

## **CAPITOLUL 5 FABRICAȚIA**

### ***Principiu***

Operațiunile de fabricație trebuie să se efectueze conform unor proceduri clar definite, trebuie să fie conforme cu principiile de bună practică de fabricație pentru a obține produse de calitate cerută și trebuie să fie în acord cu autorizațiile de fabricație și de comercializare.

### ***Generalități***

5.1 Fabricația trebuie efectuată și supravegheată de către persoane competente.

5.2 Orice manipulare a materialelor și produselor, cum ar fi recepția și carantina, prelevarea probelor, depozitarea, etichetarea, divizarea, procesarea, ambalarea și distribuția, trebuie efectuată în conformitate cu proceduri sau instrucțiuni scrise și, unde este necesar, înregistrată.

5.3 Toate materialele recepționate trebuie să fie verificate pentru a se asigura că expediția corespunde cu nota de comandă. Recipientele trebuie să fie curățate, dacă este necesar și etichetate cu datele stabilite dinainte.

5.4 Deteriorarea recipientelor, precum și orice alte probleme care pot afecta calitatea unui material trebuie investigate, înregistrate și raportate departamentului de control al calității.

5.5 Materialele recepționate și produsele finite trebuie să fie puse în carantină, fizic sau administrativ, imediat după recepție sau procesare, până în momentul în care sunt eliberate pentru a fi folosite sau distribuite.

5.6 Produsele intermediare și vrac, achiziționate ca atare, trebuie tratate la recepție ca și cum ar fi materii prime.

5.7 Toate materialele și produsele trebuie depozitate în condiții corespunzătoare, stabilite de fabricant, în mod ordonat permițând separarea seriilor și rotația stocurilor.

5.8. Trebuie să se verifice, când este cazul, randamentele și reconcilierea cantităților, pentru a asigura că nu sunt abateri față de limitele acceptate.

5.9 Operațiile de fabricație pentru diferite produse se pot desfășura simultan sau consecutiv, în aceeași încăpere, numai dacă nu există nici un risc de amestecare sau contaminare încrucișată.

5.10 În fiecare etapă a procesării, produsele și materialele trebuie să fie protejate împotriva contaminării microbiene sau de altă natură.

5.11 Când se lucrează cu materiale și produse uscate trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru a preveni generarea și răspândirea prafului. Această prevedere se aplică în mod deosebit la manipularea materialelor puternic active sau sensibilizante.

5.12 În orice etapă de procesare, toate materialele, recipientele cu produse vrac, părțile cele mai importante ale echipamentului și, unde este cazul, încăperile folosite, trebuie să fie etichetate sau identificate prin alt mijloc, în așa fel încât să fie indicat numele produsului sau al materialului care se procesează, concentrația acestuia, unde este cazul, și numărul seriei. De asemenea, se va indica și etapa de fabricație după caz.

5.13 Etichetele aplicate pe recipiente, echipamente sau localuri trebuie să fie clare, fără ambiguități și în forma agreată de unitatea de fabricație. În afara informațiilor de pe etichete, este adesea util să se folosească culori pentru a se indica statutul, de exemplu: în carantină, eliberat, respins, curat etc.

5.14 Trebuie să se verifice dacă toate conductele și alte echipamente folosite pentru transportul produselor dintr-o zonă în alta sunt corect conectate.

5.15 Orice deviație de la instrucțiuni sau proceduri trebuie evitată, pe cât posibil. În cazul unei deviații, aceasta trebuie aprobată în scris de o persoană competentă, cu implicarea departamentului de control al calității, dacă este cazul.

5.16 Accesul în zonele de fabricație trebuie să fie permis numai persoanelor autorizate.

### ***Prevenirea contaminării încrucișate în fabricație***

5.17 În mod normal, fabricarea altor produse decât produsele medicinale veterinare în zonele și cu echipamentul destinat fabricației de produse medicinale veterinare trebuie să fie evitată, dar, când se justifică, poate fi permisă, dacă se pot aplica măsurile de prevenire a contaminării încrucișate cu produse medicinale veterinar, descrise mai jos și în cap. 3. Producția și/sau depozitarea substanțelor toxice tehnice, cum sunt pesticidele (cu excepția cazului când acestea sunt utilizate la fabricația produselor medicinale veterinare) și ierbicidele nu trebuie permise în zonele utilizate pentru fabricația și/sau depozitarea produselor medicinale veterinare.

