

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Iránymutatásai**

1. Rész

5. Fejezet: Gyártás

A részletes iránymutatások 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 iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: Felülvizsgálat

A változtatások okai: Változtatások történtek a 17-től 21-ig terjedő szakaszok esetén, beleértve új szakaszok hozzáadását, a keresztszennyezés megakadályozására vonatkozó fejlettebb iránymutatás bevezetése, és a toxikológiai értékelésre való hivatkozás miatt. A 27-től 30-ig terjedő szakaszok is meg lettek változtatva, beleértve egy új szakasz hozzáadását a beszállítók minősítésével kapcsolatban annak biztosítására, hogy a gyógyszergyártási engedély jogosultjainak azon kötelessége hangsúlyozva legyen, mely szerint az ő felelőségük biztosítani a hatóanyagok gyártásának GMP megfelelését. A változtatások kiterjednek a beszállítói lánc nyomon követhetőségére. Hozzáadásra kerültek a 35. és 36. szakaszok, hogy a gyártók alapanyag-vizsgálataira vonatkozó elvárásai egyértelműek és harmonizáltak legyenek, a 71. szakasz pedig a beszállítási korlátozásokkal kapcsolatos értesítésekre vezet be útmutatást.

Hatályosság kezdete: 2015. március 1. Mindenesetre a 6. szakaszban említett toxikológiai értékelést el kell végezni:

- a 2015. június 1-től kezdődően minden nem-dedikált létesítménybe újonnan bevezetett gyógyszerre;
- 2015. december 1. előtt azon gyógyszerek esetében, amelyeket 2015. május 31-én már legyártottak egy közös gyártóüzemben, amely vagy kizárólag emberi felhasználásra szánt gyógyszereket állít elő, vagy mind emberi felhasználásra szánt gyógyszereket és állatgyógyászati készítményeket is állít elő;

- 2016. június 1. előtt azon állatgyógyászati készítmények esetében, amelyeket 2015. május 31-én már legyártottak egy olyan közös gyártóüzemben, amely kizárólag állatgyógyászati készítményeket gyárt.

Alapelv

A gyártási műveletek elvégzése során egyértelműen meghatározott eljárásokat kell követni; ezeknek meg kell felelniük a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat elveinek, annak biztosítására, hogy a szükséges minőségű, és a releváns gyártási és forgalomba hozatali engedélyekkel összhangban lévő termékek legyenek előállítva.

Általános elvek

- 5.1 A gyártás minden részét hozzáértő személyzetnek kell végeznie és felügyelnie.
- 5.2 Minden anyag- és termékkezelési műveletet, mint a bevételezés, karantén, mintavétel, raktározás, címkézés, kimérés, feldolgozás, csomagolás és forgalmazás, írott eljárások és utasítások alapján kell végezni, és ahol szükséges, feljegyzést kell róluk készíteni.
- 5.3 Minden bejövő anyagot le kell ellenőrizni bevételezéskor a rendelésnek való megfelelés biztosításának céljából. Ha szükséges, akkor a tárolókat meg kell tisztítani, és az előírt adatokkal fel kell azokat címkézni.
- 5.4 A tárolók sérülését és minden olyan problémát, ami negatívan befolyásolhatja az anyag minőségét, ki kell vizsgálni, fel kell jegyezni, és jelenteni kell a Minőség-ellenőrzés felé.
- 5.5 Minden anyagot és terméket a bevételezést vagy gyártást követően azonnal fizikálisan vagy adminisztratíván karanténba kell helyezni a felhasználásra vagy forgalmazásra való felszabadítás megtörténteig.
- 5.6 A beszerzett közti- vagy ömlesztett termékeket is ugyanúgy kell bevételezés során kezelni, mint az alapanyagokat.
- 5.7 Minden anyagot és terméket a gyártó által kialakított, megfelelő körülmények között kell tárolni, rendszerezetten, tételenként elkülönítve és raktárkészlet-forgás alkalmazásával.
- 5.8 A kihozatal ellenőrzését és a mennyiségek összevetését el kell végezni, annak biztosítására, hogy nincsenek az elfogadható határokon kívüli eltérések.
- 5.9 Különböző termékeket csak akkor lehet egymással párhuzamosan/közvetlenül egymás után gyártani ugyanabban a helyiségben, ha nincs összekeveredési vagy keresztszennyezési kockázat.
- 5.10 A gyártás minden szakaszában meg kell óvni a termékeket és anyagokat a mikrobiális vagy egyéb szennyeződésektől.
- 5.11 A száraz anyagokkal vagy termékekkel való munkavégzés során speciális óvintézkedéseket kell tenni a porképződés és szétterülés megakadályozására. Ez különösképpen vonatkozik a nagyon aktív vagy szenzitizáló anyagok kezelése esetén.
- 5.12 A gyártás során minden anyagon, ömlesztett termék tárolón, nagyobb berendezésen, és ahol az megfelelő, a helyiségeken, címkével vagy más egyéb módon fel kell tüntetni a termék vagy

