

Hoofdstuk 5: Productie

Beginsel

Productiewerkzaamheden dienen duidelijk omschreven procedures te volgen; zij dienen in overeenstemming te zijn met de uitgangspunten van een goede manier van produceren voor het verkrijgen van producten van de vereiste kwaliteit en die overeenstemmen met de toepasselijke fabricagevergunning en de vergunningen voor het in de handel brengen.

Algemeen

- 5.1** De productie dient te worden uitgevoerd door en onder toezicht te staan van bekwame personen.
- 5.2** Alle werkzaamheden met betrekking tot materialen en producten, zoals de inontvangstneming en quarantaine, bemonstering, opslag, etikettering, afwegen, verwerking, verpakking en distribueren dient te worden gedaan in overeenstemming met schriftelijke procedures en instructies en, waar nodig, te worden geregistreerd.
- 5.3** Alle binnenkomende materialen dienen te worden gecontroleerd om te waarborgen dat de zending in overeenstemming is met het order. Containers dienen indien nodig te worden schoongemaakt en voorzien van een etiket met de voorgeschreven gegevens.
- 5.4** Schade aan containers en eventuele andere problemen die de kwaliteit van een materiaal nadelig zou kunnen beïnvloeden dient te worden onderzocht, geregistreerd en aan de afdeling kwaliteitscontrole te worden gerapporteerd.
- 5.5** Binnenkomende materialen en eindproducten dienen direct na ontvangst of verwerking fysiek of administratief in quarantaine geplaatst te worden, totdat zij zijn vrijgegeven voor gebruik of distributie.
- 5.6** Tussen- en bulkproducten die als zodanig zijn ingekocht, dienen bij ontvangst ervan op gelijke wijze te worden behandeld als grondstoffen.
- 5.7** Alle materialen en producten dienen onder passende door de fabrikant vastgelegde omstandigheden en op een ordelijke wijze te worden opgeslagen, zodanig dat loten gescheiden kunnen worden gehouden en een doorstroming van de voorraad mogelijk is.
- 5.8** Controle op de opbrengsten en reconciliatie van hoeveelheden dient waar nodig te worden uitgevoerd om de zekerheid te krijgen dat er geen verschillen zijn buiten de aanvaardbare grenswaarden.
- 5.9** Werkzaamheden aan verschillende producten dienen niet in één ruimte gelijktijdig of na elkaar te worden uitgevoerd, tenzij er geen risico op verwisseling of kruiscontaminatie aanwezig is.
- 5.10** In elk productiestadium dienen producten en materialen te worden beschermd tegen microbiële en andere verontreinigingen.
- 5.11** Bij het werken met droge materialen en producten dienen er speciale voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om ontstaan en verspreiding van stof te

voorkomen. Dit geldt in het bijzonder voor het verwerken van sterk werkzame actieve of sensibiliserende materialen.

- 5.12** Gedurende de gehele verwerkingstijd dienen alle materialen, bulkcontainers, de voornaamste apparatuur en, waar van toepassing, de gebruikte ruimten, van opschriften te zijn voorzien of anders gekenmerkt met een aanduiding van het in bewerking zijn de product of materiaal, de sterkte ervan (indien van toepassing) en het lotnummer. Op deze aanduiding dient indien van toepassing ook de productiefase te worden vermeld.
- 5.13** Etiketten die aangebracht zijn op containers, apparatuur of bedrijfsruimten dienen duidelijk en ondubbelzinnig te zijn en aan de goedgekeurde opmaak van het bedrijf te voldoen. Vaak is het nuttig om naast de bewoordingen op de etiketten gebruik te maken van kleuren om de status aan te geven (bijv. in quarantaine, geaccepteerd, afgekeurd, schoon).
- 5.14** Er dienen controles te worden uitgevoerd om te verzekeren dat leidingen en andere apparatuur die worden gebruikt voor het transport van producten van de ene ruimte naar de andere, op de juiste wijze zijn aangesloten.
- 5.15** Iedere afwijking van voorschriften of procedures dient zoveel mogelijk te worden vermeden. Indien er zich een afwijking voordoet, dient deze schriftelijk te worden goedgekeurd door een bevoegde persoon en dient de afdeling kwaliteitscontrole er indien nodig bij te worden betrokken.
- 5.16** De toegang tot de productieruimten dient beperkt te zijn tot bevoegd personeel.