5.18 Contaminarea unei materii prime sau a unui produs cu un alt material sau produs trebuie să fie evitată. Riscul contaminării încrucișate survenite accidental are la origine eliberarea necontrolată a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor sau organismelor din materialele și produsele în curs de fabricație, din reziduurile provenite de la echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Semnificația acestui risc variază în funcție de tipul contaminantului și de produsul care este contaminat. Printre contaminanții cei mai periculoși se află materialele puternic sensibilizante, preparatele biologice conținând organisme vii, anumiți hormoni, citotoxice și alte materiale puternic active. Produsele pentru care evitarea contaminării este deosebit de importantă sunt cele injectabile și cele administrate în doze mari și/ sau timp îndelungat.

5.19 Contaminarea încrucișată trebuie să fie evitată prin măsuri tehnice sau organizatorice adecvate, conform prevederilor din capitolul 3. Aceste acțiuni trebuie susținute prin conceperea cu atenție a procesului și prin implementarea oricăror măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a controla riscul de contaminare încrucișată, inclusiv procese de curățare eficiente și reproductibile.

5.20 Pentru a evalua și controla riscurile de contaminare încrucișată ale produselor medicinale veterinare fabricate, trebuie să se utilizeze un proces de management al calității care include o evaluare a concentrației și o evaluare din punct de vedere toxicologic. De asemenea, trebuie să se aibă în vedere factori care includ: proiectarea și utilizarea clădirii/echipamentelor, fluxul de personal și materiale, controalele microbiologice, caracteristicile fizico-chimice ale substanței active, caracteristicile procesului, procesele de

curățare și capacitățile analitice privind limitele relevante stabilite la evaluarea produsului. Necesitatea de a utiliza localuri și echipamente dedicate pentru un anumit produs sau familie de produse, precum și amploarea aplicării acestor măsuri, trebuie să se bazeze pe rezultatul procesului de management al riscului în domeniul calității. Se poate avea în vedere dedicarea unor părți ale echipamentului (care intră în contact direct cu produsul) sau a unei întregi clădiri în care se realizează fabricația pentru un anumit produs. Când se justifică, se poate accepta ca activitățile de fabricație să se desfășoare într-o zonă de producție separată, autonomă, dintr-o clădire în care se fabrică mai multe produse.

5.21. Amploarea măsurilor tehnice și organizatorice necesare pentru controlul riscurilor de contaminare încrucișată trebuie să se stabilească pe baza rezultatului procesului de management al riscului în domeniul calității. Aceste măsuri pot include următoarele, dar nu se limitează la ele:

#### Măsuri tehnice

- i. Clădire de fabricație dedicată (localuri și echipamente).
- ii. Zone de producție autonome, cu echipamente de procesare separate și sisteme de încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC) separate. De asemenea, se poate avea în vedere ca anumite utilități să fie separate de cele folosite în alte zone.
- iii. Conceperea procesului de fabricație, a localurilor și echipamentelor, astfel încât să se reducă la minimum ocaziile de contaminare încrucișată în timpul procesării, întreținerii și curățării.
- iv. Utilizarea „sistemelor închise” pentru procesarea materialelor/produselor și transferul acestora între echipamente.
- v. Utilizarea măsurilor de izolare cum sunt sistemele de bariere fizice, inclusiv izolatoarele.
- vi. Îndepărtarea controlată a prafului, aproape de sursa contaminantului (de ex. prin sisteme locale de extracție).
- vii. Dedicarea echipamentelor, a părților care intră în contact direct cu produsul sau a părților care sunt mai greu de curățat (de ex. filtre), dedicarea uneltelor de întreținere.
- viii. Utilizarea tehnologiilor de unică folosință.
- ix. Utilizarea echipamentelor proiectate să se curețe ușor.
- x. Utilizarea adecvată a sas-urilor și a cascadei de presiuni, pentru a reține într-o anumită zonă potențialii contaminanți din aer.