anyag nevét, a hatáserősséget (ahol alkalmazható) és a gyártási számot. Ahol ez alkalmazható, ott a jelölésnek ki kell térnie a gyártási fázisra is.

- 5.13 A tárolókra, berendezésekre, helyiségekre alkalmazandó címkéknek egyértelműnek, félreérthetetlennek kell lenniük, és meg kell felelniük a vállalat által elfogadott formátumnak. Gyakran hasznos a szöveg mellett színkódokat is alkalmazni a státuszjelölésre (például karantén, elfogadott, elutasított, tiszta).
- 5.14 Ellenőrzésekkel biztosítani kell, hogy az egyik területről a másikkra, csövek segítségével történő anyagtranszport esetén a csövek és berendezések egyéb részei helyesen vannak összekötve.
- 5.15 Az utasításoktól vagy eljárásoktól való minden eltérést el kell kerülni, amennyire csak lehetséges. Amennyiben mégis eltérés következik be, akkor azt a Minőség-ellenőrzés bevonásával, írásban jóvá kell hagynia egy illetékes személynek.
- 5.16 A gyártási helyiségekhez való hozzáférést az erre feljogosított személyekre kell korlátozni.

Keresztszennyezés megelőzése a gyártás során

- 5.17 Normális esetben a nem-gyógyszer termékek gyártását kerülni kell a gyógyszerek gyártására kijelölt területeken és berendezéseken, de ha az igazolt, akkor megengedhető ott, ahol az alább és a 3. Fejezetben leírt, gyógyszerekkel való keresztszennyezések megakadályozására tett intézkedések alkalmazhatóak. A gyakorlatilag mérgezőnek minősülő anyagok gyártását és/vagy tárolását – mint például a peszticidek (kivéve ott, ahol ezeket gyógyszergyártás során használják fel) és herbicidek – nem szabad gyógyszerek gyártására és/vagy tárolására szolgáló területeken engedélyezni.
- 5.18 Az alapanyagok vagy termékek más anyagokkal vagy termékekkel történő keresztszennyeződését meg kell akadályozni. A porok, gőzök, gázok, aeroszolok, gének, mikroorganizmusok hatóanyagokból, egyéb alapanyagokból, gyártás alatt lévő anyagokból, berendezésekről származó maradékanyagokból, és az operátorok öltözetéről származó, véletlenszerű kontrollálatlan kibocsátásából fakadó keresztszennyezés kockázatát meg kell becsülni. A kockázat jelentősége változik a szennyező anyag és a szennyezett anyag természetével. A legnagyobb kockázattal az injekciók és hosszú időtartamon keresztül alkalmazandó gyógyszerek keresztszennyezése jár. Azonban minden termék szennyeződése – a szennyeződés természetétől és mértékétől függően – kockázatot jelent a betegbiztonságra.
- 5.19 A keresztszennyezést meg kell akadályozni a helyiségek és berendezések, a 3. Fejezet előírásai szerint történő kialakításával. Ezt a keresztszennyezési kockázat kontrollálására ki kell egészíteni a megfelelő folyamatkialakítással, és minden releváns technikai vagy szervezeti intézkedés végrehajtásával, beleértve a hatékony és reprodukálható tisztítási eljárásokat.
- 5.20 Egy a potencia és toxikológiai értékelést tartalmazó Minőségügyi Kockázatkezelési folyamatot kell alkalmazni a gyártott termékek által jelentett keresztszennyezési kockázatok megbecslésére és értékelésére. A létesítmény/berendezés kialakítást és használatot, személy- és anyagforgalmat, mikrobiológiai kontrollt, a hatóanyag fizikai-kémiai jellemzőit, a folyamatok

