

BIJLAGE 1
RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE
BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN

Inleiding

1. De steriele bereiding van geneesmiddelen omvat:
 - de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten;
 - de aseptische bereiding van producten.
2. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze richtsnoer en specificeert aanvullende regels voor de bereiding van steriele geneesmiddelen. De hoofdstukken in deze bijlage vermelden in eerste instantie de regels die van toepassing zijn op alle soorten steriele bereidingen die hierboven genoemd zijn en worden daarna – indien nodig – gevolgd door subsecties die specifieke richtsnoeren bevatten die enkel van toepassing zijn op één productcategorie.
3. Steriele bereidingen worden beschouwd als een categorie producten van een hoog risico, bijvoorbeeld door:
 - De verhoogde kans op microbiologische contaminatie voor producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - De hogere niveaus van microbiële vervuiling in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op systemische infectie die verband houdt met producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op medicatiefouten bij het bereiden van injecties zonder toezicht door een apotheker.

De bereiding moet plaatsvinden in goed gecontroleerde omgevingen, gebruikmakend van goed vastgestelde, op kwaliteitsverzekering gebaseerde procedures. Dit vermindert het risico dat met deze producten verband houdt aanzienlijk.

4. Voor afzonderlijke soorten producten zijn voorbeelden van hun meer specifieke risicofactoren:

Cytotoxische stoffen en radiofarmaca: Hoog niveau van gevaar voor de operator die het product bereidt en hoog risico op bereidingsfouten.

Totale parenterale voedingsoplossingen: Kan erg complex zijn afhankelijk van de formule en het aantal toevoegingen; er bestaat ook een hoog risico op microbiële contaminatie en een hoog risico op bereidingsfouten.

Rugprikken en cardioplegische oplossingen: Hoog risico in verband met microbiële contaminatie.

Infusen en loophulpmiddelen (bijv. door de patiënt gecontroleerde analgesie): Risico op microbiële groei; sommige producten kunnen gedurende lange perioden worden toegediend bij temperaturen die tijdens de toediening op of nabij de lichaamstemperatuur liggen; technische complexiteit is ook een risico. **Infusies, injectiespuiten en mini-infuuszakken:** Risico op bereidingsfouten en microbiële contaminatie. Sommige oplossingen kunnen de groei van bacteriën en/of schimmels bevorderen. Sommige oplossingen kunnen gedurende zeer lange perioden worden toegediend.

Irrigaties (behalve oftalmische): Duur van de toediening.

Bereidingen voor het oog – niet-geconserveerd of geconserveerd: Risico op microbiële groei; complexiteit; risico op bereidingsfouten.

Andere (bijv. biologische stoffen, factor VIII): Moeten per product worden beoordeeld.

SECTIE 1**Personeel**

5. De verantwoordelijke persoon moet over relevante kennis beschikken, actuele praktische en theoretische ervaring in de bereiding van steriele producten hebben en een passende opleiding in microbiologie hebben gevolgd.
6. Alle steriele bereidingen moeten worden uitgevoerd door voldoende opgeleid personeel. Productie supervisors van steriele bereidingsactiviteiten moeten daartoe bevoegd zijn en moeten schriftelijk toestemming hebben gekregen van de verantwoordelijke persoon.
7. Alle personeelsleden die in de steriele bewerking werken, moeten volledig bewust gemaakt worden van de mogelijke gevolgen van een eventuele afwijking van gevalideerde procedures, zowel voor de integriteit van het product als voor de patiënt. De kritische aard van het proces moet regelmatig in herinnering worden gebracht.
8. Voordat steriele werkzaamheden worden aangevangen, moeten alle medewerkers voldoende worden opgeleid en hun bekwaamheid worden beoordeeld. In het bijzonder moeten radiofarmaceutische medewerkers passende opleiding in de nationale wetgeving op het gebied van ioniserende stralingsvoorschriften te hebben gevolgd.
9. Alle medewerkers moeten een opleiding krijgen die hen zal voorzien van:
 - a) voldoende kennis van goede fabricagepraktijken of goede bereidingspraktijken;
 - b) kennis van lokale werkwijzen, met inbegrip van gezondheid en veiligheid;
 - c) bekwaamheid in de benodigde steriele vaardigheden;
 - d) kennis van farmaceutische microbiologie;
 - e) praktijkkennis van de afdeling, de producten en de aangeboden diensten.
10. Regelmatige beoordelingen van de bekwaamheid van ieder personeelslid om steriele handelingen te verrichten, moeten worden uitgevoerd, en er moet waar nodig worden voorzien in bij- of herscholing.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

11. Toezichthoudend personeel binnen de afdeling voor aseptische bereiding moet kennis hebben van schone ruimte en van de technologie van apparaten voor schone lucht in combinatie met grondige kennis van alle bijzondere ontwerpaspecten in hun afdelingen, bijv. ventilatiesystemen, plaatsing en klasse van HEPA-filters, type werkstations, ontwerp van isolators, enz.
12. Personeelsleden die betrokken zijn bij aseptische bewerkingen moeten beschikken over specifieke bekwaamheden en vaardigheden op het gebied van aseptische technieken. Hun aseptische technieken moeten op regelmatige wijze worden beoordeeld door het uitvoeren van processimulaties (*media fill*) (zie sectie 4). De rechtvaardiging van de frequentie van deze periodieke beoordelingen moet worden gedocumenteerd. Dit moet worden aangevuld met regelmatige observatie van aseptische technieken om ervoor te zorgen dat de operator op nauwkeurige en veilige wijze doseringseenheden kan bereiden.