- xi. Reducerea la minimum a riscului de contaminare cauzat de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat.
- xii. Utilizarea sistemelor automate de curățare la locul de amplasare („clean in place”), a căror eficiență a fost validată.
- xiii. Separarea zonelor de spălare a echipamentelor, față de cele de uscare, respectiv de păstrare a echipamentelor, în cazul zonelor de spălare generală care sunt comune.

#### Măsurile organizatorice

- i. dedicarea întregii clădiri în care se realizează fabricația sau a unei zone de producție autonomă, în regim de campanie (prin separare în timp), urmată de un proces de curățare cu eficiență validată;
- ii. purtarea echipamentului de protecție în zonele în care sunt fabricate produsele cu risc major de contaminare încrucișată;
- iii. verificarea curățării după fiecare campanie a unui produs trebuie considerată un instrument de detecție, care să susțină eficacitatea sistemului de management al calității în domeniul riscului, în cazul produselor care se consideră că prezintă un risc mai mare;
- iv. în funcție de riscul de contaminare, verificarea curățării suprafețelor care nu intră în contact cu produsul și monitorizarea calității aerului în zona de fabricație și/sau în zonele adiacente, pentru a demonstra eficiența măsurilor de control al contaminării cu particule sau al contaminării prin transfer mecanic;
- v. măsuri specifice pentru tratarea deșeurilor, a apei de clătire contaminate și a echipamentului de protecție murdar;
- vi. înregistrarea scurgerilor, a evenimentelor survenite accidental sau a deviațiilor de la proceduri;
- vii. conceperea proceselor de curățare a localurilor și echipamentelor, astfel încât să nu prezinte risc de contaminare încrucișată;
- viii. elaborarea înregistrărilor detaliate ale proceselor de curățare, pentru a confirma efectuarea curățeniei în acord cu procedurile aprobate și utilizarea etichetelor aplicate pe echipamente și în zonele de fabricație, în legătură cu starea de curățenie a acestora;

- ix. utilizarea în regim de campanie a zonelor de spălare care sunt comune;
- x. supravegherea comportamentului personalului în timpul lucrului, pentru a confirma eficiența instruirii și respectarea măsurilor de control relevante, prevăzute de proceduri.

5.22 Măsurile de prevenire a contaminării încrucișate și eficacitatea acestora trebuie să fie controlate periodic în conformitate cu procedurile stabilite.

### ***Validarea***

5.23 Studiile de validare trebuie să consolideze buna practică de fabricație și trebuie să fie conduse în conformitate cu proceduri definite. Rezultatele și concluziile trebuie să fie înregistrate.

5.24 În cazul adoptării unei noi formule de fabricație sau a unei noi metode de preparare, trebuie să se ia măsuri pentru a demonstra reproductibilitatea procesului de fabricație pentru procesarea de rutină. Procesul definit, care folosește materialele și echipamentele specificate trebuie să demonstreze obținerea sistematică a unui produs de calitate cerută.

5.25 Orice modificare importantă a procesului de fabricație, inclusiv modificarea unor echipamente sau materiale, care poate afecta calitatea produsului și/sau reproductibilitatea procesului, trebuie validată.

5.26 Periodic, procesele și procedurile trebuie supuse unei revalidări critice în vederea confirmării că acestea rămân capabile să conducă la rezultatele scontate.