tulajdonságait, tisztítási eljárásokat és a termékek értékelése során megállapított releváns határértékek függvényében, az analitikai képességeket tartalmazó faktorokat is figyelembe kell venni. A Minőségügyi Kockázatkezelési folyamat eredményét kell alapul venni a helyiségek és berendezések egyes termékekhez vagy termékcsaládokhoz való dedikáltságának szükségességének és mértékének meghatározásához. Ez magába foglalhatja az egyes termékkel kapcsolatba kerülő részek, vagy az egész gyártólétesítmény dedikálását is. Ahol az igazolt, ott a többféle terméket előállító létesítményeken belül elfogadható lehet a gyártási tevékenységeket elkülönített, elzárt területekre korlátozni.

- 5.21 A Minőségügyi Kockázatkezelési folyamat eredményét kell alapul venni a keresztszennyezési kockázatok kontrollálásához szükséges technikai és szervezeti intézkedések mértékének meghatározásához. Ezek legalább a következőket tartalmazhatják:

Technikai Intézkedések

- i. Gyártási létesítmények dedikálása (helyiségek és berendezések);
- ii. Külön gyártóberendezésekkel, fűtő-, légkezelő- és légkondicionáló (HVAC) rendszerrel rendelkező elzárt gyártási terület. Továbbá kívánatos lehet bizonyos kiszolgáló rendszereket elkülöníteni azoktól, amelyeket más területeken alkalmaznak;
- iii. A gyártási folyamatok, helyiségek és berendezések olyan kialakítása, amely minimalizálja keresztszennyezési kockázatokat a gyártás, karbantartás és tisztítás során;
- iv. „Zárt rendszerek” alkalmazása a gyártásra és berendezések közötti anyag-/terméktranszferre;
- v. Visszatartó intézkedéseként fizikai gátlórendszerek alkalmazása, pl. izolátorok;
- vi. A szennyezési forráshoz közeli por kontrollált eltávolítása, pl. helyi elszívással;
- vii. Berendezések dedikálása, termékkel kapcsolatba kerülő részek dedikálása vagy nehezebben tisztítható, kiválasztott részek dedikálása (pl. szűrők), karbantartó eszközök dedikálása;
- viii. Egyszer használatos technológiák használata;
- ix. A tisztítás megkönnyítésére kialakított berendezések használata;
- x. Légzsilipek és nyomáskaszádok megfelelő alkalmazása, a levegőben lévő, potenciális szennyező meghatározott területen való visszatartására;
- xi. A kezeletlen vagy nem megfelelő mértékben kezelt levegő recirkulációja vagy visszakerülése által okozott szennyezési kockázat minimalizálása;
- xii. Validált hatékonyságú, automata, helyhez kötött rendszerek alkalmazása;

- xiii. Az általános mosásra szolgáló területek esetén a berendezések mosására, száradására és tárolására szolgáló területek elválasztása.