SECTIE 2**Gebouwen en apparatuur**

13. Gebouwen moeten zich in een omgeving bevinden die, wanneer samen met de maatregelen ter bescherming van de bereiding in ogenschouw genomen, minimale risico's vormt voor de contaminatie van materialen of producten. In het geval van de bereiding van cytostatica en radiofarmaca dienen er tevens maatregelen te worden genomen om de operator te beschermen tegen de materialen die worden gehanteerd.

Schone ruimten (clean room) voor de bereiding van steriele producten worden ingedeeld in 4 klassen (A, B, C en D) overeenkomstig de vereiste eigenschappen van de omgeving (zie sectie 6). Het niveau van classificatie van een ruimte dient overeenkomstig de uitgevoerde activiteiten en de bereide producten te worden gespecificeerd.

Dienovereenkomstig dienen voor elke schone ruimte of reeks schone ruimten (clean room) “in gebruik zijnde” omstandigheden (de installatie is in gebruik in de gedefinieerde operationele modus met het gespecificeerde aantal werkzame medewerkers) en “niet in gebruik zijnde” omstandigheden (volledige installatie met productieapparatuur maar zonder medewerkers, d.w.z. onbemand) te worden gespecificeerd. Geschikte luchtfiltering (HEPA-eindfilters voor klassen A, B en C) en een toereikend aantal luchtvervangingen (zie sectie 6) dienen te worden gedefinieerd om aan de gespecificeerde omstandigheden te voldoen. Om te voldoen aan de “in gebruik zijnde” omstandigheden, dienen deze ruimten te worden ontworpen om na een korte “schoonmaakperiode” van 15-20 minuten (richtwaarde) na afronding van de werkzaamheden aan de “niet in gebruik zijnde” omstandigheden te voldoen.

14. Steriele bereidingen dienen te worden uitgevoerd in speciale schone ruimten (clean room) die beschikken over luchtsluizen die de toegang voor personeelsleden, materiaal en apparatuur mogelijk maken. Kleedkamers moeten worden ontworpen als luchtsluizen.
15. De plaats en het gebruik van spoelbakken moeten zorgvuldig worden overwogen, aangezien zij mogelijk microbiologische contaminatie kunnen veroorzaken. Er dienen geen spoelbakken of handwasgelegenheden beschikbaar te zijn in de bereidingsruimten of in de laatste fase van de kleedkamers. Indien ze in aangrenzende ruimten aanwezig zijn, moeten zij regelmatig gecontroleerd en gedesinfecteerd worden.
16. Standaardwerkwijzen (SOP's= Standard Operating Procedures) moeten worden opgesteld en ingevoerd voor alle apparatuur die wordt gebruikt voor verwerking.
17. Indien van toepassing dient apparatuur regelmatig te worden gekalibreerd en de nauwkeurigheid van volumemeters te worden gecontroleerd.

Bijzondere vereisten voor de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten:

18. Bereiding van componenten en de meeste producten moet plaatsvinden in ten minste een klasse D-omgeving om het risico op microbiële en deeltjescontaminatie te beperken. Indien er een ongebruikelijk microbiologisch risico aan het product verbonden is, bijvoorbeeld omdat het product microbiële groei actief ondersteunt, of omdat het vóór sterilisatie gedurende een lange periode wordt bewaard, of omdat het wordt verwerkt in niet-afgesloten vaten, moet bereiding plaatsvinden in een klasse C-omgeving.

Het vullen van producten voor terminale sterilisatie moet plaatsvinden in ten minste een klasse C-omgeving.

Indien een product wordt blootgesteld aan een ongebruikelijk risico op contaminatie uit de omgeving, bijvoorbeeld omdat het vullen traag verloopt of omdat de recipiënten een brede hals hebben, of omdat ze noodzakelijkerwijs langer dan enkele seconden worden blootgesteld voordat ze worden verzegeld, moet het vullen plaatsvinden in een klasse A-zone met ten minste een klasse C-achtergrond. Het bereidings- en vulproces voor zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet over het algemeen plaatsvinden in een klasse C-omgeving voordat eindsterilisatie plaatsvindt.

In tabel 2.1 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor terminaal gesteriliseerde producten die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.1

Klasse	Voorbeelden van werkzaamheden voor terminaal gesteriliseerde producten
A	Vullen van producten bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico
C	Bereiding van oplossingen bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico. Vullen van producten
D	Bereiding van oplossingen en componenten voor latere vulling

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

19. Componenten moeten na het wassen worden bewerkt in ten minste een klasse D-omgeving. Het bewerken van steriele grondstoffen en componenten moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, tenzij die later in het proces worden onderworpen aan sterilisatie of filtratie door een filter dat micro-organismen tegenhoudt.

