantäne, Freigabe und Lagerung sind ebenfalls zu beschreiben.
- Kurze Beschreibung der Vorkehrungen für den Umgang mit zurückgewiesenen Materialien und Produkten.

7. QUALITÄTSKONTROLLE (QK)

- Kurze Beschreibung der Qualitätskontrolltätigkeiten, die in der Herstellungsstätte in Bezug auf physikalische, chemische, mikrobiologische und biologische Prüfungen durchgeführt werden.

8. TRANSPORT, BESCHWERDEN, PRODUKTMÄNGEL UND RÜCKRUFE

8.1. Transportmodalitäten (je nach Rolle des Herstellers)

- Arten (Inhaber von Großhandelslizenzen, Inhaber von Herstellerlizenzen usw.) und Standorte (EU/EWR, USA usw.) der Unternehmen, an die die Produkte von der Herstellungsstätte aus versandt werden.
- Beschreibung des Systems, mit dem überprüft wird, ob jeder Kunde/Empfänger gesetzlich berechtigt ist, die Produkte vom Hersteller zu erhalten.
- Kurze Beschreibung des Systems zur Gewährleistung angemessener Umgebungsbedingungen während des Transits, z. B. Temperaturüberwachung/-kontrolle.
- Regelungen für den Produktvertrieb und Methoden zur Aufrechterhaltung der Rückverfolgbarkeit der Produkte.
- Maßnahmen, mit denen verhindert wird, dass die Produkte der Hersteller in die illegale Lieferkette gelangen.

⁽²⁾ Querverweise auf die Angaben in Anlage 1 oder 2 sind zulässig.

8.2. Beschwerden, Produktmängel und Rückrufe

- Kurze Beschreibung des Systems für den Umgang mit Beschwerden, Produktmängeln und Rückrufen.

9. SELBSTINSPEKTIONEN

- Kurze Beschreibung des Systems für Selbstinspektionen mit Schwerpunkt auf den Kriterien für die Auswahl der bei den geplanten Inspektionen zu erfassenden Bereiche, den praktischen Vorkehrungen und den Folgemaßnahmen.

Anlagen

- Anlage 1: Kopie der gültigen Herstellungserlaubnis.
 - Anlage 2: Liste der hergestellten Darreichungsformen, einschließlich der internationalen Freinamen (INN) oder (je nach Verfügbarkeit) der gebräuchlichen Bezeichnung der verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe.
 - Anlage 3: Kopie eines gültigen Zertifikats über die gute Herstellungspraxis.
 - Anlage 4: Liste der Auftragshersteller und -laboratorien mit Anschriften und Kontaktdaten sowie Flussdiagrammen der Lieferketten für diese ausgelagerten Tätigkeiten.
 - Anlage 5: Organigramme.
 - Anlage 6: Layout der Produktionsbereiche, einschließlich Material- und Personalströmen und allgemeiner Flussdiagramme für die Herstellungsprozesse der einzelnen Produktarten (Darreichungsform) sowie Layouts des Lagers und der Lagerbereiche.
 - Anlage 7: Schematische Zeichnungen der Wassersysteme.
 - Anlage 8: Liste der wichtigsten Produktions- und Laborausrüstungen.
-

ANHANG VII

VERWENDUNG IONISIERENDER STRAHLEN BEI DER HERSTELLUNG VON TIERARZNEIMITTELN**I. ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN**

Die Anforderungen in diesem Anhang gelten für die Verwendung ionisierender Strahlen bei der Herstellung von Tierarzneimitteln. Die in diesem Anhang festgelegten besonderen Anforderungen gelten nur für den Prozess, in dem ionisierende Strahlen eingesetzt werden. Andere Aspekte des Herstellungsprozesses müssen gegebenenfalls den in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen entsprechen.

Die anzuwendende Strahlungsdosis, einschließlich der entsprechenden Grenzwerte, ist in der Zulassung anzugeben.

II. RÄUMLICHKEITEN

Die Räumlichkeiten sind so auszulegen und zu betreiben, dass bestrahlte Behälter von nicht bestrahlten Behältern getrennt werden, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden. Werden Materialien in geschlossenen Bestrahlungsbehältern gehandhabt, so ist es unter Umständen nicht erforderlich, Materialien für die Herstellung von Arzneimitteln von anderen Materialarten zu trennen, sofern nicht die Gefahr besteht, dass erstere durch letztere kontaminiert werden. Jede Möglichkeit einer Kontamination der Produkte durch Radionuklid aus der Quelle ist auszuschließen.