Szervezeti Intézkedések

- i. Az egész gyártási létesítmény dedikálása vagy egy terület kampányjellegű elzárása (dedikálás időben történő elkülönítéssel), melyet egy validált hatékonyságú tisztítási folyamat követ;
 - ii. Specifikus védőöltözetek viselése olyan területeken belül, ahol magas keresztszennyezési kockázatú termékeket gyártanak;
 - iii. A minden egyes termékkampány utáni tisztítás verifikálást meg kell fontolni, mint a magas kockázatú termékek esetén alkalmazott Minőségügyi Kockázatkezelési megközelítés hatékonyságának támogatására szolgáló kimutatási eszközt;
 - iv. A szennyezési kockázattól függően, a termékekkel kapcsolatba nem kerülő felületek tisztítási verifikálása, és a gyártási területeken és/vagy szomszédos területeken belüli levegő monitorozása, a levegő vagy mechanikai transzfer általi szennyezés elleni kontrollintézkedések hatékonyságának bizonyítására;
 - v. Specifikus intézkedések a hulladékkezelésre, a szennyezett öblítővízre, és szennyezett öltözékekre;
 - vi. Kiömlések, balesetek vagy eljárásoktól való eltérések feljegyzése;
 - vii. A helyiségek és berendezések tisztítására szolgáló folyamatok olyan módon történő kialakítása, hogy azok ne jelentsenek keresztszennyezési kockázatot;
 - viii. Részletes feljegyzések kialakítása a tisztítási folyamatokra, a tisztítások a jóváhagyott eljárások szerinti elvégzésének biztosítására, és tisztasági státuszt jelölő címkék alkalmazása a berendezéseken és területeken;
 - ix. Az általános mosásra szolgáló területek kampányjellegű használata;
 - x. A munkavégzés felügyelete a képzési hatékonyság és a releváns eljárások által meghatározott kontrollnak való megfelelés biztosítására;
- 5.22 A keresztszennyezések megakadályozására bevezetett intézkedéseket és hatékonyságukat rendszeresen felül kell vizsgálni meghatározott eljárások szerint.

Validálás

- 5.23 Validálási vizsgálatokkal meg kell erősíteni a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatot, és meghatározott eljárások szerint kell azokat elvégezni. Az eredményekről és következtetésekről feljegyzéseket kell készíteni.

- 5.24 Minden új gyártási előirat vagy gyártási módszer bevezetésekor bizonyítani kell a folyamat rutinszerű gyártásra való megfelelőségét. A meghatározott anyagokat és berendezéseket alkalmazó, definiált folyamatra meg kell mutatni, hogy konzisztensen a szükséges minőségű terméket állítja elő.
- 5.25 A gyártási folyamat jelentős változtatásait, beleértve a berendezések vagy anyagok megváltoztatását, melyek befolyásolhatják a termék minőségét és/vagy a folyamat reprodukálhatóságát, validálni kell.
- 5.26 A folyamatokat és eljárásokat rendszeres újvalidálásnak kell alávetni, annak biztosítására, hogy képesek elérni a kívánt eredményeket.

Alapanyagok

- 5.27 Az alapanyag-beszállítók kiválasztását, minősítését, jóváhagyását és fenntartását, beleértve a beszállításaikat és azok elfogadását is, dokumentálni kell a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer részeként. A felügyelet mértékének arányosnak kell lennie az egyes anyagok által jelentett kockázattal, számításba véve annak forrását, gyártási folyamatát, a beszállítói lánc összetettségét, és annak a gyógyszernek a felhasználási célját, amelynek a gyártásához felhasználják. Az egyes beszállítók/anyagok jóváhagyását alátámasztó bizonyítékokat meg kell őrizni. Az ezen tevékenységekkel foglalkozó személyzetnek naprakész tudással kell rendelkeznie a beszállítókról, a beszállítói láncról, és a vonatkozó kockázatokról. Ahol az lehetséges, az alapanyagokat közvetlenül az alapanyag-gyártótól kell beszerezni.
- 5.28 A gyártó által az alapanyagokra meghatározott minőségi követelményeket egyeztetni kell a beszállítókkal. A gyártásra, a vizsgálatokra és ellenőrzésekre, beleértve a kezelésre, címkézésre, csomagolási és forgalmazási követelményekre, panaszokra, visszahívásokra és visszautasításokra vonatkozó eljárások megfelelő aspektusait dokumentálni kell egy hivatalos minőségügyi szerződésben vagy specifikációban.
- 5.29 A hatóanyagok és segédanyagok beszállítóinak jóváhagyásához és fenntartásához a következők szükségesek:

Hatóanyagok

Biztosítani kell a beszállítási lánc nyomon követhetőségét, és hivatalosan meg kell becsülni és rendszeresen verifikálni kell a hatóanyag-alapanyagokkal és a kész gyógyszerekkel kapcsolatos kockázatokat. Megfelelő intézkedésekkel biztosítani kell a hatóanyagok minőségével kapcsolatos kockázatok csökkentését.