Bereiding van oplossingen die gedurende het proces steriel gefilterd dienen te worden, moet plaatsvinden in een klasse C-omgeving; indien deze niet worden gefilterd, moet de bereiding van materialen en producten plaatsvinden in een klasse A-omgeving.

Het bewerken en vullen van aseptisch bereide producten (open en gesloten procedures) moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, in een laminaire luchtstroomkast (LAF) of in een farmaceutische isolator onder positieve druk. De ruimte moet een positieve druk (ideaal 10 – 15 Pascal) en luchtstroom hebben ten opzichte van de aangrenzende ruimten van een lagere klasse om het product te beschermen tegen contaminatie.

In tabel 2.2 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor aseptische bereidingen die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.2

Klasse	Voorbeelden van handelingen voor aseptische bereidingen
A	Aseptische bereiding en vulling
C	Bereiding van oplossingen die gefilterd moeten worden
D	Bewerking van componenten na het wassen

20. Bereiding onder negatieve druk, waardoor de operator en de omgeving worden beschermd tegen contaminatie, moet enkel worden toegepast voor de bereiding van gevaarlijke farmaca (bijv. cytotoxische medicijnen, radiofarmaca en radioactief gemerkte bloedproducten), samen met passende voorzorgsmaatregelen tegen contaminatie van het geneesmiddel (bijv. een juiste luchtkwaliteit van de achtergrondruimte, luchtsluissystemen onder positieve druk).

Laminaire luchtstroomkasten zijn niet geschikt voor de bereiding van gevaarlijke geneesmiddelen. In plaats daarvan moeten bioveiligheidskasten worden gebruikt, met een verticale, neerwaartse luchtstroming die verticaal vanuit de kast en niet richting de operator wordt uitgestoten.

21. Aangezien er geen sprake is van terminale sterilisatie van aseptische producten, is de microbiologische omgeving waarin ze worden bereid van cruciaal belang. De omgeving moet daarom worden beheerst en mag enkel voor bevoegde personen toegankelijk zijn. Tenzij er een goede reden voorhanden is, moet de achtergrondomgeving voor laminaire luchtstroomkasten en bioveiligheidskasten voldoen aan klasse B-vereisten, waarbij klasse D is vereist voor farmaceutische isolators.

Eventuele rechtvaardigingen voor achtergrondomgevingen van een lagere klasse moeten op een gedocumenteerde risicobeoordeling zijn gebaseerd, welke met grote zorg moet worden uitgevoerd. Mogelijke factoren die bij een dergelijke risicobeoordeling in ogenschouw kunnen worden genomen, omvatten:

- tijd tussen bereiding en gebruik;
- gebruik van een gesloten systeem (zie verklarende woordenlijst);
- aard en samenstelling van het product.

In tabel 2.3 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen minimale klassen.

Tabel 2.3

	Werkomgeving	Achtergrondomgeving
Laminaire luchtstroomkast/bio- veiligheidskast	Klasse A	Klasse B
isolators	Klasse A	Klasse D

22. Om het risico op kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, moeten er hiervoor bestemde faciliteiten zijn. Er dienen ruimten te worden voorzien voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca en bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en de noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

Kleding

23. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. Het dient op een wijze te worden gedragen die het product beschermt tegen contaminatie.

Speciale kleding moet worden gedragen in ruimten die worden gebruikt om bloedproducten, radiofarmaca en levende virussen te bewerken.

Hieronder volgt de omschrijving van kleding die vereist is voor iedere klasse:

- Klasse D: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Een algeheel beschermend pak en geschikte schoenen of overschoenen moeten worden gedragen. Passende maatregelen moeten worden getroffen om contaminatie te voorkomen die van buiten de schone ruimte (clean room) afkomstig is.
- Klasse C: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Er moet een broekpak uit één of twee delen, afgebonden om de polsen en met een hoge kraag, en geschikte schoenen of overschoenen worden gedragen. Deze mogen praktisch geen vezels of fijnstof verspreiden.
- Klasse A/B: Hoofddeksels moeten het haar en eventueel ook baard en snor volledig afschermen; ze moeten in de kraag van het pak geschoven worden; een gezichtsmasker moet worden gedragen om het verspreiden van druppeltjes te voorkomen.
Er moeten geschikte, gesteriliseerde, poedervrije, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel worden gedragen. De onderkant van broekspijpen moet in het schoeisel worden geschoven en de mouwen van kleding in de handschoenen. De beschermende kleding mag praktisch geen vezels of fijnstof

verspreiden, en moet deeltjes vasthouden die door het lichaam worden verspreid.

24. Buitenkleiding mag niet worden binnengebracht in kleedkamers die leiden naar ruimten van klasse B en klasse C. Elke medewerker in een klasse A/B-ruimte moet bij elke werksessie worden voorzien van schone, steriele (gesteriliseerd of op passende wijze gedesinfecteerd) beschermende kleding. Handschoenen moeten gedurende de handelingen regelmatig worden ontsmet. Maskers en handschoenen moeten ten minste bij iedere werksessie worden vervangen.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

25. Het is belangrijk om visueel te controleren dat kleding in goede staat is en dat de naden zijn afgesloten. Periodieke controle voor deeltjes en biologische belasting (bioburden) (petrischalen) moet worden overwogen (zie sectie 6). De rechtvaardiging voor de frequentie van deze periodieke tests moet worden gedocumenteerd.