Voorkoming van kruisbesmetting bij de productie

- 5.17** Normaal gesproken dient de fabricage van andere producten dan geneesmiddelen te worden vermeden in ruimten en met apparatuur die bestemd zijn voor de fabricage van geneesmiddelen, maar dit zou, indien gerechtvaardigd, kunnen worden toegestaan wanneer de maatregelen ter voorkoming van kruisbesmetting met geneesmiddelen die hieronder en in hoofdstuk 3 worden beschreven, worden toegepast. De productie en/of opslag van technisch gif, zoals pesticiden (behalve indien deze worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen) en herbiciden, dienen niet te worden toegestaan in ruimten die worden gebruikt voor de fabricage en/of de opslag van geneesmiddelen.
- 5.18** Contaminatie van een grondstof of een product door een ander materiaal of product dient te worden voorkomen. Het risico van onbedoelde kruiscontaminatie als gevolg van het ongecontroleerd vrijkomen van stof, gassen, dampen, aërosolen, genetisch materiaal of organismen van werkzame stoffen, andere grondstoffen, en producten die in verwerking zijn, afkomstig van residuen op apparatuur en van de kleding van operatoren dient te worden beoordeeld. De gewichtigheid van dit risico hangt af van de aard van de verontreinigende stof en deze van het product dat wordt verontreinigd. Producten waarbij kruiscontaminatie waarschijnlijk van het grootste belang is, zijn die welke via injectie toegediend worden en deze die gedurende een lange periode worden toegediend. Hoe dan ook vormt contaminatie van alle producten een risico voor de veiligheid van de patiënt, afhankelijk van de aard en de omvang van de contaminatie.
- 5.19** Kruiscontaminatie dient te worden voorkomen door aandacht te besteden aan het

ontwerp van de bedrijfsruimten en de uitrusting zoals beschreven in hoofdstuk 3. Dit dient te worden ondersteund door aandacht te besteden aan procesontwerp en de verwezenlijking van alle relevante technische en organisatorische maatregelen, met inbegrip van doeltreffende en reproduceerbare reinigingsprocessen om het risico op kruiscontaminatie te beheersen.

5.20 Een kwaliteitsrisicobeheerproces, dat een evaluatie van de werkzaamheid/potentie en een toxicologische evaluatie omvat, dient te worden gebruikt om de risico's op kruiscontaminatie die de gefabriceerde producten met zich meebrengen, te beoordelen en te beheersen. Factoren waaronder het ontwerp en gebruik van de faciliteit/uitrusting, de stroom van personeel en materialen, microbiologische controles, de fysisch-chemische kenmerken van de werkzame stof, kenmerken van het proces, de reinigingsprocessen en de analytische mogelijkheden met betrekking tot de relevante grenswaarden vastgesteld op basis van de evaluatie van de producten, dienen ook in aanmerking te worden genomen. Het resultaat van het kwaliteitsrisicobeheerproces dient de basis te vormen voor het bepalen van de noodzaak en de mate waarin bedrijfsruimten en uitrusting dienen te worden toegewezen aan een bepaald product of een bepaalde productfamilie. Hierbij kan het gaan om het toewijzen van specifieke onderdelen met productcontact of de gehele fabricagefaciliteit. Wanneer dit gerechtvaardigd is, kan het aanvaardbaar zijn fabricageactiviteiten te beperken tot een aparte, op zichzelf staande productieruimte binnen een faciliteit voor meerdere producten.