### ***Materii prime***

5.27 Selecția, calificarea, aprobarea și menținerea furnizorilor de materii prime, ca și achiziția și acceptarea materiilor prime trebuie să se documenteze, ca parte a sistemului calității în domeniul farmaceutic. Nivelul de supraveghere trebuie să fie proporțional cu riscurile pe care le prezintă fiecare material, ținând cont de sursa acestuia, de procesul de fabricație, de complexitatea lanțului de aprovizionare și de scopul final pentru care este

inclus într-un produs medicinal veterinar. Trebuie să se păstreze documente doveditoare privind aprobarea fiecărui material/furnizor. Personalul implicat în aceste activități trebuie să aibă cunoștințe actualizate privind furnizorii, lanțul de aprovizionare și riscurile asociate. Atunci când este posibil, materiile prime trebuie achiziționate direct de la fabricant.

5.28 Specificațiile de calitate stabilite de fabricant pentru materiile prime trebuie discutate și agreate cu furnizorii. Aspectele relevante privind fabricația și controlul materiilor prime, inclusiv manipularea, etichetarea, cerințele de ambalare și de distribuție, precum și procedurile de reclamații, retragere și respingere trebuie să fie documentate oficial, sub forma unui acord de calitate sau a unei specificații.

5.29 Pentru aprobarea și menținerea furnizorilor de substanțe active și excipienți sunt necesare următoarele:

#### Substanțe active

Trebuie stabilită trasabilitatea lanțului de aprovizionare, de la materiile prime pentru substanța activă până la produsul finit, iar riscurile asociate trebuie evaluate în mod oficial și verificate periodic. Trebuie să se aplice măsuri adecvate pentru a reduce riscurile privind calitatea substanței active.

Pentru fiecare substanță activă (inclusiv materiile prime pentru substanța activă), înregistrările privind lanțul de aprovizionare și trasabilitatea trebuie să fie disponibile și să fie păstrate de către fabricantul sau importatorul produsului medicinal veterinar, situați în România.

Trebuie să se efectueze audituri la fabricanții și distribuitorii de substanțe active, pentru a confirma faptul că aceștia respectă cerințele bunei practici de fabricație și cerințele bunei practici de distribuție. Deținătorul autorizației de fabricație trebuie să verifice conformitatea el însuși sau printr-o entitate care acționează în numele său, pe bază de contract. Pentru produsele medicinale veterinare, auditurile se vor efectua în funcție de risc.

Durata și domeniul auditurilor trebuie să fie adecvate, pentru a asigura efectuarea unei evaluări complete și clare a bunei practici de fabricație; trebuie să se acorde atenție eventualei contaminări încrucișate cu alte materiale de la respectivul loc de fabricație. Raportul trebuie să descrie ce s-a făcut și ce s-a văzut în timpul auditului și să identifice clar deficiențele. Trebuie să se implementeze toate măsurile corective și preventive necesare.

Ulterior, trebuie să se efectueze audituri la intervale care se definesc pe baza procesului de management al calității, pentru a asigura menținerea standardelor și utilizarea de continuitate a lanțului de aprovizionare aprobat.

### Excipienți

Excipienții și furnizorii acestora trebuie să fie controlați adecvat.

5.30 La fiecare livrare, recipientele trebuie verificate din punct de vedere al integrității ambalajului și sigiliului, după caz, precum și din punct de vedere al corespondenței între documentele de livrare, nota de comandă, eticheta furnizorului și informațiile deținute de fabricantul de produse medicinale veterinare privind fabricantul și furnizorul aprobați. Pentru fiecare livrare, trebuie păstrate verificările efectuate la recepție.

5.31 Dacă o livrare de materie primă este constituită din serii diferite, fiecare serie trebuie să fie tratată separat în ceea ce privește prelevarea, testarea și eliberarea.

5.32 Materiile prime depozitate trebuie să fie corect etichetate (de văzut Cap.5, pct. 13). Etichetele trebuie să conțină cel puțin următoarele informații:

- (i) numele desemnat al produsului și codul intern de referință, dacă este cazul;
- (ii) numărul de serie atribuit la primire;
- (iii) unde este cazul, statutul conținutului recipientului, de exemplu: în carantină, în curs de testare, eliberat, respins;
- (iv) unde este cazul, data de expirare sau o dată după care se impune retestarea.

