

Eudralex

Az Európai Unió gyógyszereire vonatkozó szabályok

4. Kötet

A Humán és Állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának EU Útmutatói

1. Rész

5. Fejezet: Gyártás

A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

Dokumentum státusza: Felülvizsgálat

A változás okai: Változások történtek a 17–21. pontban, beleértve egy új pont hozzáadását, a keresztszennyeződés megelőzésére vonatkozó iránymutatás javítását és a toxikológiai értékelésre való hivatkozást. Változásokat vezettek be a 27–30. szakaszban is, többek között egy új pont hozzáadását a szállítók minősítésével kapcsolatban, annak érdekében, hogy az tükrözze a gyártási engedély jogosultjainak jogi kötelezettségét annak biztosítása érdekében, hogy a hatóanyagok előállítása a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően történjen. A változások között szerepel az ellátási lánc nyomon követhetősége. A szöveg a 35. és a 36. ponttal egészül ki annak érdekében, hogy egyértelművé tegyék és harmonizálják a gyártók kiinduló anyagok vizsgálatára vonatkozó elvárásait, míg a 71. pont útmutatást ad az ellátási korlátozások bejelentésére vonatkozóan.

Az érvénybeléptetés ideje: 2015. március 1. A 20. szakaszban említett toxikológiai értékelést azonban el kell végezni:

- 2015. június 1-jétől minden, a közös gyártólétesítménybe újonnan bevezetett gyógyszer esetében;
- 2015. december 1. előtt a kizárólag emberi felhasználásra szánt gyógyszereket előállító, vagy emberi felhasználásra szánt gyógyszereket és állatgyógyászati készítményeket egyaránt előállító, közös gyártási létesítményben előállított gyógyszerekre 2015. május 31-én;
- 2016. június 1. előtt a kizárólag állatgyógyászati készítményeket előállító, közös gyártólétesítményben 2015. május 31-jén már előállított állatgyógyászati készítmények esetében.

Alapelvek

A gyártási tevékenységet, az előállítandó termék megfelelő minőségének biztosítása érdekében, a GMP-t követve a gyógyszergyártási és forgalomba hozatali engedéllyel összhangban világosan megfogalmazott műveleti előírások szerint kell végezni.

Általános szempontok

- 5.1. A gyártást és annak felügyeletét csak az arra illetékes személyeknek szabad végezniük.
- 5.2. Az anyagokkal és termékekkel kapcsolatos mindenfajta tevékenység, így azok átvétele, karanténba tétele (zárolása), mintavétele, raktározása, címkézése, összemérése, gyártási folyamatba vitele, csomagolása és kiszállítása legyen az előírásokkal és utasításokkal összhangban, ezenkívül, amit csak lehet, dokumentáljanak.
- 5.3. Minden beérkező anyagot ellenőrizzenek, és bizonyosodjanak meg arról, hogy a küldemény megfelel annak az anyagnak, amit megrendeltek. A tartályokat, ha szükséges tisztítsák meg, és lássák el az előírt adatokkal.
- 5.4. A tartályok megsérülését vagy bármilyen más problémát, ami az anyag minőségét hátrányosan befolyásolhatja, vizsgálják ki, dokumentálják és jelentsék a minőség-ellenőrző részlegnek.
- 5.5. A beérkező anyagokat közvetlenül átvételük után, a késztermékeket pedig amint elkészültek fizikai vagy adminisztratív karanténba kell tenni, és mindaddig ott kell tartani, amíg az anyagokat felhasználásra, a termékeket pedig kiszállításra fel nem szabadítják.
- 5.6. A vásárolt köztitermékeket és ömlesztett termékeket beérkezésükkor úgy kezeljék, mintha kiindulási anyagok lennének.
- 5.7. Minden anyagot és terméket a stabilitásának megfelelő körülmények között úgy kell raktározni, ahogy azt a gyártója előírta. A raktározás módja rendezett legyen, hogy a gyártási tételek elkülönítését és a raktározott anyagok időrend szerinti felhasználását lehetővé tegye.
- 5.8. A felhasznált mennyiségek és a kihozatal egyezésének ellenőrzésével segítsék elő, hogy ezek az értékek mindig az elfogadhatósági határon belül legyenek.
- 5.9. Ne gyártsanak különböző termékeket egyidejűleg vagy váltakozva ugyanabban a helyiségben, kivéve, ha a keveredésnek és a keresztszennyeződésnek a veszélye ki van zárva.
- 5.10. Az anyagokat és a termékeket a gyártás minden lépésénél védjék a mikrobiológiai vagy az egyéb szennyeződésektől.
- 5.11. Ha száraz anyagokkal vagy termékekkel folyik a munka, tegyenek meg minden óvintézkedést, hogy a por képződését és szétszóródását megelőzzék. Ezt különösen az erős hatású és az allergizáló anyagok kezelésénél vegyék szigorúan figyelembe.