De frequentie van het wassen van kleding moet geschikt zijn voor de ondernomen activiteit en het gebruik van biocide producten of gammabestraling moeten worden gebruikt voor ruimten van respectievelijk klasse C en B.

Reiniging

26. Schone ruimten (clean room) moeten regelmatig worden gereinigd volgens een gedocumenteerde en goedgekeurde procedure. Alle personeelsleden die reinigingsstaken uitvoeren, moeten een gedocumenteerde opleiding hebben gekregen, met inbegrip van de relevante onderdelen van GMP, en moeten als bekwaam zijn beoordeeld voordat zij alleen mogen werken.
27. Speciale apparatuur moet worden gebruikt en opgeslagen om microbiologische contaminatie tot een minimum te beperken. Dweilkoppen moeten na elke reiniging worden weggegooid of opnieuw worden gesteriliseerd.
28. Reinigings- en ontsmettingsmiddelen moeten vrij zijn van levensvatbare micro-organismen, en die welke in ruimten van klasse A en B worden gebruikt, moeten steriel en sporenvrij zijn.
29. De effectiviteit van de reiniging moet routinematig worden aangetoond, door middel van het nemen van microbiologische oppervlaktemonsters, bijv. petrischalen of swab-sticks.
30. Het periodieke gebruik van sporendodende reinigingsmiddelen moet worden overwogen om contaminatie van sporenvormende micro-organismen te beperken.
31. Virusdodende reinigingsmiddelen moeten worden gebruikt voor het ontsmetten van ruimten waarin handelingen worden verricht op bloedproducten of virussen.
32. Voor steriele alcoholspays en andere materialen die schone ruimten (clean room) worden binnengebracht, moet een vervaldatum bij gebruik worden bepaald.

SECTIE 3

Documentatie

Algemene kwesties

33. De algemene GMP-richtsnoeren betreffende documentatie moeten van toepassing zijn op alle kwaliteitssystemen die verband houden met steriele bereiding.

Bereidingsinstructies en bereidingsverslagen

34. Individuele bereidingsinstructies en bereidingsverslagen die zijn overgenomen uit een naar behoren goedgekeurd basisformaat, moeten worden gehanteerd en voorafgaand aan het gebruik ervan zijn goedgekeurd. Ze moeten voldoende gedetailleerd zijn om grondstoffen en componenten te kunnen traceren om een controlespoor voor het product tot stand te brengen.

35. Afgesloten bereidingsdossiers moeten gedurende lang genoeg worden bijgehouden om aan de wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.
36. Bereidingsinstructies en -verslagen zullen verschillen voor iedere unit en moeten worden ontworpen op een manier die de mogelijkheid van transcriptiefouten minimaliseert. Verwerkingsinstructies en -verslagen kunnen in één document worden gecombineerd ("werkbladen"). Bewerkingsdocumentatie moet voldoen aan de vereisten zoals vermeld in hoofdstuk 4.4 van het hoofddeel van deze gids.

SECTIE 4

Steriele bereiding

37. Alle handelingsstappen in het steriele proces moeten worden gecontroleerd door alomvattende standaardwerkwijzen (SOP = Standard Operating Procedure) om te verzekeren dat de uitkomst van het proces een steriel product is van de gewenste kwaliteit.
38. Alle sterilisatieprocessen moeten worden gevalideerd. De doeltreffendheid van nieuwe procedures moet worden gevalideerd en de validatie moet op vaste tijdstippen worden gecontroleerd op basis van de prestatiegeschiedenis of wanneer er een significante verandering wordt aangebracht in het proces of aan de apparatuur.
39. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar gevallen waarin de gekozen methode van sterilisatie niet beschreven is in de huidige uitgave van de farmacopee, of wanneer deze wordt gebruikt voor een product dat geen eenvoudige waterige of olieachtige oplossing is.
40. De bereiding van verschillende producten met verschillende formuleringen, in hetzelfde werkstation op hetzelfde moment, moet worden vermeden. Alvorens de volgende activiteit aan te vangen, moet een lijnvrijgave worden uitgevoerd, d.w.z. alle materialen moeten worden verwijderd uit de ruimte om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Indien een reeks van gelijksoortige producten gedurende dezelfde werksessie voor een groep patiënten (bijv. verschillende concentraties van een cytotoxische bereiding) wordt bereid, moet bijzonder aandachtig gewerkt worden om fouten te voorkomen.
41. In het geval er zich meer dan één werkstation in een ruimte bevindt, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende producten tegelijkertijd worden gehanteerd.

Bereiding van terminaal gesteriliseerde producten

42. Voorzorgsmaatregelen om contaminatie tot een minimum te beperken, moeten gedurende alle bewerkingsfasen worden genomen.
43. Microbiologische contaminatie van grondstoffen moet minimaal zijn.
44. Materialen die mogelijk vezels kunnen loslaten, moeten in schone ruimten tot een minimum worden beperkt.
45. Waar passend moeten maatregelen worden getroffen om deeltjescontaminatie van het eindproduct tot een minimum te beperken.
46. Componenten, recipiënten en apparatuur moeten na het laatste reinigingsproces op een zodanige manier worden gehanteerd dat zij niet opnieuw gecontamineerd raken.