Minden egyes hatóanyag (beleértve az hatóanyag alapanyagokat is) esetén elérhetővé kell tenni a beszállítói láncra és nyomon követhetőségre vonatkozó feljegyzéseket, és ezeket meg kell őrizni a gyógyszer EGT-n belüli gyártójának vagy importérének.

A hatóanyagok gyártóinál és forgalmazóinál auditokat kell végezni annak megerősítésének céljából, hogy megfelelnek a helyes gyógyszergyártási gyakorlat és helyes forgalmazási gyakorlat követelményeinek. A gyógyszergyártási engedély jogosultjának verifikálnia kell ezt a megfelelést, akár saját kezűleg, akár egy a jogosult nevében eljáró szerződés útján felhatalmazott

vállalat által. Az állatgyógyászati készítmények esetén kockázati alapon kell az auditokat végrehajtani.

Az auditoknak megfelelő kiterjedtségűnek és lefedettségűnek kell lenniük, hogy a GMP értékelés teljes körű és egyértelmű legyen. A jelentésnek teljes mértékben tükröznie kell az audit során tapasztaltakat és látottakat, és minden egyértelműen azonosított hiányosságot. Minden szükséges helyesbítő és megelőző tevékenységet végre kell hajtani.

További auditokat kell végezni minőségügyi kockázatkezelési folyamat során meghatározott időközönként, az elvárások fenntartásának és a jóváhagyott beszállítói lánc folyamatos használatának biztosítására.

Segédanyagok

A segédanyagokat és segédanyag-beszállítókat hivatalos kockázatbecslés eredményei alapján kell szabályozni az Európai Bizottság által „Az emberi használatra szánt gyógyszerek segédanyagaira vonatkozó megfelelő helyes gyártási gyakorlat megállapítására szolgáló hivatalos kockázatelemzéshez” kiadott iránymutatással összhangban.

- 5.30 Minden alapanyag-szállítmány esetén ellenőrizni kell a tárolók csomagolásának integritását, beleértve a zárjegyet, és ahol az releváns, ott össze kell vetni a szállítólevelet és a megrendelést, a beszállító címkéit és a jóváhagyott gyártói és beszállítói információkat, melyeket a gyártó feladata megőrizni. A bevételezéskor elvégzett ellenőrzéseket minden szállítmány esetén dokumentálni kell.
- 5.31 Ha egy anyagszállítmány több gyártási számból áll, akkor meg kell fontolni az egyes gyártási számok külön történő mintavételezését, bevizsgálását és felszabadítását.
- 5.32 A raktárterületen lévő alapanyagokat megfelelően fel kell címkézni (lásd: 13. szakasz). A címkéknek legalább a következő információkat kell tartalmazniuk:
- i. A termék neve, és hivatkozás a belső kódra, ha alkalmazható;
 - ii. A bevételezéskor adott gyártási szám;
 - iii. Ahol az megfelelő, az anyag státusza;
 - iv. Ahol az megfelelő, a lejárat idő, vagy az a dátum, amelyen túl újra kell vizsgálni az anyagot.
- Ahol a raktározásra teljesen számítógépesített rendszert alkalmaznak, ott nem szükséges az összes fenti információt feltüntetni a címkén.
- 5.33 Megfelelő eljárásokkal vagy intézkedésekkel kell biztosítani az alapanyagok minden egyes tárolója esetén a tartalmuk azonosítását. A megmintázott ömlesztett termék tárolókat meg kell jelölni (lásd: 6. Fejezet).
- 5.34 Csak azokat az alapanyagokat szabad felhasználni, amelyeket vagy a Minőség-ellenőrzési részleg felszabadított, vagy amelyek még az újratestelési határidőn belül vannak.