5.12. A gyártás folyamán minden anyagot, minden ömlesztett termék tartályát, az összes nagyobb berendezést, és ahol külön adott célra szolgáló helyiségek vannak, ott azokat is lássák el címkével vagy azonosítsák más módszerrel. Ezeket tüntessék fel a munkálatban levő anyag vagy termék nevét, a hatáserősségét (ha létezik különböző) és a gyártási számát. Ahol megvalósítható, ott az éppen folyó gyártási lépést is jelezzék.

5.13. A tartályokon, a berendezéseken vagy a helyiségeken levő feliratok világosak, félreérthetetlenek és egy-egy cégnél egységes formájúak legyenek. Hasznos továbbá, ha az anyag státuszának a jelölésére (például karanténban van, elfogadták, visszautasították, tiszta stb.) különböző színű címkéket használnak.

5.14. Ellenőrizték, hogy a csőhálózat vagy a berendezéseknek azok a részei, amelyekben egyes termékeket egyik helyről a másikra szállítanak, szabályosan illeszkednek-e.

5.15. Amennyire csak lehetséges, tartsák be az utasításokat és a műveleti előírásokat. Ha gyártáskor mégis előfordulna eltérés, az csak az illetékes személy írásbeli jóváhagyásával és a minőség-ellenőrző részleg bevonásával történjék.

5.16. A gyártóhelyiségekbe csak olyan személyeknek szabad belépniük, akiknek erre engedélyük van.

A keresztszennyeződés megelőzése a termelésben

5.17. A gyógyszerek készítésére szolgáló területeken és a gyógyszerek előállításához használt eszközökkel csak gyógyszereket gyártsanak, más terméket ne, indokolt esetben engedélyezhető, ha az alábbiakban és a 3. fejezetben ismertetett gyógyszerekkel történő keresztszennyezés megelőzésére irányuló intézkedések alkalmazhatók. Az ipari mérgek (növényvédőszer), például a peszticidek (kivéve, ha ezeket gyógyszerek előállításához használják) és a herbicidek előállítását és/vagy tárolását nem szabad engedélyezni a gyógyszerek gyártására és/vagy tárolására használt területeken.

5.18. Meg kell akadályozni, hogy a kiindulási anyagok vagy a termékek más anyagokkal vagy termékkel szennyeződjenek. A véletlen keresztszennyeződések a gyártási folyamatokban részt vevő anyagokból szabálytalanul felszabaduló poroktól, gázoktól, gőzöktől, porlasztott anyagokból, genetikai anyagokból vagy organizmusok hatóanyagából, más kiindulási anyagokból, valamint a készülékekben összegyűlt maradékokból és a dolgozók ruhájából eredhetnek. A keresztszennyeződés veszélyének a mértéke függ a szennyező anyag jellegétől és a szennyeződő termék jellegétől. Azoknál a termékek, amelyeket injekció útján adják, és amelyeket hosszú időn át adnak a keresztszennyeződés jelentősége a legnagyobb. Az összes terméknel a szennyezettség azonban a szennyezés természetétől és mértékétől függően veszélyezteti a betegek biztonságát.

5.19. A keresztszennyeződést a helyiségek és berendezések 3. fejezetben leírtak szerinti kialakításával meg kell akadályozni. A keresztszennyeződés megelőzését a folyamat megtervezésével és a vonatkozó műszaki vagy szervezeti intézkedések végrehajtásával kell

támogatni, ideértve a keresztszennyezés kockázatának ellenőrzésére szolgáló hatékony és reprodukálható tisztítási folyamatokat is.