Când este folosit un sistem complet computerizat pentru depozitare, nu este necesar ca toate informațiile de mai sus să apară într-o formă lizibilă pe etichetă.

5.33 Trebuie să existe proceduri sau măsuri corespunzătoare care să asigure identitatea conținutului fiecărui recipient de materie primă. Recipientele cu produs vrac din care au fost prelevate probe trebuie să fie identificate (de văzut Cap. 6).

5.34 Numai materiile prime care au fost eliberate de departamentul controlul calității și care sunt în perioada de valabilitate pot fi folosite în fabricație.



5.35 Fabricanții de produse finite sunt responsabili de testarea materiilor prime, conform dosarului care stă la baza autorizării de comercializare. Aceștia pot utiliza toate rezultatele obținute de fabricantul aprobat al materiei prime sau o parte dintre acestea, dar trebuie să efectueze cel puțin testele de identificare pe fiecare serie, conform prevederilor Anexei 8.

5.36 Motivul care stă la baza efectuării testelor pe bază de contract trebuie să fie justificat și documentat; trebuie îndeplinite următoarele cerințe:

i. trebuie să se acorde atenție specială modului în care se controlează distribuția (transport, păstrare, livrare), pentru a păstra caracteristicile de calitate ale materiilor prime și pentru a asigura că rezultatele testelor se aplică, în continuare, materialului livrat;

ii. fabricantul produsului medicinal veterinar trebuie să efectueze audituri la locul unde se efectuează testarea (inclusiv prelevarea) materiilor prime, pentru a asigura conformitatea cu buna practică de fabricație și cu specificațiile și metodele de testare descrise în dosarul pentru autorizarea de comercializare. Auditurile trebuie efectuate la intervale adecvate, determinate pe baza riscului și pot fi efectuate de fabricantul produsului medicinal veterinar sau de o terță parte;

iii. certificatul de analiză provenit de la fabricantul/furnizorul materiei prime trebuie să fie semnat de o persoană desemnată, care are calificarea și experiența necesare. Semnătura asigură că fiecare serie a fost verificată pentru conformitate cu specificația aprobată a produsului, cu excepția situației când această asigurare este furnizată separat;

iv. înainte de a reduce testarea internă, fabricantul produsului medicinal veterinar trebuie să aibă experiență adecvată privind relația cu fabricantul de materie primă (și cu furnizorul, de asemenea), inclusiv în ceea ce privește evaluarea seriilor recepționate anterior și istoricul conformității acestora. Se va avea în vedere orice schimbare importantă în procesele de fabricație sau testare;

v. fabricantul produsului medicinal veterinar trebuie să efectueze, de asemenea, o analiză completă (sau o poate efectua separat, pe bază de contract, într-un laborator aprobat), la intervale adecvate, pe baza riscului, și să compare rezultatele cu certificatul de analiză emis de fabricantul sau furnizorul materiei prime, pentru a confirma încrederea în acesta.

5.37 Materiile prime pot fi cântărite numai de persoane desemnate în acest scop și numai pe baza unei proceduri scrise, pentru a asigura că materialele corecte sunt cântărite sau măsurate cu exactitate, în recipiente curate și corect etichetate.

5.38 Fiecare material cântărit, greutatea sau volumul său, trebuie să fie independent verificate și această verificare înregistrată.

5.39 Materialele cântărite pentru fiecare serie trebuie să fie păstrate împreună și etichetate ca atare, în mod vizibil.

### ***Operații de procesare: produse intermediare și vrac***

5.40 Înaintea începerii oricărei operații de procesare trebuie luate măsuri care să asigure că zona de fabricație și echipamentele sunt curate; trebuie să fie îndepărtate materiile prime, produsele, reziduurile sau documentele care nu este necesare.