- 5.35 A késztermékek gyártói felelősek az alapanyagoknak, a forgalomba hozatali engedély dosszié által leírt vizsgálatainak elvégzéséért. Felhasználhatnak az alapanyag gyártója által kiállított részleges vagy teljes vizsgálati eredményeket, de minden egyes gyártási szám esetén legalább az azonosságvizsgálatot el kell végezniük a 8. Melléklet szerint.
- 5.36 A bevizsgálás kiszervezésének indoklását igazolni és dokumentálni kell, és teljesíteni kell a következő követelményeket:
- i. Különös figyelmet kell fordítani a forgalmazás alatti kontrollra (transzport, nagykereskedelem, raktározás és szállítás), hogy az alapanyag minőségi tulajdonságai megőrzöttek legyenek, és biztosítva legyen a vizsgálati eredmények alkalmazhatósága a szállított anyagra;
 - ii. A gyógyszergyártóknak auditokat kell végezniük, akár saját maguk, akár harmadik felek által, kockázati alapon meghatározott időközönként, az alapanyagok vizsgálatát (beleértve a mintavételezést is) végző telephely(ek)en, hogy a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatnak és a forgalomba hozatali engedély dossziében leírt specifikációknak és vizsgálati módszereknek való megfelelés biztosított legyen;
 - iii. Az alapanyag gyártója/beszállítója által kiállított minőségi bizonylatot alá kell írnia egy megfelelő képzettséggel és tapasztalattal rendelkező kijelölt személynek. Az aláírás biztosítja azt, hogy minden egyes gyártási szám le lett ellenőrizve az elfogadott termékspecifikációknak való megfelelés ellenőrzésének céljából, kivéve, ha ez külön van biztosítva;
 - iv. A gyógyszergyártónak megfelelő tapasztalattal kell rendelkeznie az alapanyag-gyártóval (beleértve a beszállítót is) kapcsolatban, beleértve az előzetesen bevételezett gyártási számok értékelését és a megfelelőségi történetét is, mielőtt csökkenti a házon belüli vizsgálatok csökkentését. A gyártási vagy vizsgálati folyamatok minden jelentős változtatását figyelembe kell venni.
 - v. A gyógyszergyártónak (vagy egy jóváhagyott, szerződéses laboratóriumnak) továbbá teljes bevizsgálást kell végeznie kockázati alapon meghatározott időközönként, és össze kell hasonlítani az eredményeket az anyag gyártója vagy beszállítója által kiadott minőségi bizonylattal, hogy leellenőrizze az utóbbi megbízhatóságát. Ha a bevizsgálás során eltérést tapasztalnak, akkor kivizsgálást kell indítani, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. Az anyag gyártója vagy beszállítója által kiadott minőségi bizonylatok elfogadását le kell állítani, amíg az intézkedések be nem fejeződnek.
- 5.37 Az alapanyagok kimérését csak kijelölt személyek végezhetik, írott eljárás szerint, hogy a helyes anyagok tiszta és megfelelően címkézett tárolókba történő pontos súly- vagy térfogat alapú kimérése biztosított legyen.
- 5.38 Minden egyes kimért anyagot és súlyát vagy térfogatát független módon le kell ellenőrizni, és az ellenőrzésről feljegyzést kell készíteni.
- 5.39 Az egy gyártási számhoz kimért anyagokat együtt kell tartani és feltűnően fel kell címkézni.

Gyártási műveletek: közttermékek és ömlesztett termékek

- 5.40 A gyártási műveletek megkezdése előtt biztosítani kell, hogy a munkaterületek és a berendezések tiszták, és mentesek minden olyan alapanyagtól, terméktől, termékmaradéktól vagy dokumentumoktól, amelyek nem szükségesek az aktuális művelethez.
- 5.41 A közttermékeket és ömlesztett termékeket megfelelő körülmények között kell tartani.
- 5.42 A kritikus folyamatokat validálni kell (lásd ezen Fejezet „Validálások” részét).
- 5.43 Minden szükséges gyártásközi ellenőrzést és környezeti ellenőrzést el kell végezni és feljegyzést kell róluk készíteni.
- 5.44 A várt hozamoktól való minden eltérésről feljegyzést kell készíteni, és ki kell vizsgálni.