Stoomsterilisatie

47. Sterilisatieverslagen moeten voor elke sterilisatiecyclus beschikbaar zijn. Ze moeten worden goedgekeurd als onderdeel van de vrijgaveprocedure.

48. Voor effectieve sterilisatie moet het geheel aan materialen aan de vereiste behandeling worden onderworpen en het proces moet zodanig worden ontworpen dat dit wordt bereikt. De geldigheid van het proces moet aanvankelijk en vervolgens op regelmatige basis worden gecontroleerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces.
49. Gevalideerde ladingspatronen moeten worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om foto's of gedetailleerde tekeningen in procedures te gebruiken om te verzekeren dat ladingen op consistente wijzen worden verpakt.
50. De temperatuur en de druk moeten gedurende iedere sterilisatiecyclus worden vastgelegd en periodiek worden geverifieerd door middel van stoomtabellen. De onafhankelijke temperatuur- en drukmeters op een autoclaaf moet op de helft van de cyclus worden gecontroleerd en vastgelegd en ter vergelijking met de waarden in de grafiek worden vergeleken.
51. Luchtverwijderingstests en lekkagetests op de kamer moeten ook regelmatig worden uitgevoerd met poreuze beladingscycli.
52. Schone stoom moet worden gebruikt indien wordt verwacht dat er sprake kan zijn van contact met kritieke oppervlakken. Stoomkwaliteitstests moeten periodiek worden uitgevoerd, met inbegrip van oververhitting, de waarde van stoomdroogte en tests voor niet-condenseerbare gassen.
53. Thermische indicatoren moeten worden gebruikt om aan te geven of een lading is gesteriliseerd (om verwisseling met niet-steriele producten te voorkomen).

Aseptische bewerking

54. De belangrijkste elementen van het aseptische proces omvatten:
 - a) Handhaving van de integriteit van de aseptische bewerkingsruimte, en verzorging van het werkstation en de omgeving ervan;
 - b) Hantering en bereiding van grondstoffen, in het bijzonder ontsmettingsprocessen;
 - c) Binnenkomst van materialen in de bewerkingsruimte;
 - d) Standaard aseptische bewerkingstechnieken, met inbegrip van niet-aanraking van kritische oppervlakken, het correct positioneren van materialen in de laminaire luchtstroom en het gebruik van specifieke apparatuur en de regelmatige ontsmetting van handschoenen;
 - e) Scheiding en stroom van materialen om te garanderen dat er geen onopzettelijke kruiscontaminatie of verwisseling van voorschriften of producten plaatsvindt;
 - f) Verwijdering van product en afvalmateriaal uit de bewerkingsruimte;
 - g) Alle aseptische bewerkingen moeten worden uitgevoerd door bekwame medewerkers, die door de verantwoordelijke persoon zijn geautoriseerd om hun werk uit te voeren;
 - h) Het aantal mensen dat aanwezig is in de ruimte moet tot een minimum worden beperkt (wanneer er "media fill" worden gedaan, moet echter een zo groot mogelijk aantal mensen aanwezig zijn om zo een worstcase-uitdaging te creëren);
 - i) Enkel steriele materialen mogen ruimten van klasse A of B worden binnengebracht, bijv. sedimentatieplaten, swab-sticks en reinigingsmiddelen. Productoplossingen die niet steriel zijn, moeten worden gefilterd door een steriel filter met een nominale

poriegrootte van 0,22 micron (of minder) alvorens een ruimte van klasse A of B te worden binnengebracht. Indien dit niet mogelijk is, dienen passende maatregelen voor decontaminatie te worden getroffen.