5.20. A minőségi kockázatkezelési eljárást, amely magába foglalja a hatáserősséget és toxikológiai értékelést, kell alkalmazni az előállított termékek keresztszennyeződésének kockázatának felmérésére és ellenőrzésére. A következő tényezőket beleértve, a létesítmény/berendezés tervezését és felhasználását, a személyzet és az anyagáramlást, a mikrobiológiai ellenőrzéseket, a hatóanyag fizikai-kémiai jellemzőit, a technológiai jellemzőket, tisztítási folyamatokat és a vizsgálat képességet a termékek értékeléséből megállapított vonatkozó határértékekhez képest. A minőségi kockázatkezelési eljárás eredménye alapján kell meghatározni, hogy szükséges-e és milyen mértékben kell a helyiségeket és berendezéseket egy adott termék vagy termékcsalád esetében dedikálni. Ez magában foglalhatja bizonyos termékkel érintkező alkatrészek vagy a teljes gyártóüzem dedikálását. Elfogadható lehet, ha a gyártási tevékenységet egy elkülönített, zárt rendszerű előállítási területre szűkítik egy többtermékes létesítményen belül, amennyiben az indokolt.

5.21. A minőségi kockázatkezelési folyamat eredményén kell alapulnia a keresztszennyeződés kockázatának ellenőrzéséhez szükséges technikai és szervezeti intézkedések mértékének megállapítása. Ezek közé tartozhatnak – de nem kizárólagosan – a következők:

Technikai intézkedések

- i. A kijelölt gyártóüzem (helyiségek és berendezések);
- ii. Önálló termelési területeknek külön feldolgozó berendezéssel, valamint külön fűtő-, szellőztető és légkondicionáló rendszerrel (HVAC) kell rendelkeznie. Szükséges lehet bizonyos közművek elkülönítése a más területeken használt gépektől is.
- iii. Gyártási folyamatokat, helyiségeket és berendezéseket úgy kell megtervezni, hogy a gyártás, a karbantartás és a tisztítás során történő keresztszennyeződés lehetőségét minimálisra csökkentse;
- iv. „Zárt rendszerek” használata gyártásnál és az anyagok/termékek átviteléhez a berendezések között.
- v. Fizikai záró-rendszerek használata, beleértve az izolátorokat, mint elszigetelési intézkedéseket;
- vi. A szennyezőanyag-forráshoz közeli porkivonás ellenőrzött eltávolítása, pl. helyi elszívással;
- vii. A berendezés, a termékkel érintkező alkatrészek vagy olyan kiválasztott részek dedikálása, amelyek nehezebben tisztíthatók (pl. szűrők), illetve a karbantartás

- eszközei;
- viii. Egyszer használatos eldobható technológiák használata;
 - ix. A tisztítás megkönnyítésére szolgáló berendezések használata;
 - x. A légzsilip és a nyomáscsökkentés megfelelő használata a lehetséges levegőben lévő szennyező anyagok korlátozására egy meghatározott területen;
 - xi. A kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt levegő visszakeringetéséből vagy újbóli belépéséből eredő szennyeződés kockázatának minimalizálása;
 - xii. Validált hatékonyságú helyi telepítésű automatikus tisztító rendszerek használata
 - xiii. A közös általános mosóterületeken, a berendezések mosásának, szárításainak és tárolási területeinek elkülönítése.

Szervezési intézkedések

- i. A teljes gyártólétesítmény vagy egy önálló termelési terület kijelölése kampány alapján (az időben történő elkülönítés), amelyet validált tisztítási folyamat követ;
- ii. Különleges védőöltözet biztosítása azokon a területeken, ahol magas a keresztszennyeződés kockázata;
- iii. Az egyes termékkampány gyártás utáni tisztítási vizsgálatot olyan kimutathatósági eszköznek kell tekinteni, amely segíti a minőségi kockázatkezelési megközelítés hatékonyságát a nagyobb kockázatot jelentő termékek esetében;
- iv. A szennyeződés kockázatától függően a nem termékkel érintkező felületek tisztításának ellenőrzése és a levegő ellenőrzése a gyártási területen és/ vagy a szomszédos területeken annak érdekében, hogy igazolni lehessen az ellenőrzési intézkedések hatékonyságát a levegőben vagy mechanikai úton történő szennyezés ellen.
- v. A hulladékkezelésre, a szennyezett öblítővízre és a szennyezett ruhára vonatkozó specifikus intézkedések;
- vi. A kiömlések, a véletlen események vagy az eljárásoktól való eltérések nyilvántartása;
- vii. A helyiségek és berendezések tisztítási folyamatainak megtervezése úgy, hogy a tisztítási folyamatok önmagukban ne jelentsenek keresztszennyeződés kockázatot;