5.21 Het resultaat van het kwaliteitsrisicobeheerproces dient de basis te vormen voor het bepalen van de omvang van de technische en organisatorische maatregelen die nodig zijn om de risico's op kruiscontaminatie te beheersen. Deze kunnen de volgende maatregelen omvatten, maar zijn hiertoe niet beperkt:

Technische maatregelen

- i. Specifieke toegewezen fabricagefaciliteit (gebouwen en uitrusting);
- ii. autonome fabricageruimten met afzonderlijke verwerkingsapparatuur en afzonderlijke systemen voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC). Het kan ook wenselijk zijn om bepaalde nutsvoorzieningen te isoleren van deze gebruikt in andere ruimten;
- iii. het fabricageproces, de ruimten en de uitrusting dien(t)(en) zodanig te zijn ontworpen dat de mogelijkheden op kruiscontaminatie zo klein mogelijk worden gehouden tijdens verwerking, onderhoud en schoonmaken;
- iv. het gebruik van „gesloten systemen” voor verwerking en voor overdracht van materialen/producten tussen uitrusting;
- v. het gebruik van fysieke barrièresystemen, met inbegrip van isolatoren, als inperkingsmaatregelen;
- vi. de gecontroleerde verwijdering van stof dicht bij de bron van de contaminant, bijvoorbeeld door middel van plaatselijke afzuiging;
- vii. de toewijzing van apparatuur, onderdelen die in contact komen met producten of bepaalde onderdelen die moeilijker schoon te maken zijn (bijv. filters) en van onderhoudsinstrumenten;
- viii. het gebruik van wegwerptechnologieën voor eenmalig gebruik;
- ix. het gebruik van uitrusting die ontworpen is om makkelijk schoon te kunnen

- maken;
- x. het gebruik van geschikte sassen en drukcascade om potentiële contaminanten in de lucht binnen een bepaalde zone vast te houden;
 - xi. het minimaliseren van het risico van besmetting veroorzaakt door de hercirculatie van onbehandelde of onvoldoende behandelde lucht;
 - xii. het gebruik van automatische systemen voor reiniging ter plaatse ('clean in place') van gevalideerde doeltreffendheid;
 - xiii. voor algemene wasruimten de scheiding van was-, droog- en opslagruimten voor uitrusting.

Organisatorische maatregelen

- i. de toewijzing van de gehele fabricagefaciliteit of een autonome productieruimte op campagnebasis (toegewezen door scheiding in de tijd), gevolgd door een reinigingsproces met gevalideerde doeltreffendheid;
- ii. het houden van specifieke beschermende kleding in ruimten waar de producten met een hoog risico op kruiscontaminatie worden verwerkt;
- iii. het verifiëren van de schoonmaak na elke productcampagne dient te worden overwogen als een opsporingsinstrument ter ondersteuning van de doeltreffendheid van de kwaliteitsrisicobeheerbenadering voor producten waarbij het risico groter wordt geacht;
- iv. afhankelijk van het risico op contaminatie, verificatie van de reiniging van niet-productcontactoppervlakken en monitoring van lucht in de fabricageruimte en/of aangrenzende ruimten teneinde de doeltreffendheid aan te tonen van maatregelen tegen contaminatie via de lucht of contaminatie door mechanische overbrenging;
- v. specifieke maatregelen voor de behandeling van afval, verontreinigd spoelwater en vervuilde kleding;
- vi. de registratie van morsingen, onopzettelijke voorvallen of afwijkingen van procedures;
- vii. de reinigingsprocessen voor ruimten en uitrusting zodanig ontwerpen dat de reinigingsprocessen zelf geen risico vormen op kruiscontaminatie;
- viii. gedetailleerde registers ontwerpen voor reinigingsprocessen om te verzekeren dat de schoonmaak volledig uitgevoerd wordt in overeenstemming met goedgekeurde procedures en het gebruik van etiketten met daarop de reinigingsstatus op de uitrusting en fabricageruimten;
- ix. het gebruik van de gemeenschappelijke, algemene wasruimten op campagnebasis;
- x. toezicht op het werkgedrag om de doeltreffendheid van de opleiding en naleving van de relevante procedurele controles te verzekeren.