III. AUSRÜSTUNG**III.1. Dosimeter**

III.1.1. Die verwendeten Dosimeter sind nach den einschlägigen Standards zu kalibrieren. Die Gültigkeitsdauer der Kalibrierung ist schriftlich mit einer angemessenen Begründung zu dokumentieren und einzuhalten.

III.1.2. Die Bestimmung der Kalibrierkurve der Dosimeter und die Messung der Veränderung ihrer Absorption nach der Bestrahlung hat in der Regel mit dem gleichen Gerät zu erfolgen. Wird ein anderes Gerät verwendet, so ist die absolute Absorption jedes Geräts festzustellen.

III.1.3. Je nach Art des verwendeten Dosimeters sind mögliche Ursachen für Ungenauigkeiten, einschließlich einer Änderung des Feuchtigkeitsgehalts, einer Temperaturänderung, der zwischen der Bestrahlung und der Messung verstrichenen Zeit oder der Dosisleistung, gebührend zu berücksichtigen.

III.1.4. Die Wellenlänge des Geräts, das zur Messung der Veränderung der Absorption von Dosimetern verwendet wird, und des Geräts, das zur Messung ihrer Dicke verwendet wird, ist regelmäßig in Abständen, die unter Berücksichtigung der Stabilität, des Zwecks und der Verwendung festgelegt werden, Kalibrierprüfungen zu unterziehen.

III.2. Bestrahlungsanlagen**III.2.1. Qualifizierung**

III.2.1.1. Es ist durch geeignete Unterlagen nachzuweisen, dass die Bestrahlungsanlagen in der Lage sind, bei Betrieb gemäß den Prozessspezifikationen innerhalb der vorgegebenen Grenzwerte eine gleichbleibende Leistung zu erbringen. In diesem Zusammenhang sind die vorgegebenen Grenzwerte die Höchst- und Mindestdosen, die vom Bestrahlungsbehälter absorbiert werden sollen. Änderungen beim Betrieb der Bestrahlungsanlage, durch die dem Behälter ohne Wissen des Betreibers eine außerhalb dieser Grenzwerte liegende Dosis zugeführt wird, müssen ausgeschlossen sein.

III.2.1.2. Bei einer Änderung am Verfahren oder an der Bestrahlungsanlage, die sich auf die dem Bestrahlungsbehälter zugeführte Dosis auswirken könnte (z. B. Wechsel der Strahlenquellen), ist erneut zu prüfen, ob die Bestrahlungsanlage weiterhin innerhalb der vorgegebenen Grenzwerte eine gleichbleibende Leistung erbringt. Der Umfang der erforderlichen Prüfung hängt vom Ausmaß der Änderung an der Bestrahlungsanlage oder der Beladung ab.

III.2.2. *Gamma-Bestrahlungsanlagen*

III.2.2.1. Konstruktion

Bei der Konstruktion der Bestrahlungsanlage ist zu berücksichtigen, dass die Dosis, die von einem bestimmten Teil eines Bestrahlungsbehälters an einer beliebigen definierten Stelle der Bestrahlungsanlage empfangen wird, durch folgende Faktoren beeinflusst werden kann:

- die Aktivität und die Geometrie der Quelle
- den Abstand von der Quelle zum Behälter
- die Dauer der Bestrahlung, die durch die Einstellung des Timers oder die Fördergeschwindigkeit geregelt wird
- die Zusammensetzung und Dichte des Materials, einschließlich anderer Produkte, zwischen der Quelle und dem jeweiligen Teil des Behälters
- den Weg der Behälter durch ein Gerät für kontinuierliche Bestrahlung oder das Beladungsmuster einer Bestrahlungsanlage im Charginmodus
- die Anzahl der Expositionszyklen

III.2.2.2. Dosiskartierung

Aus dem Dosiskartierungsverfahren müssen Mindest- und Höchstwert der absorbierten Dosen im Produkt und auf der Behälteroberfläche für eine vorgegebene Auswahl an Bestrahlungsanlagenparametern, Produktdichten und Beladungsmustern hervorgehen.