- viii. A tisztítási eljárásokra vonatkozó részletes nyilvántartás kidolgozása a tisztítási folyamat biztosítása érdekében, a jóváhagyott eljárásoknak megfelelően, valamint a berendezések és a gyártóterületek tisztítására szolgáló tisztítóstátusz-címkék használata;
- ix. Általános mosóterületek használata a kampányszakaszban;
- x. A dolgozói magatartás felügyelete a képzés hatékonyságának és a vonatkozó eljárási szabályoknak való megfelelésének biztosítása érdekében.

5.22. A keresztszennyeződés megelőzését célzó intézkedéseket illetve a hatékonyságukat rendszeresen felül kell vizsgálni, a meghatározott eljárásokkal összhangban.

Validálás

5.23. A GMP elveinek a betartását tegyék hatékonyabbá azzal, hogy előre leírt eljárások szerint validálást is végeznek. Ezek eredményeit és a következtetéseket dokumentálni kell.

5.24. Ha a készítményt új összetétellel vagy új módszerrel gyártják, akkor igazolni (validálni) kell, hogy az a mindennapi gyakorlatban is megfelelő. Egy adott folyamat esetén a végleges anyagokat és berendezéseket használva kell igazolni, hogy a keletkezett termék minősége a kívánalmaknak folyamatosan eleget tesz.

5.25. Ha a gyártási folyamat jelentősen megváltozik (ilyen ok, például új berendezések vagy más anyagok alkalmazása) - és ez a termék minőségét vagy a folyamat reprodukálhatóságát befolyásolhatja - validálni kell.

5.26. A folyamatokat és az eljárásokat rendszeres időnként újra kell validálni (revalidálás), hogy ezáltal továbbra is biztosítható legyen a kitűzött cél elérése.

Kiindulási anyagok

5.27. A minőségirányítási rendszer részeként dokumentálni kell a kiindulási anyagok szállítóinak kiválasztását, minősítését, jóváhagyását és karbantartását, azok beszerzésével és elfogadásával együtt. A felügyelet szintjének arányosnak kell lennie az egyes anyagok által jelentett kockázatokkal, figyelembe véve azok forrását, a gyártási folyamatot, az ellátási lánc összetettségét és az anyag felhasználásával készített gyógyszer végső felhasználását. Az egyes szállítók/anyag jóváhagyások alátámasztó bizonyítékait meg kell őrizni. Az e tevékenységekben részt vevő személyzetnek naprakész ismeretekkel kell rendelkeznie a beszállítókról, az ellátási láncról és a kapcsolódó kockázatokról. Amennyiben lehetséges, a kiindulási anyagokat közvetlenül a kiindulási anyag gyártójától kell megvásárolni.

5.28 A minőségi követelményeket, amelyet megállapított a gyártó a kiindulási anyagokra meg kell tárgyalni és egyeztetni kell a szállítókkal. A gyártás, a vizsgálat és az ellenőrzés megfelelő szempontjait – beleértve a kezelési, címkézési, csomagolási és forgalmazási előírásokat, a panaszokat, a visszahívásokat és a visszautasítási eljárásokat – hivatalos

minőségi megállapodásban vagy előírásban kell dokumentálni.

5.29 A hatóanyagok és segédanyagok szállítóinak jóváhagyásához és karbantartásához a következőkre van szükség:

Hatóanyagok

Létre kell hozni az ellátási lánc nyomon követhetőségét, és a hozzá kapcsolódó kockázatokat – a hatóanyag kiindulási anyagától a kész gyógyszerig – hivatalosan meg kell vizsgálni, és rendszeresen ellenőrizni kell. Megfelelő intézkedéseket kell hozni a hatóanyag minőségét veszélyeztető kockázatok csökkentése érdekében.