5.41 Produsele intermediare și cele vrac trebuie să fie păstrate în condiții corespunzătoare.

5.42 Procesele critice trebuie să fie validate (de văzut secțiunea „Validare” din prezentul capitol).

5.43 Orice control în proces necesar și controlul mediului înconjurător trebuie efectuate și înregistrate.

5.44 Orice deviație semnificativă de la randamentul scontat trebuie înregistrată și investigată.

### ***Materiale de ambalare***

5.45 Achiziționarea, manipularea și controlul materialelor de ambalare primară și materialelor imprimate trebuie să fie realizate cu aceeași atenție ca și în cazul materiilor prime.

5.46 O atenție deosebită trebuie să se acorde materialelor imprimate. Acestea trebuie să fie depozitate în condiții de securitate corespunzătoare, pentru a se împiedica orice acces neautorizat. Etichetele tăiate și celelalte materiale imprimate rămase trebuie să fie depozitate și transportate în cutii

individuale închise pentru a se evita orice amestecare. Materialele de ambalare trebuie eliberate pentru folosire numai de către persoane autorizate, în conformitate cu o procedură documentată și aprobată.

5.47 Fiecare livrare sau fiecare serie de materiale de ambalare primară sau de materiale imprimate trebuie să primească un număr de referință specific sau să fie identificate printr-o altă modalitate.

5.48 Materialele de ambalare primară sau materialele imprimate perimate sau ieșite din uz, trebuie să fie distruse și această operație trebuie să fie înregistrată.

### ***Operații de ambalare***

5.49 Atunci când se stabilește un program pentru operațiile de ambalare trebuie să se acorde o atenție deosebită reducerii la minim a riscurilor de contaminare încrucișată, amestecare sau substituție. Nu trebuie să fie ambalate produse diferite în locuri apropiate unele de altele, cu excepția cazurilor în care există o separare fizică între ele.

5.50 Înaintea începerii oricărei operații de ambalare, trebuie să se verifice dacă zona de lucru, liniile de ambalare, mașinile de imprimat și orice alt echipament sunt curate și lipsite de orice produse, materiale sau documente folosite anterior, care nu mai sunt necesare pentru operațiunea curentă. Eliberarea liniei de ambalare se va face conform unei liste de verificări corespunzătoare.

5.51 Numele și numărul seriei fiecărui produs manipulat trebuie indicate pe fiecare linie sau post de ambalare.

5.52 Toate produsele și materialele de ambalare care vor fi folosite trebuie să fie controlate la livrarea în secția de ambalare, în ceea ce privește cantitatea, identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare.

5.53 Recipientele pentru umplere trebuie să fie curate înainte de umplere; trebuie verificată absența oricărui contaminant, ca de exemplu fragmente de sticlă sau particule metalice.

5.54 În mod normal, etichetarea trebuie efectuată cât de repede posibil după umplere și închidere. În caz contrar, trebuie aplicate proceduri corespunzătoare pentru a se evita amestecările și erorile de etichetare.

5.55 Realizarea corectă a oricărei operații de imprimare, ca de exemplu: numere de cod, date de expirare, care se efectuează separat sau în cursul ambalării trebuie verificată și înregistrată. Trebuie acordată o atenție deosebită imprimării manuale care trebuie reverificată la intervale regulate.

5.56 O atenție deosebită trebuie acordată etichetelor tăiate și operațiilor de supraimprimare efectuate în afara liniei de ambalare. Este preferată folosirea etichetelor din rolă în locul celor tăiate, pentru a se preveni amestecarea.

5.57 Trebuie efectuate verificări, astfel încât să asigure că fiecare cititor electronic de coduri, numărător de etichete sau dispozitiv similar operează corect.

5.58 Informațiile imprimate sau marcate pe materialele de ambalare trebuie să fie distincte și rezistente la ștergere sau decolorare.

5.59 Controalele produselor pe linia de ambalare trebuie să includă cel puțin următoarele verificări:

- a) aspectul general al ambalajelor;
- b) dacă ambalajul este complet;
- c) dacă se folosesc produse și materiale de ambalare corecte;
- d) dacă orice supraimprimare este corectă;
- e) funcționarea corectă a dispozitivelor de control de pe linie.

Probele prelevate de pe linia de ambalare nu se mai returnează seriei.