Für das Dosiskartierungsverfahren gilt Folgendes:

- a) Die Bestrahlungsanlage ist mit Bestrahlungsbehältern zu beschicken, die Phantomprodukte oder ein repräsentatives Produkt mit einheitlicher Dichte enthalten. Dosimeter sind in mindestens drei beschickte Bestrahlungsbehälter einzubringen, die – umgeben von ähnlichen Behältern oder Phantomprodukten – durch die Bestrahlungsanlage durchgeführt werden. Ist das Produkt nicht gleichmäßig angeordnet, so sind die Dosimeter in eine größere Anzahl von Behältern einzubringen.
- b) Die Anordnung der Dosimeter hängt von der Größe des Bestrahlungsbehälters ab. Bei Behältern bis 1 x 1 x 0,5 m könnte beispielsweise ein dreidimensionales Gitter von 20 cm geeignet sein, das so über den gesamten Behälter gelegt wird, dass die Außenflächen miterfasst werden. Wenn die voraussichtlichen Stellen mit der Mindest- und der Höchstdosis aus einer früheren Leistungsbewertung der Bestrahlungsanlage bekannt sind, könnten einige Dosimeter aus den Bereichen mit durchschnittlicher Dosierung entfernt und so angeordnet werden, dass sie in den Bereichen mit extremer Dosierung ein 10-cm-Gitter bilden.
- c) Im Idealfall sind Referenzdosimeter zu verwenden, da diese eine höhere Genauigkeit aufweisen. Routinedosimeter sind zulässig, doch wird empfohlen, zusätzlich an den voraussichtlichen Stellen der Mindest- und der Höchstdosis und an der Stelle für die Routineüberwachung in jedem der verwendeten Bestrahlungsbehälter Referenzdosimeter anzubringen. Die gemessenen Dosiswerte beinhalten eine zufallsbedingte Messunsicherheit, die sich anhand der Abweichungen bei den Wiederholungsmessungen abschätzen lässt.
- d) Die mit den Routinedosimetern gemessene Minstdosis, die erforderlich ist, um sicherzustellen, dass alle Bestrahlungsbehälter die erforderliche Minstdosis erhalten, ist unter Berücksichtigung der zufallsbedingten Messschwankungen der verwendeten Routinedosimeter einzustellen.
- e) Die Parameter der Bestrahlungsanlage sind während der Dosiskartierung konstant zu halten, zu überwachen und zu protokollieren. Die Protokolle sind zusammen mit den Ergebnissen der Dosismessungen und allen anderen aufgezeichneten Werten aufzubewahren.

III.2.3. *Elektronenbestrahlungsanlagen*

III.2.3.1. Konstruktion

Bei der Konstruktion der Bestrahlungsanlage ist zu berücksichtigen, dass die Dosis, die von einem bestimmten Teil eines bestrahlten Produkts an einer beliebigen definierten Stelle der Bestrahlungsanlage aufgenommen wird, durch folgende Faktoren beeinflusst werden kann:

- die Merkmale des Strahls, d. h.: Elektronenenergie, mittlere Strahlungsintensität, Breite und Homogenität des Strahlenbündels
- die Fördergeschwindigkeit

- die Zusammensetzung und Dichte des Produkts
- die Zusammensetzung, Dichte und Dicke des Materials zwischen dem Austrittsfenster und dem jeweiligen Teil des Produkts
- der Abstand zwischen Austrittsfenster und Behälter

III.2.3.2. Dosiskartierung

Aus dem Dosiskartierungsverfahren müssen Mindest- und Höchstwert der absorbierten Dosen im Produkt und auf der Behälteroberfläche für eine vorgegebene Auswahl an Bestrahlungsanlagenparametern, Produktdichten und Beladungsmustern hervorgehen.

Für die Dosiskartierung sind die Dosimeter zwischen Schichten homogener Absorberfolien, die ein Phantomprodukt bilden, oder zwischen Schichten repräsentativer Produkte mit einheitlicher Dichte so anzubringen, dass innerhalb der maximalen Reichweite der Elektronen mindestens zehn Messungen durchgeführt werden können. Die Anforderungen gemäß Abschnitt III.2.2.2 Buchstaben b bis d gelten ebenfalls.

IV. DOKUMENTATION

- IV.1. Die Anzahl der angelieferten, bestrahlten und versandten Behälter ist untereinander und mit den zugehörigen Unterlagen abzugleichen. Jede Abweichung ist zu melden und zu beheben.
- IV.2. Der Betreiber der Bestrahlungsanlage muss schriftlich den Bereich der Dosen zertifizieren, die jeder bestrahlte Behälter innerhalb einer Charge oder Lieferung erhalten hat.
- IV.3. Die Prozess- und Kontrollprotokolle für jede Bestrahlungscharge sind von einer benannten verantwortlichen Person zu prüfen, abzuzeichnen und aufzubewahren.
- IV.4. Die Dokumentation im Zusammenhang mit der Validierung/Qualifikation der Bestrahlungsanlage ist für einen Zeitraum von einem Jahr nach Ablauf des Verfalldatums bzw. von mindestens fünf Jahren nach der Freigabe des letzten in der Bestrahlungsanlage behandelten Produkts aufzubewahren, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