Az ellátási láncra és a nyomon követhetőségre vonatkozó nyilvántartásokat minden hatóanyag esetében (beleértve a hatóanyagok kiindulási anyagait is) rendelkezésre kell bocsátani, és azokat az EEA területén működő gyártónak vagy a gyógyszer importőrnek kell megőriznie.

Az ellenőrzéseket a hatóanyagok gyártóinál és forgalmazóinál kell elvégezni annak igazolására, hogy a hatóanyagok megfelelnek a helyes gyártási gyakorlatnak és a helyes forgalmazási gyakorlatra vonatkozó követelményeknek. A gyártási engedély jogosultja ezt a megfelelést saját maga vagy egy, a nevében eljáró szervezet útján ellenőrzi. Az állatgyógyászati készítmények esetében az ellenőrzéseket a kockázat alapján kell elvégezni.

Az ellenőrzéseknek megfelelő időtartamuknak és hatókörűnek kell lenniük annak érdekében, hogy biztosítsák a helyes gyártási gyakorlat teljes körű és egyértelmű értékelését; figyelembe kell venni a más anyagokból származó esetleges keresztszennyeződések a helyszínen. A jelentésnek teljes mértékben tükröznie kell az ellenőrzés során látott tevékenységeket a hiányosságokkal egyértelműen azonosítva. Minden szükséges korrekciós és megelőző intézkedést végre kell hajtani.

További ellenőrzéseket kell végezni a minőségi kockázatkezelési eljárás által meghatározott időközönként annak érdekében, hogy biztosítsák a szabványok fenntartását és a jóváhagyott ellátási lánc további használatát.

Segédanyagok

A segédanyagokat és a segédanyag-szállítókat megfelelő módon ellenőrizni kell a hivatalos minőségi kockázatértékelés eredményei alapján, összhangban az Európai Bizottságnak az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek segédanyagainak megfelelő helyes gyártási gyakorlatának megteremtésére vonatkozó hivatalos kockázatértékelési iránymutatásokkal összhangban.

5.30. A kiindulási anyagok minden egyes szállítása esetében ellenőrizni kell a csomagolás épségét, ideértve adott esetben a jogosulatlan felnyitás elenni címkét, valamint a szállítólevél, a vételi megbízás, a szállító címkéi és a jóváhagyott gyártó és szállító által tárolt, a

gyógyszergyártó által tárolt információk közötti megfelelést. Minden egyes szállítmány esetében dokumentálni kell az átvevő ellenőrzést.

5.31. Ha egy anyag szállításakor különböző gyártási számú tételek érkeznek, minden gyártási tételt külön kell megmintázni, vizsgálni és minősíteni.

5.32. Amikor a kiindulási anyagok a helyükre kerülnek, szabályosan legyenek felcímkézve (lásd. 13. pont), és a címkéken legalább az alábbiak szerepeljenek:

- a termék hivatalos neve, és ha van, akkor a gyáron belül használt kódja is,
- az átvételkor adott azonosítási szám,
- ahol szükséges, ott az anyag státusza (például karantén, vizsgálat alatt, felszabadított, visszautasított stb.),
- ha kell, a lejárat idő vagy az a dátum, ami után újvizsgálat szükséges.

Ha a raktározási rendszert teljesen számítógéppel irányítják, akkor nem szükséges a fenti adatokat olvasható formában a címkére írni.

5.33. Dolgozzanak ki alkalmas módszert vagy szabályt, aminek a segítségével a kiindulási anyagok minden egyes tartályát el tudják látni a tartalmukra vonatkozó azonosító jelzéssel (lásd 6. fejezet)

5.34. Csak olyan kiindulási anyagokat használjanak, amelyeket a minőség-ellenőrző részleg felszabadított, és amelyek a lejárat időn belül vannak.

5.35. A késztermékek gyártói felelősek a kiindulási anyagok vizsgálatáért, a forgalomba hozatali engedély dossziéjában leírtak szerint. A jóváhagyott kiindulási anyag gyártótól kapott részleges vagy teljes vizsgálati eredményeket is alkalmazhatják, de legalább az egyes gyártási tétel azonosítását el kell végezni a 8. melléklet alapján.