55. De procesvalidatie van aseptische procedures moet worden uitgevoerd met een cultuurvloeistof of een soortgelijke voedingsbodem om de aseptische procedure na te bootsen (media fill) en moet aanvankelijk en vervolgens regelmatig worden uitgevoerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces. De processimulatietest moet zo nauwkeurig mogelijk routinematige, aseptische procedures nabootsen (d.w.z. handelingen die doorgaans worden uitgevoerd) en alle kritieke productiestappen omvatten. De voedingsbodem moet worden gekozen op basis van de doseringsvorm van het product en de selectiviteit, helderheid, concentratie en geschiktheid voor sterilisatie van de voedingsbodem.
56. Flacons voor processimulatie (media fill) moeten bij een geschikte temperatuur worden geïncubeerd, waarbij ervoor moet worden gezorgd dat de recipiënten regelmatig omgekeerd worden om contact met alle oppervlakken te garanderen. Verdere richtsnoeren worden gegeven in PIC/S-document PI 007. Eventuele contaminatie moet volledig worden onderzocht, zelfs wanneer de integriteit van het recipiënt verdacht is.
57. Eventuele interventies die gedurende het bereidingsproces plaatsvinden, moeten in de partijdocumentatie worden vastgelegd. Er moet worden voorzien in een interventiebeleid met goedgekeurde interventies die gedurende media fills worden nagebootst.
58. De vervaldatum bij gebruik van bulkoplossingen die worden gebruikt als bestanddeel (bijv. een zak met parenterale infusie of een flacon met een cytotoxisch middel), moet worden verantwoord. Recipiënten met niet-geconserveerde producten die als grondstof worden gebruikt, mogen 24 uur na eerste opening niet meer worden gebruikt. Ze moeten te allen tijde worden beschermd tegen contaminatie of verslechtering.
59. Steriele wegwerpcomponenten zoals filters, naalden, buizen enz. mogen niet meer dan één werksessie worden gebruikt en moeten aan het einde van iedere dag of sessie worden verwijderd.
60. Indien meerdere recipiënten worden gevuld, moeten filterintegriteitstests worden uitgevoerd op iedere partij en voorzichtigheid wordt betracht om ervoor te zorgen dat de capaciteit van het filter niet wordt overschreden door producten met een hoge biologische belasting of door het filteren van buitensporige hoeveelheden. Het filter moet compatibel zijn met het product.
61. Materialen worden eerder middels ontsmetting of zuivering naar een klasse A-werkstation overgebracht dan middels sterilisatie, en daarom is het voor dit proces van belang te beschikken over een schriftelijke, gevalideerde standaardwerkwijze (SOP). Het is van essentieel belang om deze werkwijze te valideren door middel van praktijkonderzoeken die de effectieve verwijdering van levensvatbare organismen van alle oppervlakken aantonen. Om oppervlakken te zuiveren, wordt sproeien en afvegen effectiever geacht dan sproeien alleen.
62. De aanschaf van gammabestraalde of steriele bulkcomponenten in twee- of drievoudig ingepakte vorm wordt eerder aangeraden dan het inspuiten van tal van afzonderlijke componenten in een klasse A-zone (bijv. verpakkingen met injectiespuiten).
63. Met de reinigingsprocedure moeten productresiduen ook op effectieve wijze worden verwijderd van de oppervlakken van het werkstation.

SECTIE 5

Kwaliteitscontrole

64. Alle grondstoffen, componenten en verpakkingsmaterialen moeten vóór gebruik visueel worden

gecontroleerd om te garanderen dat ze aan de vereiste specificatie voldoen.

65. Indien grondstoffen zelf geneesmiddelen met een vergunning zijn, is het doorgaans niet nodig deze vóór gebruik te testen. Voor sommige materialen, zoals radiofarmaca, moeten er echter mogelijk enige testen worden uitgevoerd.
66. Als een product wordt bereid voor één enkele patiënt, dan wordt aangenomen dat het eindproduct niet hoeft te worden getest behalve wanneer het radiofarmaca betreft waarvan de activiteit bij iedere dosis wordt gemeten.
67. De reikwijdte van fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests, moet worden bepaald op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids) en moet voldoen aan de vereisten zoals gegeven in hoofdstuk 6 van het hoofddeel van deze gids.
68. Monsters voor fysische, chemische en microbiologische analyses kunnen worden verkregen van:
 - a) ongebruikte producten;
 - b) aanvullende monsters die hiertoe speciaal werden bereid;
 - c) een procesintern monster dat aan het einde van de bereidingsprocedure is genomen voordat de uiteindelijke verzegeling plaatsvindt en voordat het uit de kritische zone wordt verwijderd.
69. Microbiologische analyse is niet nodig op iedere partij. Als alternatief kan een regelmatig programma van microbiologische analyse van de over een bepaalde periode vervaardigde eenheden, of een regelmatig programma van processimulaties (media fills) (bv. procesvalidatie door middel van cultuurvloeistof) aanvaardbaar zijn.
70. Eventuele groei moet worden onderzocht en worden gedocumenteerd in een afwijkingsrapport.
71. Bemonstering van de definitieve recipiënt na afronding van de bereiding en voorafgaand aan de vrijgave kan een gevaar vormen voor de integriteit van het product en wordt daarom niet aanbevolen. Middels fusie afgesloten recipiënten, bijv. ampullen van glas of plastic, moeten echter worden onderworpen aan een volledige integriteitstest.
72. Het testlaboratorium moet volledig met de technische achtergrond en de vereisten van steriele bereiding vertrouwd zijn en over gevalideerde methoden voor de analyse van producten en monsters beschikken. De verantwoordelijke persoon moet ervoor zorgen dat het testlaboratorium over uitgebreide kennis in microbiologie beschikt en dat de kwaliteitsborgingssystemen regelmatig worden beoordeeld. Externe testfaciliteiten moeten regelmatig worden gecontroleerd.
73. Analysemethoden moeten de stabiliteit aangeven en op gepaste wijze worden gevalideerd.