V. BEHANDLUNG

V.1. **Allgemeine Bestimmungen**

- V.1.1. Die Bestrahlungsbehälter sind gemäß den bei der Validierung festgelegten spezifizierten Beladungsmustern anzuordnen.
- V.1.2. Während des Prozesses ist die an die Bestrahlungsbehälter abgegebene Strahlendosis unter Anwendung validierter Dosimetrieverfahren zu überwachen. Das Verhältnis zwischen dieser Dosis und der vom Produkt im Behälter absorbierten Dosis muss während der Prozessvalidierung und im Rahmen der Qualifizierung der Bestrahlungsanlage bestimmt worden sein.
- V.1.3. Es sind Strahlungsindikatoren zu verwenden, um bestrahlte und nicht bestrahlte Behälter zu unterscheiden. Sie dürfen jedoch weder als einziges Mittel zur Differenzierung verwendet noch als Hinweis auf eine zufriedenstellende Behandlung angesehen werden.
- V.1.4. Eine gleichzeitige Behandlung von Behältern mit unterschiedlichen Produkten in der Bestrahlungskammer darf nur dann erfolgen, wenn nachgewiesen ist, dass die von den einzelnen Behältern aufgenommene Strahlendosis innerhalb der festgelegten Grenzwerte liegt.

V.1.5. Wird die erforderliche Strahlendosis anlagebedingt im Verlauf von mehr als einer Exposition oder mehr als einem Durchlauf erreicht, so ist dies im Rahmen des Vertrags anzugeben, einschließlich relevanter Angaben zu dem vorgegebenen Zeitraum. Ungeplante Unterbrechungen während der Bestrahlung, aufgrund derer der Bestrahlungsprozess die im Vertrag festgelegten Spezifikationen überschreitet, sind dem Auftraggeber mitzuteilen, der die sachkundige Person entsprechend informieren muss.

V.1.6. Nicht bestrahlte Produkte sind jederzeit von bestrahlten Produkten zu trennen. Zu den dafür geeigneten Methoden zählen die Verwendung von Strahlungsindikatoren und die geeignete Gestaltung der Räumlichkeiten.

V.2. **Gamma-Bestrahlungsanlagen**

V.2.1. Bei kontinuierlicher Behandlung ⁽¹⁾ gilt Folgendes:

- a) Die Dosimeter sind so anzuordnen, dass mindestens zwei davon jederzeit der Bestrahlung ausgesetzt sind.
- b) Es muss eine Bestätigung für die richtige Anordnung der Quelle gegeben sein und zwischen der Position der Quelle und der Förderbewegung muss eine Kopplung bestehen. Die Fördergeschwindigkeit ist kontinuierlich zu überwachen und zu protokollieren.

V.2.2. Bei Chargenbetrieb ⁽²⁾ gilt Folgendes:

- a) Mindestens zwei Dosimeter sind so anzubringen, dass sie im Bereich der Minstdosis liegen.
- b) Die Bewegung der Quelle und die Expositionszeiten für jede einzelne Charge sind zu überwachen und zu protokollieren.

V.2.3. Um eine bestimmte gewünschte Dosis zu erreichen, muss die Timereinstellung oder die Fördergeschwindigkeit je nach dem Zerfall bzw. der Anreicherung der Quelle angepasst werden. Die Gültigkeitsdauer der Einstellung der Zeit oder der Geschwindigkeit ist zu protokollieren und einzuhalten.

V.3. **Elektronenbestrahlungsanlagen**

V.3.1. An jedem Behälter ist ein Dosimeter anzubringen.

V.3.2. Die mittlere Strahlungsintensität, die Elektronenenergie, die Breite des Strahlenbündels und die Fördergeschwindigkeit sind kontinuierlich zu protokollieren. Diese Variablen sind mit Ausnahme der Fördergeschwindigkeit innerhalb der gemäß Abschnitt III.2.1 festgelegten vordefinierten Grenzwerte zu kontrollieren.

VI. PROZESSVALIDIERUNG

VI.1. Durch die Prozessvalidierung ist nachzuweisen, dass das Produkt mit der beabsichtigten Dosis die erwarteten Ergebnisse erzielt.

VI.2. Die Validierung umfasst eine Dosiskartierung, um die Verteilung der Dosis innerhalb des Bestrahlungsbehälters bei der Verpackung des Produkts in einer bestimmten Konfiguration zu ermitteln.