5.36. E vizsgálat kiszervezésének indoklását indokolni és dokumentálni kell, és a következő követelményeknek kell teljesülniük:

- i. Különös figyelmet kell fordítani a forgalmazás ellenőrzésére (szállítás, nagykereskedelem, tárolás és szállítás) a kiindulási anyagok minőségi jellemzőinek fenntartása és annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálati eredmények a továbbra is érvényesek legyenek a szállított anyagokra.
- ii. A gyógyszergyártó a helyes gyártási gyakorlatnak, valamint a forgalombahozatali engedélyezési dokumentációban leírt előírásoknak és vizsgálati módszereknek való megfelelés biztosítása érdekében megfelelő időközönként végezzen kockázatok alapján ellenőrzést akár saját maga, akár harmadik felek útján a kiindulási anyagok vizsgálata (a mintavételt is beleértve) alapján;
- iii. A kiindulási anyag gyártója/beszállítója által rendelkezésre bocsátott minőségi bizonylatot a megfelelő képesítéssel és tapasztalattal rendelkező, erre kijelölt személynek kell aláírnia. Az aláírás biztosítja, hogy minden egyes tételt a megállapodás szerinti termékleírásnak való megfelelés szempontjából ellenőriztek, kivéve, ha ennek igazolását külön nyújtják be.

- iv. A gyógyszergyártónak megfelelő tapasztalattal kell rendelkeznie a kiindulási anyag gyártójával való kapcsolattartásban (ideértve a beszállítón keresztüli tapasztalatokat is), ideértve a korábban kapott tételek értékelését és a megfelelés előzményeit a házon belüli vizsgálatok csökkentése előtt. A gyártási vagy vizsgálati folyamatokban bekövetkező minden jelentős változást figyelembe kell venni;
- v. A gyógyszergyártónak továbbá (vagy külön jóváhagyott szerződéses laboratóriumban) megfelelő időközönként teljes elemzést kell végeznie a kockázat alapján, és az eredményeket össze kell hasonlítani az anyag gyártójával vagy a szállító által kiadott minőségi tanúsítványokkal, hogy ellenőrizze ez utóbbi megbízhatóságát. Amennyiben ez a vizsgálat eltérést állapít meg, vizsgálatot kell indítani és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. Az anyaggyártótól vagy beszállítótól származó analitikai igazolásokat meg kell szüntetni mindaddig, amíg ezeket az intézkedéseket végre nem hajtják.

5.37. A kiindulási anyagokat csak az ezzel a feladattal megbízott személyek mérhetik ki, betartva az írott utasításokat, mert csak így biztosítható, hogy a tiszta és helyesen címkézett tartályokba kétséget kizáróan mindig a megfelelő anyag előírt súly- vagy térfogatmennyiségét mérik be.

5.38. Az eredeti méréstől függetlenül is ellenőrizni kell minden lemért anyag azonosságát és a súlyát vagy a térfogatát, az ellenőrzés ténye pedig dokumentálandó.

5.39. Az egyes gyártástételek készítéséhez lemért anyagokat tartsák együtt és szembetűnő módon jelöljék, hogy mi az.

A köztitermékekkel és az ömlesztett termékekkel folytatott műveletek

5.40. Mielőtt egy gyártási tevékenységbe belekezdenek, a munkaterületet és a berendezéseket tisztítsák meg minden olyan kiindulási anyagtól, terméktől, termékmaradványtól vagy dokumentumtól, amely az éppen folyó tevékenységhez nem kell.

5.41. A köztitermékeket és az ömlesztett termékeket a sajátágaiknak megfelelő körülmények között kell tárolni.

5.42. A kritikus folyamatokat validálni kell (lásd a Validálás résznél e fejezetben)

5.43. Minden szükséges gyártásközi és környezet-ellenőrző vizsgálatot végezzenek el, és a megtörténtét dokumentálják.

5.44. Ha a várt kitermeléshez képest bármilyen eltérést észlelnek, azt dokumentálni kell, és az okát vizsgálják ki.

Csomagolóanyagok

5.45. Az elsődleges és a nyomtatott csomagolóanyagok kiválasztását, minősítését, alkalmazását és kezelését a kiindulási anyagokra vonatkozó előírások szerint végezzék.