SECTIE 6

Controle

74. In aanvulling op processimulaties (media fill) (zie hoofdstuk 4) wordt controle uitgevoerd om bewijs te verkrijgen dat het proces, de operatoren en de faciliteit op gecontroleerde wijze opereren. Controle bestaat uit kwalificatieactiviteiten (kwalificatie “niet in gebruik”) en omgevingscontrole van in gebruik zijnde units (omgevingscontrole “in gebruik”). Het belangrijkste criterium voor farmaceutische toepassingen op basis waarvan steriele faciliteiten worden beoordeeld, moet het risico op microbiologische contaminatie van het product zijn. Vanwege de onnauwkeurigheid en de veranderlijkheid die horen bij microbiologische testmethoden, is het echter aanbevolen om microbiologische omgevingscontroles aan te vullen met meer praktische fysische controle.

75. De mate waarin controle wordt uitgevoerd, moet worden bepaald aan de hand en op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Deze sectie omvat aanbevelingen i.v.m. de controlefrequentie. Lokale procedures moeten altijd worden verantwoord en kunnen afwijken van deze aanbevelingen.

In aanvulling op de risicofactoren die in hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids worden genoemd, kunnen de volgende omstandigheden leiden tot een verhoogde controlefrequentie (d.w.z. vaker dan in deze sectie wordt aanbevolen):

- geconstateerde afwijkingen (bijv. controleresultaten die buiten de specificatie vallen);
- wijzigingen;
- interventies in de omgeving (bijv. bouwwerkzaamheden);
- verhoogde werkdruk (meer waar te nemen operationele activiteiten).

Mogelijke omstandigheden die een verlaagde frequentie van controle zouden kunnen rechtvaardigen (d.w.z. minder vaak dan in deze sectie wordt aanbevolen), omvatten:

- gebruik van gesloten systemen gedurende de bereiding;
- direct gebruik van bereide producten;
- terminale sterilisatie van producten;
- vermindering van de werkdruk (minder waar te nemen operationele activiteiten).

76. Een schriftelijk rapport van de testgegevens met vermelding van de betekenis van de resultaten en de aanbevolen maatregelen, moet onder de aandacht van alle relevante medewerkers worden gebracht, en alle gegevens moeten voor nadere raadpleging worden bewaard.

Kwalificatie "niet in gebruik"

77. Alle ruimten die met het steriele bereidingsproces in verband staan, moeten door de verantwoordelijke persoon worden beoordeeld op het in overeenstemming zijn met de betreffende klasse van de schone ruimte (clean room) in onbemande toestand:

- a) bij ingebruikname;
- b) na veranderingen of onderhoudsprocedures, naargelang het geval;
- c) routinematig op een overeengekomen frequentie.

78. Classificatietests

Aanbevolen frequenties voor classificatietests (tabel 6.1)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Deeltjestellingen	Jaarlijks
Luchtverversingen per uur van de ruimte	Jaarlijks
Luchtsnelheden op werkstations	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks
isolators:	
Functionele tests van isolationalarm	Jaarlijks
Lekkagetest voor isolator	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks

Omgevingscontrole "in gebruik"

79. Regelmatige controle van de omgeving, het proces en het eindproduct is een essentieel onderdeel van de kwaliteitsborging van alle steriel bereide producten. Normen en richtsnoeren zijn beschikbaar voor veel van de fysieke en microbiologische aspecten (zie PIC/S en EU GMP-

richtlijn voor industriële productie). De verantwoordelijke persoon en personeelsleden met een sleutelpositie moeten refereren naar en kennis hebben van deze documenten, met bijzondere nadruk op de secties die over steriele verwerking gaan.

80. Bijzonder belang moet worden gehecht aan het verkrijgen van betekenisvolle resultaten, het controleren van trends en het vaststellen van "in-house" normen en actiegrenswaarden. Informatie moet actief en met verstand van zaken beoordeeld worden en niet alleen maar ingevuld worden voor documentatiedoeleinden.
81. Elke unit moet een programma van periodieke keuring hebben (bijv. per sessie, dagelijks, wekelijks, maandelijks, per kwartaal en jaarlijks), waarbij alle resultaten worden gedocumenteerd en bijgehouden voor inspectie. Aanbevolen frequenties van fysieke en microbiologische controle worden ter begeleiding getoond in tabellen 6.2 en 6.3. De optimale frequentie van keuring zal afhangen van de individuele unit en de ondernomen activiteiten. Het controleprogramma moet bevestigen dat de omgeving aan de passende norm voldoet. Het dient niet ter vervanging van de continue waakzaamheid van operatoren bij het waarborgen van de correcte werking van alle apparatuur.
82. Materiële controle

Aanbevolen frequenties van materiële controle (tabel 6.2)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Drukverschillen tussen ruimten	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Drukverschillen tussen HEPA-filters (werkstation)	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Deeltjestellingen	Driemaandelijks in operationele toestand
isolators:	
Drukverschillen tussen HEPA-filters	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Integriteit van de handschoenen van isolators	Visuele controles, elke sessie
Druktest voor isolator (met handschoenen eraan vast)	Wekelijks

83. Microbiologische controle

Aanbevolen frequenties van microbiologische controle (tabel 6.3)

	Directe werkomgeving (klasse A-zone)	Achtergrondomgeving
Sedimentatieplaten	Iedere werksessie	Wekelijks
"glove finger dabs"	Aan het einde van iedere werksessie	Aan het einde van iedere werksessie
Oppervlakte monsters (swab-sticks of petrischalen)	Wekelijks	Maandelijks
Actieve luchtmonsternames	Per kwartaal	Per kwartaal

Er moet in gedachten worden gehouden dat indien het eindproduct niet wordt getest, microbiologische controle een extreem vitale rol speelt in het bevestigen dat contaminatie van

het product onwaarschijnlijk is. Veel producten worden gebruikt voordat enige microbiologische resultaten die met de bereiding verband houden, bekend zijn. De eerste indicatie dat contaminatie heeft plaatsgevonden in een werkstation, zou een patiënt kunnen zijn die koorts of een bloedvergiftiging heeft. Frequente controle en tijdige melding van resultaten aan de eindverantwoordelijke moeten helpen deze mogelijkheid te verkleinen.