VI.3. Die Spezifikation des Bestrahlungsprozesses muss mindestens Folgendes umfassen:

- a) genaue Angaben zur Verpackung des Produkts;
- b) das/die Beladungsmuster des Produkts innerhalb des Bestrahlungsbehälters. Ist eine Mischung von Produkten im Bestrahlungsbehälter zulässig, so ist besonders darauf zu achten, dass dichte Erzeugnisse nicht unterdosierte oder andere Produkte durch dichte Produkte verdeckt werden. Jede gemischte Anordnung von Produkten ist anzugeben und zu validieren;

⁽¹⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „kontinuierliche Behandlung“ einen Bestrahlungsprozess, bei dem die Produkte durch ein automatisches System in die Bestrahlungskammer befördert werden, die exponierte Strahlungsquelle auf einem definierten Weg und mit einer geeigneten Geschwindigkeit passieren und anschließend aus der Kammer herausbefördert werden.

⁽²⁾ Für die Zwecke dieses Anhangs bezeichnet der Ausdruck „Chargenbetrieb“ einen Bestrahlungsprozess, bei dem das Produkt an festgelegten Stellen um die Strahlungsquelle herum angeordnet ist und während der Exposition der Strahlungsquelle nicht be- oder entladen werden kann.

- c) das Beladungsmuster der Bestrahlungsbehälter um die Quelle (Chargenmodus) oder der Weg durch die Kammer (kontinuierlicher Modus);
- d) die Höchst- und Mindestwerte der vom Produkt aufgenommenen Dosis sowie die damit verbundene Routinedosimetrie;
- e) die Höchst- und Mindestwerte der vom Bestrahlungsbehälter absorbierten Dosis und die damit verbundene Routinedosimetrie zur Überwachung dieser absorbierten Dosis;
- f) sonstige Prozessparameter, einschließlich Dosisleistung, maximaler Expositionsdauer, Anzahl der Expositionen usw.

Wird die Bestrahlung an einen Dritten ausgelagert, so sind die Buchstaben d und e in den Vertrag aufzunehmen.

VII. MIKROBIOLOGISCHE ÜBERWACHUNG

Die mikrobiologische Überwachung liegt in der Verantwortung des Herstellers des Tierarzneimittels. Gemäß der Zulassung ist vor der Bestrahlung gegebenenfalls eine Umgebungsüberwachung und eine Überwachung der mikrobiellen Belastung durchzuführen.

VIII. UNTERAUFTRAGSVERGABE

VIII.1. Wird die Strahlenbehandlung an einen Unterauftragnehmer vergeben, muss der Unterauftragnehmer über eine entsprechende Herstellungserlaubnis verfügen.

VIII.2. Der Hersteller des Tierarzneimittels trägt die Verantwortung für die Qualität des Produkts, einschließlich der Erreichung des Ziels der Bestrahlung. Der Unterauftragnehmer für den Bestrahlungsprozess hat sicherzustellen, dass die vom Hersteller geforderte Strahlendosis dem Bestrahlungsbehälter (d. h. dem äußersten Behälter, in dem die Produkte bestrahlt werden) zugeführt wird.

ANHANG VIII

I. Muster für die Bestätigung der Teilerstellung

[BRIEFKOPF DES HERSTELLERS, DER DIE HERSTELLUNGSTÄTIGKEIT AUSGEFÜHRT HAT]

1. Name des Produkts und Beschreibung der Herstellungsstufe (z. B. Paracetamoltableten, Primärverpackung in Blisterverpackungen).
2. Chargennummer.
3. Name und Anschrift der Herstellungsstätte, die die Teilerstellung durchführt.
4. Verweis auf die schriftliche Vereinbarung über die Zuständigkeiten beider Parteien (gemäß Artikel 43).
5. Bestätigung:

Hiermit bestätige ich, dass die in der schriftlichen Vereinbarung gemäß Abschnitt 4 genannten Herstellungsstufen in voller Übereinstimmung mit den in der EU geltenden Anforderungen an die gute Herstellungspraxis und den in der von [Auftraggeber/Hersteller, der die Charge zertifiziert und freigibt] bereitgestellten Vereinbarung beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurden.
6. Name der sachkundigen Person, die die Teilerstellung bestätigt.
7. Unterschrift der sachkundigen Person, die die Teilerstellung bestätigt.
8. Datum der Unterzeichnung.