5.46. Megkülönböztetett figyelemmel bánjanak a nyomtatott anyagokkal. Ezeket nagyon biztonságos helyen kell tárolni, és oda más, mint a kijelölt személy ne léphessen be. A vágott címkéket és más könnyen szétszóródó nyomtatott anyagokat elkülönített zárt dobozokban kell tárolni vagy szállítani, hogy a keveredésüket elkerülhessék. A csomagolóanyagokat a jóváhagyott műveleti előírások betartásával csak olyan személy adhatja ki felhasználásra, akit ezzel a feladattal megbíztak.

5.47. A nyomtatott és az elsődleges csomagolóanyagok minden egyes szállítmányának vagy gyártási tételének adjanak azonosító számot vagy az azonosítást lehetővé tevő jelzést.

5.48. A lejárt vagy már érvénytelen elsődleges és nyomtatott csomagolóanyagokat semmisítsék meg, és ennek megtörténtét dokumentálják.

Csomagolási műveletek

5.49. A csomagolási műveletek programjának kialakításakor különös figyelmet kell szentelni a keresztszennyeződések, a keveredések és a cserék elkerülésére. Ne csomagoljanak egymás szomszédságában különböző termékeket, csak ha fizikailag jól elkülöníthetők.

5.50. Mielőtt megkezdik a csomagolási munkát, tisztítsák meg a munkaterületet, a csomagolósort, a szignáló gépeket és a többi berendezést. Mindazokat a korábban használt termékeket, anyagokat és dokumentumokat, amelyek az induló művelethez nem szükségesek, távolítsák el. A csomagolósor letisztítását egy erre a célra szolgáló ellenőrző lap (check list) pontjai szerint végezzék.

5.51. Kézi csomagolásnál minden egyes csomagolóhelynél, gépi csomagolásnál a csomagolósoron tüntessék föl az éppen munkában levő termék nevét és gyártási számát.

5.52. Amikor a csomagolandó termékeket és a csomagolóanyagokat a csomagolóüzembe szállítják, ellenőrizni kell a mennyiségüket, az azonosságukat, és azt, hogy megfelelnek-e a csomagolási utasításban leírtaknak.

5.53. A töltésre előkészített tartályok tiszták legyenek. Figyeljenek arra, hogy a szennyező üvegszilánkokat és fémrészecskéket eltávolítsák belőlük.

5.54. A töltést és a tartálylezárást, amilyen hamar csak lehet, kövesse a címkézés. Ha nem így van, megfelelő műveletekkel kell biztosítani, hogy ne következhesen be keveredés vagy téves címkézés.

5.55. A csomagolással együtt vagy attól függetlenül, ellenőrizni és dokumentálni kell, hogy

minden előírt szignálási műveletet (például a kódszám felvitelét, a lejáratí idő rányomását stb.) helyesen végeztek-e el.

5.56. Különösen ügyeljenek akkor, ha vágott címkéket használnak, vagy ha a bélyegzést nem a gyártósoron végzik. A keveredések elkerülése érdekében a vágott címkék helyett előnyösebb tekercek használata.

5.57. Az elektronikus kódleolvasók, a címkeszámlálók és a hasonló berendezések pontos működtetését ellenőrizni kell (kvalifikálás).

5.58. A nyomtatott és a domborított információs csomagolóanyagok legyenek jól megkülönböztethetőek, ne fakuljanak, és ne legyenek letörölhetőek.

5.59. Ha a terméket csomagolás közben a gyártósoron ellenőrzik, kísérik figyelemmel az alábbiakat:

- a) a csomagok külső sajátságait,
- b) érintetlenek-e a csomagok,
- c) valóban az előírt terméket és csomagolóanyagot használják-e,
- d) helyesen végeztek-e minden szignálást,
- e) helyesen működnek-e a gyártósor ellenőrző berendezései.

A csomagolósorról elvett mintákat nem szabad visszahelyezni.

5.60. Azokat a termékeket, amelyekkel valami szokatlan történt, csak az ezzel megbízott személyzet speciális ellenőrzése és oknyomozása után szabad visszaengedni a gyártási folyamatba. Ezt a műveletet részletesen kell dokumentálni.