Testgrenswaarden voor controle

84. Microbiologische testresultaten vereisen zeer zorgvuldige analyse om onderliggende trends te verklaren. De relatieve onnauwkeurigheid van de gebruikte methoden en de lage niveaus van contaminatie die zijn waargenomen, lenen zich niet voor eenvoudige interpretatie. Waarschuings- en alarmniveaus die ruim binnen de in tabellen 6.4 en 6.5 gegeven grenswaarden van de richtsnoer vallen, moeten worden vastgesteld, welke zijn gebaseerd op de vereisten zoals gegeven in bijlage 1 van de PIC/S-gids en de EU GMP-richtsnoer voor industriële fabricage en in EN/ISO14644. Het overschrijden van waarschuingsniveaus in geïsoleerde gevallen kan mogelijk niet meer vereisen dan een onderzoek van de controlesystemen. De frequentie waarmee de limiet wordt overschreden, moet echter worden onderzocht en laag zijn. Als de frequentie hoog is of een opwaartse trend laat zien, dan moeten corrigerende maatregelen worden getroffen.

85. Materiële controle

Limieten voor materiële controle van beheerste ruimten en apparaten (tabel 6.4)

Klasse	Maximaal toegestane, in de lucht zwevende deeltjes/m ³ gelijk aan of hoger dan				Luchtverver- singen (aantal per uur)	Lucht- stroom- snelheid (m/s +/- 20%)	Drukverschil met aangrenzende ruimte van lage klasse (Pa)
	niet in gebruik		in gebruik				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N.v.t.	0,45 HLF 0,30 VLF	n.v.t. laminaire luchtstroom-kast > 15 Handschoen- kast
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N.v.t.	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N.v.t.	>10
D	3 520 000	29 000	Niet gedefinieerd	Niet gedefinieerd	>10	N.v.t.	>10

Opmerkingen:

n.v.t. = niet van toepassing

LAF = laminaire luchtstroomkast

HLF = horizontale laminaire stroom; VLF = verticale laminaire stroom

Voor classificatiedoeleinden in klasse A-zones dient een minimum monstervolume van 1 m³ worden genomen per bemonsteringspunt. Dit zal ervoor zorgen dat het classificatieproces niet nadelig wordt beïnvloed door foutieve tellingen die verband houden met elektronische ruis, strooilicht, enz. Voor klasse A is de classificatie voor in de lucht zwevende deeltjes, ISO 4.8, voorgeschreven door de grenswaarde voor deeltjes $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Voor klasse B is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes, ISO 5, voor beide in acht genomen deeltjesgroottes. Voor klasse C is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes respectievelijk ISO 7 en ISO 8. Voor klasse D is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes ISO 8. Voor classificatiedoeleinden definieert de EN/ISO 14644-1-methodologie zowel het minimumaantal bemonsteringspunten als de steekproefgrootte gebaseerd op de klassegrenswaarde van de grootste beschouwde deeltjesgrootte en de evaluatiemethode van de vergaarde gegevens.

Draagbare deeltjestellers met een monsterbuis met korte lengte moeten worden gebruikt voor classificatiedoeleinden vanwege het relatief grotere verlies van deeltjes $\geq 5,0 \mu\text{m}$ bij deeltjesbemonstering op afstand met monsterbuizen met lange lengtes. Isokinetische bemonsteringskoppen moeten worden gebruikt in systemen met een unidirectionele luchtstroom.

"In gebruik"-controle kan gedurende normale werkzaamheden, gesimuleerde werkzaamheden of gedurende processimulaties worden uitgevoerd, aangezien daarvoor een worstcasesimulatie nodig is. EN ISO 14644-2 verschaft informatie over het testen om de permanente naleving van de toegewezen hygiëneclassificaties aan te tonen.

86. Microbiologische controle

Aanbevolen grenswaarden voor microbiologische controle van schone, in gebruik zijnde ruimten (Tabel 6.5)

Aanbevolen grenswaarden voor microbiële contaminatie (a)				
Klasse	Luchtmon-ster (kve/m ³)	Sedimentatie- platen, diam. 90	Contactplaten, diam. 55 mm	Handschoen-afdruk, 5 vingers

		mm (kve/4 uur) b)	(kve/plaat)	(kve/handschoen)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Opmerkingen:

(a) Dit zijn gemiddelde waarden

(b) Individuele sedimentatieplaten kunnen minder dan 4 uur worden blootgesteld in welk geval de limieten op passende wijze moeten worden verlaagd.