II. Muster für das Zertifikat über die Chargenfreigabe

[BRIEFKOPF DES HERSTELLERS, DER DIE CHARGE ZERTIFIZIERT UND FREIGIBT]

1. Name, Stärke/Potenz, Darreichungsform und Packungsgröße (identisch mit dem Text auf der Verpackung des Fertigprodukts).
2. Chargennummer des Fertigprodukts.
3. Name des Bestimmungslands/der Bestimmungsländer der Charge, zumindest wenn sie innerhalb der EU liegen.
4. Zertifizierungserklärung:

Hiermit zertifiziere ich, dass alle Herstellungsstufen dieser Fertigproduktcharge in voller Übereinstimmung mit den in der EU geltenden Anforderungen an die gute Herstellungspraxis und den Anforderungen der Zulassung [*nur bei Ausfuhr der Charge hinzuzufügen*: im Bestimmungsland/in den Bestimmungsländern] durchgeführt wurden.
5. Name der sachkundigen Person, die die Charge zertifiziert.
6. Unterschrift der sachkundigen Person, die die Charge zertifiziert.
7. Datum der Unterzeichnung.

ANHANG IX

ECHTZEIT-FREIGABEPRÜFUNG UND PARAMETRISCHE FREIGABE

I. ECHTZEIT-FREIGABEPRÜFUNG

- I.1. Im Rahmen einer Echtzeit-Freigabeprüfung kann die Prüfung des Endprodukts im Zusammenhang mit der Chargenfreigabe durch eine Kombination aus Inprozessüberwachung und -kontrollen ersetzt werden. Dieser Ansatz darf nur gewählt werden, wenn dies gemäß der Zulassung erlaubt ist.
- I.2. Bei der Gestaltung der Strategie für die Echtzeit-Freigabeprüfung sind die folgenden Mindestkriterien zu berücksichtigen:
- Durch die vorgeschlagene Echtzeitmessung und Kontrolle der relevanten Inprozess-Materialattribute und -Prozessparameter müssen die entsprechenden Attribute des Fertigprodukts genau prognostiziert werden können.
 - Es ist wissenschaftlich nachzuweisen, dass die Kombination der relevanten bewerteten Materialattribute und Prozesskontrollen, die die Prüfung des Endprodukts ersetzen sollen, geeignet ist.
 - Die kombinierten Prozessmessungen (Prozessparameter und Materialattribute) und alle anderen während des Herstellungsprozesses generierten Prüfdaten müssen eine solide Grundlage für die Entscheidung über die Chargenfreigabe bilden.
- I.3. Im Rahmen des pharmazeutischen Qualitätssystems wird eine Strategie für Echtzeit-Freigabeprüfungen integriert und kontrolliert, insbesondere in Bezug auf:
- a) Personal: Die Durchführung von Echtzeit-Freigabeprüfungen erfordert die Involvierung eines funktionsübergreifenden/multidisziplinären Teams mit einschlägiger Erfahrung auf Gebieten wie Technik, Analytik, chemometrische Modellierung oder Statistik.
 - b) Kontrollstrategie: Bei der Durchführung von Echtzeit-Freigabeprüfungen ist es von entscheidender Bedeutung, die Stabilität der während des Herstellungsprozesses angewandten Kontrollen und ihre Eignung zu gewährleisten, um die Qualität des Produkts und eine gleichbleibende Produktion sicherzustellen. Die Kontrollstrategie wird über den gesamten Lebenszyklus unter Berücksichtigung der erworbenen Kenntnisse und im Einklang mit den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements angepasst.
 - c) Änderungsmanagement: Die in Artikel 26 Absatz 3 festgelegten Anforderungen sind bei der Durchführung von Echtzeit-Freigabeprüfungen besonders relevant.
 - d) Validierungs- und Qualifizierungspolitik: Die Qualifizierung und Validierung von Analysemethoden innerhalb ⁽¹⁾ und außerhalb ⁽²⁾ der Prozesslinie ist bei der Implementierung von Echtzeit-Freigabeprüfungen besonders wichtig, insbesondere wenn fortschrittliche Analysemethoden angewandt werden. Besondere Aufmerksamkeit ist der Stelle in der Herstellungsausrüstung zu widmen, an dem sich die Probenahmesonde befindet;
 - e) jegliche Abweichungen und Prozessfehler sind gründlich zu untersuchen und etwaige negative Trends, die auf eine Änderung des Kontrollzustands des Prozesses, der Ausrüstung oder der Einrichtungen hindeuten, sind angemessen nachzuverfolgen;
 - f) es ist wichtig, über den gesamten Lebenszyklus eines Produkts hinweg ein kontinuierliches Lernen durch Datenerhebung und -analyse sicherzustellen. Die Hersteller müssen Daten (einschließlich Datentrends) wissenschaftlich bewerten, um Möglichkeiten der Verbesserung von Qualität und/oder Konsistenz zu prüfen. Für die Umsetzung von Änderungen gilt Artikel 26 Absatz 3.