5.61. Amennyiben az ömlesztett termékek és a csomagolóanyagok mennyiségének vagy az elkészült termékek számának egyeztetésekor nyilvánvaló vagy szokatlan eltéréseket figyelnek meg, ki kell vizsgálni az okát, és figyelembe kell venni a felszabadítás előtt.

5.62. A csomagolási műveletek befejezése után semmisítsék meg a gyártási számmal ellátott, de fel nem használt csomagolóanyagokat, és ezt dokumentálják. Akkor is előírás szerint járjanak el, ha nem számozott nyomtatott csomagolóanyagokat küldenek vissza a raktárba.

Késztermékek

5.63. A késztermékeket a végső felszabadításukig a gyártó által előírt körülmények között tárolva tartásák karanténban.

5.64. A késztermékek és azok kereskedelmi forgalomba hozatalához szükséges dokumentumok értékelésének módja a 6. fejezetben (Minőség-ellenőrzés) található.

5.65. Miután felszabadították a készterméket, a gyártó által megadott körülmények között, mint felhasználható raktári készletet tárolják.

Visszautasított, visszanyert és visszaküldött anyagok

5.66. A visszautasított (nem megfelelő) anyagokat és termékeket jól láthatóan jelöljék meg, és egy erre szolgáló területen elkülönítetten tárolják. Ezeket vagy küldjék vissza a szállítónak, vagy semmisítsék meg, vagy ha lehetséges, dolgozzák át. Ezeknek a műveleteknek az elvégzését az ezzel megbízott személy hagyja jóvá, és készítsen róla feljegyzést.

5.67. A visszautasított (nem megfelelő) terméket csak kivételes esetben dolgozzák át. Ezt a veszélyek mérlegelése után csak akkor szabad engedélyezni, ha a késztermék minőségét nem befolyásolja, és így az a minőségi előírásoknak megfelelő lesz, valamint, ha mindezt egy előre megadott és jóváhagyott eljárás alapján tudják elvégezni. Az átdolgozásokról készüljön dokumentum.

5.68. Egy termék korábban gyártott és a minőségi előírásoknak megfelelő teljes gyártástételét vagy a tétel egy részét csak abban az esetben egyesíthetik ugyanazon termék másik gyártástételével a gyártási folyamat egy adott lépésénél, ha arra a meghatalmazott személy előre engedélyt adott. Ezt az egyesítési műveletet a benne rejlő veszélyek (mint például a lejáratási idő esetleges megváltozásának) mérlegelése után, előre leírt eljárás szerint végezzék. Az egyesítés műveletét dokumentálni kell.

5.69 A minőségbiztosításért felelős meghatalmazott személynek kell eldönteni azt, hogy az átdolgozott vagy az egyesített készterméket alá kell-e vetni kiegészítő vizsgálatoknak.

5.70 A gyógyszergyártó ellenőrzése alapján felszabadított, a piacról mégis visszaküldött termékeket semmisítsék meg, kivéve, ha a minőségük kétséget kizáróan jó. Ez esetben a minőségbiztosításért felelős meghatalmazott személy szakértő elemzése után dönthetnek arról, hogy előre leírt műveleti utasítások alapján átcímkezik vagy kicsomagolás után, ömlesztett formában egy későbbi gyártástétellel egyesítik-e. Az engedélyezés szempontjánál vegyék figyelembe a termék természetét, minden szükséges eltartási feltételt, a termék állapotát és mindazt, ami eddig vele történt, valamint a kiszállítás óta eltelt időt. Ha a termék minőségével kapcsolatban bármilyen kétség merülne föl, ne engedélyezzék az újra eladást vagy az újra felhasználást, legfőljebb a hatóanyag visszanyerését alapvető kémiai eljárással. Bármilyen műveletet hajtanak is végre, azt megfelelően dokumentálni kell.

Termékhiány a gyártási korlátok miatt

A gyártónak jelentenie kell a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a gyártási műveletek esetleges korlátait, ami a kínálat rendkívüli korlátozását eredményezheti. Ezt időben meg kell tenni annak érdekében, hogy megkönnyítsék a forgalomba hozatali engedély jogosultja és az érintett illetékes hatóságok számára az ellátás korlátozásáról szóló jelentéstételt, a jogi kötelezettségnek megfelelően.