5.60 Produsele care au constituit obiectul unor situații neobișnuite vor fi reintroduse în procesul de ambalare numai după o verificare specială, investigare și aprobare de către persoane autorizate. Trebuie să se păstreze înregistrările detaliate ale acestei operații.

5.61 Orice diferență semnificativă sau neobișnuită observată în timpul reconcilierii între cantitatea de produs vrac, numărul de materiale de ambalare imprimate și numărul de unități produse trebuie să fie investigată și justificată satisfăcător înainte de eliberarea seriei.

5.62 După finalizarea unei operații de ambalare, orice material de ambalare nefolosit și care poartă număr de serie trebuie distrus și operația de distrugere înregistrată. Dacă materiale imprimare fără numărul seriei se returnează în stoc, trebuie urmată o procedură documentată.

### ***Produse finite***

5.63 Produsele finite trebuie păstrate în carantină, în condițiile stabilite de fabricant, până la eliberarea definitivă a seriei.

5.64 Evaluarea produselor finite și a documentației, necesară pentru eliberarea produsului în vederea comercializării, este descrisă în Capitolul 6 (Controlul calității).

5.65 După eliberare, produsele finite constituind stocul curent trebuie să fie păstrate în condițiile stabilite de fabricant.

### ***Materiale respinse, recuperate și returnate***

5.66 Produsele și materialele respinse trebuie să fie clar marcate ca atare și depozitate separat, în zone special destinate. Acestea trebuie să fie returnate furnizorilor sau, unde este cazul, reprocesate sau distruse. Indiferent de măsurile care se vor lua, acestea trebuie aprobate și înregistrate de o persoană autorizată.

5.67 Reprocesarea produselor respinse se face numai în cazuri excepționale. Aceasta va fi permisă numai în situația în care calitatea produsului finit nu este afectată, dacă specificațiile sunt respectate întocmai, iar operația este efectuată în conformitate cu o procedură definită și autorizată, după evaluarea riscurilor posibile. Înregistrarea reprocesării trebuie să fie păstrată.

5.68 Recuperarea totală sau parțială a seriilor anterioare care corespund calității cerute, prin încorporarea într-o serie a aceluiași produs într-o anumită etapă de fabricație, trebuie autorizată în prealabil. Recuperarea trebuie făcută în acord cu o procedură definită, după evaluarea eventualelor riscuri, incluzând orice posibil efect asupra termenului de valabilitate. Înregistrarea recuperării trebuie să fie păstrată.

5.69 Departamentul de controlul calității trebuie să aibă în vedere necesitatea efectuării unor testări suplimentare pentru toate produsele finite care au fost reprocesate sau în care au fost încorporate produse recuperate.

5.70 Produsele returnate de pe piață, care au ieșit de sub controlul fabricantului, trebuie distruse dacă nu se încadrează în parametrii de calitate menționați în dosarul de autorizare. Aceste produse pot fi luate în considerare pentru revânzare, reetichetare sau recuperare într-o serie ulterioară numai după ce au fost evaluate critic de către departamentul de controlul calității, conform unei proceduri scrise. În această evaluare trebuie să se țină cont de natura produsului, condițiile speciale de depozitare, starea produsului, istoricul și timpul scurs de când a părăsit unitatea de fabricație. Când apare cea mai mică îndoială în privința calității produsului, acesta nu poate fi luat în considerare drept corespunzător pentru reelibereare sau refolosire, chiar dacă poate fi posibilă o reprocesare chimică pentru recuperarea substanțelor active. Orice acțiune efectuată trebuie corect înregistrată.

*Lipsa de pe piață a unui produs din cauza problemelor de fabricație*

5.71 Fabricantul trebuie să informeze deținătorul autorizației comercializare (DAC) cu privire la orice problemă legată de operațiile de fabricație care ar putea conduce la anomalii în aprovizionarea pieței. Această informare trebuie să se facă în mod oportun, pentru a permite DAC să transmită informațiile privind problemele de aprovizionare a pieței către autoritățile competente relevante, conform obligațiilor sale legale.