⁽¹⁾ Die Prüfausrüstung ist in die Prozesslinie integriert, wo die Analyse unter den Prozessbedingungen durchgeführt wird. Nach der Messung bewegt sich die Probe kontinuierlich weiter. Dies war die ursprüngliche Methode der Echtzeitanalyse.

⁽²⁾ Die Probe wird auf statistisch repräsentative Weise aus der Prozesslinie extrahiert und in die Messzone eingeführt. Die Messbedingungen ähneln denen der Prozesslinie. Nach der Messung kann die Probe entsorgt oder wieder der Prozesslinie zugeführt werden.

- I.4. Wenn in der Zulassung Echtzeit-Freigabeprüfungen genehmigt wurden, ist dieser Ansatz bei der Chargenfreigabe routinemäßig anzuwenden und darf nicht durch eine Prüfung des Endprodukts ersetzt werden (es sei denn, die Zulassungsbedingungen werden geändert). Falls die Ergebnisse der Echtzeit-Freigabeprüfungen ungenügend sind oder die Tendenz dazu zeigen, ist eine gründliche Untersuchung durchzuführen. Die Ergebnisse der Untersuchung sind bei der Entscheidung über die Chargenfreigabe gebührend zu berücksichtigen (die Freigabe darf nur erfolgen, wenn festgestellt wurde, dass das Produkt den Zulassungsbedingungen und der guten Herstellungspraxis entspricht). Die Entwicklungen sind in geeigneter Weise nachzuverfolgen.
- I.5. Die Attribute (z. B. Homogenität des Inhalts), die indirekt durch genehmigte Echtzeit-Freigabeprüfungen kontrolliert werden, müssen im Analysezertifikat für Chargen aufgeführt sein. Das zugelassene Verfahren für die Prüfung des Endprodukts ist anzugeben und die Ergebnisse sind als „Konform, wenn getestet“ mit der folgenden Fußnote anzugeben: „Durch genehmigte Echtzeit-Freigabeprüfungen kontrolliert“.
- II. PARAMETRISCHE FREIGABE
- II.1. Die parametrische Freigabe für im Endbehältnis sterilisierte Produkte ist die Freigabe einer Charge nach der Überprüfung kritischer Prozesskontrollparameter, nicht aber die Prüfung des Endprodukts auf Sterilität. Es gelten die in Anhang I festgelegten Anforderungen an die Sterilisation im Endbehältnis.
- II.2. Bei einer Prüfung des Endprodukts auf Sterilität lassen sich Kontaminationen nur begrenzt nachweisen, da im Verhältnis zur Gesamtchargengröße nur eine geringe Anzahl von Proben verwendet wird und zudem Kulturmedien nur das Wachstum einiger, aber nicht aller Mikroorganismen stimulieren können. Daher können durch eine Prüfung des Endprodukts auf Sterilität nur größere Fehler im Sterilitätssicherungssystem erkannt werden (d. h. ein Fehler, der zur Kontamination einer großen Anzahl von Produkteinheiten oder zu einer Kontamination durch die spezifischen Mikroorganismen führt, deren Wachstum durch die vorgeschriebenen Medien begünstigt wird). Demgegenüber können Daten, die bei Inprozesskontrollen (z. B. mikrobielle Belastung des Produkts vor der Sterilisation oder Umgebungsüberwachung) und bei der Überwachung der relevanten Sterilisationsparameter erhoben werden, genauere und relevantere Informationen zur Unterstützung der Sterilitätssicherung des Produkts liefern.
- II.3. Die parametrische Freigabe darf nur bei Produkten erfolgen, die in ihrem Endbehältnis entweder mit feuchter Hitze, trockener Hitze oder ionisierender Strahlung (dosimetrische Freigabe) gemäß den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs sterilisiert werden. Darüber hinaus muss der Hersteller die Einhaltung der guten Herstellungspraxis nachweisen können und ein solides Programm zur Sterilitätssicherung besitzen, um eine gleichbleibende Prozesskontrolle und ein gleichbleibendes Prozessverständnis nachzuweisen.
- II.4. Das Sterilitätssicherungsprogramm muss dokumentiert werden und mindestens die Identifizierung und Überwachung der kritischen Prozessparameter, die Entwicklung des Sterilisationszyklus und deren Validierung, die Validierung der Unversehrtheit des Behälters/der Verpackung, die Kontrolle der Keimbelastung, das Umgebungsüberwachungsprogramm und relevante Aspekte in Bezug auf Personal, Räumlichkeiten, Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen umfassen.
- II.5. Das Risikomanagement ist ein wesentlicher Aspekt der parametrischen Freigabe und ihr Schwerpunkt muss auf der Minderung der Faktoren liegen, die das Risiko erhöhen, dass die Sterilität in den einzelnen Einheiten jeder Charge nicht erreicht oder nicht aufrechterhalten wird. Wird ein neues Produkt oder ein neues Verfahren für die parametrische Freigabe in Betracht gezogen, so ist während der Prozessentwicklung eine Risikobewertung durchzuführen, gegebenenfalls einschließlich einer Bewertung der Produktionsdaten vorhandener Produkte. Wird ein vorhandenes Produkt oder Verfahren in Betracht gezogen, so muss die Risikobewertung eine Bewertung der in der Vergangenheit generierten Daten umfassen.
- II.6. Das am Prozess der parametrischen Freigabe beteiligte Personal muss über Erfahrung in den folgenden Bereichen verfügen: Mikrobiologie, Sterilitätssicherung, Technik, Produktion und Sterilisation. Die Qualifikation, Erfahrung und Schulung des an der parametrischen Freigabe beteiligten Personals ist zu dokumentieren.
- II.7. Jede vorgeschlagene Änderung, die sich auf die Sterilitätssicherung auswirken kann, ist gemäß Artikel 26 Absatz 3 von geeignetem qualifiziertem Personal mit Erfahrung in der Sterilitätssicherung zu bearbeiten.