Csomagolóanyagok

- 5.45 Az elsődleges és nyomtatott csomagolóanyagok beszállítóinak kiválasztása, minősítése, jóváhagyása és fenntartása során hasonló figyelemmel kell eljárni, mint az alapanyagok esetén.
- 5.46 Különös figyelmet kell fordítani a nyomtatott anyagokra. Ezeket olyan megfelelő biztonsági körülmények között kell tárolni, melyek például lehetlenné teszik a jogosulatlan hozzáférést. A vágott címkéket vagy más szabad nyomtatott anyagokat külön lezárt tárolókban kell raktározni és szállítani, hogy az összekeveredések meg legyenek akadályozva. A csomagolóanyagokat felhasználásra csak arra felhatalmazott személyzet adhatja ki jóváhagyott és dokumentált eljárást követve.
- 5.47 A nyomtatott vagy elsődleges csomagolóanyagok minden szállítmányát vagy gyártási számát specifikus hivatkozási számmal vagy jelöléssel kell ellátni.
- 5.48 A lejárt vagy elavult elsődleges csomagolóanyagot vagy nyomtatott csomagolóanyagot meg kell semmisíteni, és a megsemmisítésről feljegyzést kell készíteni.

Csomagolási műveletek

- 5.49 A csomagolási műveletek programjának összeállításakor, különös figyelmet kell fordítani a keresztszennyezési, az összekeveredési vagy felcserélődési kockázat minimalizálására. Különböző termékeket nem szabad egymáshoz közel csomagolni, csak fizikai szegregáció esetén.
- 5.50 A csomagolási műveletek megkezdése előtt biztosítani kell, hogy a munkaterület, a csomagolósorok, a nyomtatógépek és az egyéb berendezések tiszták és mentesek legyenek minden előzőleg használt termékektől, anyagoktól vagy dokumentumoktól, amennyiben ezek nem szükségesek az aktuális művelethez. A terület felszabadítását jóváhagyott csekklista alapján kell végezni.
- 5.51 Az aktuális termék nevét és gyártási számát fel kell tüntetni minden egyes csomagolóállomáson vagy soron.

- 5.52 Minden felhasználandó termék és csomagolóanyag esetén le kell ellenőrizni a mennyiségüket, az azonosságukat, és a Csomagolási Utasításoknak való megfelelésüket, a csomagoló részlegbe történő szállításukkor.
- 5.53 A letöltéshez használt tárolóknak tisztáknak kell lenniük a letöltés előtt. Figyelmet kell fordítani a szennyeződések – mint például az üvegszilánkok és fémrészecskék – megakadályozására és eltávolítására.
- 5.54 Normál esetben a letöltést és a lezárást – a lehető leggyorsabban – a címkézésnek kell követnie. Amennyiben nem így történik, akkor megfelelő intézkedéseket kell alkalmazni az összekeveredések és félrecímkézések megakadályozására.
- 5.55 Minden külön, vagy a csomagolás során elvégzendő nyomtatási művelet (például kódszámok, lejáratási idők) helyes elvégzését le kell ellenőrizni és róla feljegyzést kell készíteni. Figyelmet kell fordítani a kézi nyomtatásra, melyet rendszeres időközönként újra kell ellenőrizni.
- 5.56 Külön figyelemmel kell eljárni a vágott címkék használatakor, és a soron kívül történő felülnyomtatáskor. Általában a feltekert címkék a preferáltak a vágott címkékkel összehasonlítva, az összekeveredés megakadályozásának elősegítése miatt.
- 5.57 Ellenőrzésekkel kell biztosítani, hogy minden elektronikus kódolvasó, címkeszámláló vagy az egyéb hasonló eszközök helyesen működnek.
- 5.58 A csomagolóanyagokon lévő nyomtatott vagy dombornyomott információnak elkülöníthetőnek kell lenniük, illetve rezisztensnek az elhalványulásra vagy letörlődésre.
- 5.59 A termék csomagolása során történő on-line kontrollnak legalább a következők ellenőrzését kell tartalmaznia:
- i. A csomagok általános külleme;
 - ii. A csomagolások teljessége;
 - iii. A helyes termékek és csomagolóanyagok használata;
 - iv. A felülnyomtatások helyessége;
 - v. A sorellenőrzés helyes működése.

A csomagolósorról elvitt mintákat nem szabad visszavinni.