- II.8. Es ist ein Programm zur Überwachung der mikrobiellen Belastung des Produkts und des Primärverpackungsmaterials vor der Sterilisation zu entwickeln, um die parametrische Freigabe zu unterstützen. Die Überwachung ist für jede Charge durchzuführen, und die Probenahmestellen der befüllten Einheiten vor der Sterilisation müssen auf einem Worst-Case-Szenario beruhen und für die Charge repräsentativ sein. Alle gefundenen Organismen sind zu identifizieren, um zu bestätigen, dass es sich nicht um sporenbildende Organismen handelt, die resistenter gegenüber dem Sterilisationsprozess sein können.
 - II.9. Eine geeignete Messung kritischer Prozessparameter während der Sterilisation ist eine kritische Anforderung in einem Programm zur parametrischen Freigabe. Die für Prozessmessgeräte verwendeten Normen sind anzugeben, und die Kalibrierung muss auf nationale oder internationale Normen zurückzuführen sein.
 - II.10. Es sind kritische Prozessparameter festzulegen, zu definieren und regelmäßig neu zu bewerten. Die Betriebsbereiche sind auf der Grundlage des Sterilisationsprozesses, der Prozessfähigkeit, der Kalibriertoleranzgrenzwerte und der Parameterkritikalität zu entwickeln.
 - II.11. Bei der routinemäßigen Überwachung des Sterilisators ist nachzuweisen, dass in jedem Zyklus die validierten Bedingungen erfüllt werden, die für den spezifizierten Prozess erforderlich sind. Während der Sterilisierungsphase sind kritische Prozesse besonders zu überwachen.
 - II.12. Es ist ein Sterilisationsprotokoll zu führen, das alle kritischen Prozessparameter enthält. Die Sterilisationsprotokolle sind durch mindestens zwei unabhängige Systeme auf Übereinstimmung mit den Spezifikationen zu überprüfen. Diese Systeme können aus zwei Personen oder einem validierten Computersystem plus einer Person bestehen.
 - II.13. Sobald die parametrische Freigabe als Teil der Zulassung genehmigt wurde, ist basierend auf den genehmigten Spezifikationen und der Überprüfung von Daten aus kritischen Prozesskontrollen über die Freigabe oder Ablehnung einer Charge zu entscheiden. Bevor die Produkte für den Markt freigegeben werden, sind Routineprüfungen des Sterilisators, Änderungen, Abweichungen, ungeplante und routinemäßig geplante Wartungsarbeiten zu protokollieren, zu bewerten und zu genehmigen. Die Nichteinhaltung der Spezifikation für die parametrische Freigabe kann nicht durch eine Sterilitätsprüfung geheilt werden.
-