- 5.60 Azokat a termékeket, amelyek érintettek egy rendkívüli esemény által, csak külön ellenőrzés, kivizsgálás, és az erre felhatalmazott személy jóváhagyása után kerülhetnek vissza a folyamatba. Erről a műveletről részletes feljegyzést kell készíteni és meg kell azt őrizni.
- 5.61 Az ömlesztett termékek, nyomtatott csomagolóanyagok és az előállított egységek mennyiségének összevetése során észlelt jelentős vagy szokatlan eltérést ki kell vizsgálni, és megfelelően el kell számolni a felszabadítás előtt.

5.62 A csomagolás befejeztével minden felhasználatlan, gyártási számmal ellátott csomagolóanyagot meg kell semmisíteni és a megsemmisítésről feljegyzést kell készíteni. Dokumentált eljárást kell követni a kóddal nem ellátott csomagolóanyagok készletbe történő visszahelyezésekor.

Késztermékek

5.63 A karanténban lévő késztermékeket a végső felszabadításukig a gyártó által kialakított körülmények között kell tárolni.

5.64 A késztermékek és a dokumentáció értékelése, mely szükséges a termék eladásra való felszabadításához, a 6. Fejezetben van leírva.

5.65 Felszabadítás után a késztermékeket felhasználható készletként kell tárolni, a gyártó által kialakított körülmények között.

Visszautasított, visszanyert és visszaküldött termékek

5.66 A visszautasított termékeket egyértelműen meg kell jelölni akként, és elkülönítve, korlátozott hozzáférésű területen kell tárolni. Ezeket vagy vissza kell küldeni a beszállítóknak, vagy ahol megfelelő, újra kell dolgozni vagy meg kell semmisíteni. Mindegyik intézkedés esetén felhatalmazott személyzetnek kell azt jóváhagynia és feljegyzést készítenie róla.

5.67 A visszautasított anyagokat csak kivételesen lehet újradolgozni. Csak akkor engedélyezhető, ha a késztermék minőségét nem befolyásolja, a specifikációk teljesülnek, és meghatározott és jóváhagyott eljárás szerint történik, a kapcsolódó kockázatok értékelését követően. Az újradolgozás feljegyzéseit meg kell őrizni.

5.68 Korábbi, megfelelő minőségű gyártási számok egészének vagy részének, egy meghatározott gyártási lépés során, ugyanazon termék egy gyártási számába való beépítéssel történő visszanyerését előzetesen engedélyezni kell. Ezt a visszanyerést meghatározott eljárás szerint kell végezni, a kapcsolódó kockázatok értékelését követően, beleszámolva bármilyen, a lejáratú időt érintő lehetséges hatást is. A visszanyerésről feljegyzést kell készíteni.

5.69 Az újradolgozott vagy azon termékek, amelyekbe beépítésre került egy visszanyert termék, további vizsgálatának szükségességét meg kell fontolnia a Minőség-ellenőrzési Részlegnek.

5.70 A piacról visszaküldött termékeket vagy azokat, amelyek kikerültek a gyártó fennhatósága alól, meg kell semmisíteni, kivéve, ha a termék minősége minden kétséget kizárólag megfelelő; ebben az esetben meg lehet fontolni esetükben az újraértékesítést, újracímkeztést vagy egy rákövetkező gyártási számmal történő visszanyerésüket, miután a Minőség-ellenőrzési Részleg, írott eljárás szerint kritikus értékelésnek vetette alá azokat. Ebbe az értékelésbe bele kell venni a termék természetét, minden speciális raktározási körülményt, az állapotát és történetét, és a kiszállítása óta eltelt időt. Amennyiben bármilyen kérdés merül fel a termék minőségét illetően, nem szabad tovább újra történő kiszállításra vagy felhasználásra megfelelőként tekinteni rá, habár a hatóanyag visszanyerésére irányuló alapvető kémiai újradolgozás lehetséges lehet. Minden intézkedésről megfelelő feljegyzést kell készíteni.

Gyártási megszorítások által okozott termékhiány

5.71 A gyártónak jelentenie a kell forgalomba hozatali engedély jogosultja számára minden olyan gyártási műveletet érintő megszorítást, mely rendkívüli korlátozott ellátást eredményezhet. Ezt időben kell megtennie, hogy elősegítse a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, hogy az a jogi követelményekkel összhangban, a korlátozott ellátásról szóló jelentését a minél hamarabb elküldhesse a releváns illetékes hatóságok részére.