5.22 Maatregelen ter voorkoming van kruiscontaminatie en de doeltreffendheid ervan dienen periodiek te worden geëvalueerd overeenkomstig ingestelde procedures.

Validatie

- 5.23** Validatiestudies dienen de goede manier van produceren te versterken en dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig vastgestelde procedures. De resultaten en conclusies dienen te worden geprotocolleerd.
- 5.24** Wanneer een nieuwe formule of een nieuwe bereidingswijze wordt aangenomen, dienen maatregelen te worden genomen om de geschiktheid ervan voor routinematige verwerking aan te tonen. Van het gedefinieerde proces, waarbij de gespecificeerde materialen en uitrusting worden gebruikt, dient te worden aangetoond dat het een product oplevert dat voortdurend aan de gestelde kwaliteit voldoet.
- 5.25** Belangrijke wijzigingen in het fabricageproces, met inbegrip van elke veranderingen in uitrusting of materialen die de kwaliteit van het product en/of de reproduceerbaarheid van het proces zouden kunnen beïnvloeden, dienen te worden gevalideerd.
- 5.26** Processen en procedures dienen periodiek kritisch opnieuw te worden gevalideerd om ervoor te zorgen dat deze de beoogde resultaten kunnen blijven opleveren.

Grondstoffen

- 5.27** De selectie, kwalificatie, goedkeuring en het behoud van leveranciers van grondstoffen dient samen met hun aankoop en aanvaarding te worden gedocumenteerd als onderdeel van het farmaceutisch kwaliteitssysteem. Het niveau van toezicht dient in verhouding te staan tot de risico's die verbonden zijn aan de afzonderlijke materialen, rekening houdend met hun oorsprong, het fabricageproces, de complexiteit van de toeleveringsketen en het uiteindelijke gebruik van het materiaal in het geneesmiddel. Het bewijsmateriaal voor de goedkeuring van elke leverancier/materiaal dient te worden bijgehouden. Het bij deze activiteiten betrokken personeel dient te beschikken over een actuele kennis van de leveranciers, de toeleveringsketen en de daarmee samenhangende risico's. Grondstoffen dienen, waar mogelijk, direct bij de fabrikant van de grondstof te worden aangekocht.
- 5.28** De door de fabrikant vastgestelde kwaliteitseisen voor de grondstoffen dienen te worden besproken en overeengekomen met de leveranciers. Relevante aspecten van de productie, het testen en de controle, inclusief de behandeling, etikettering, verpakking en distributievereisten, klachten, terugroepingen en afkeuringsprocedures dienen te worden gedocumenteerd in een formele kwaliteitsovereenkomst of specificatie.
- 5.29** Voor de goedkeuring en het onderhoud van leveranciers van werkzame stoffen en hulpstoffen, is de volgende informatie vereist:

Werkzame stoffen¹

De traceerbaarheid van de toeleveringsketen dient te worden vastgelegd en de daaraan verbonden risico's van de startmaterialen van de werkzame stof tot het

¹ Specifieke voorschriften gelden voor de invoer van werkzame stoffen die worden gebruikt voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor menselijk gebruik overeenkomstig artikel 46b van Richtlijn 2001/83/EG.

voltooide geneesmiddel, dienen formeel te worden beoordeeld en periodiek te worden geverifieerd. Er dienen passende maatregelen te worden genomen om de risico's voor de kwaliteit van de werkzame stof te beperken.

Registers inzake de toeleveringsteken en de traceerbaarheid voor elke werkzame stof (met inbegrip van startmaterialen van werkzame stoffen) dienen beschikbaar te zijn en te worden bewaard door de in de EER gevestigde fabrikant of invoerder van het geneesmiddel.

Audits dienen te worden uitgevoerd bij de fabrikanten en distributeurs van werkzame stoffen, om te bevestigen dat zij voldoen aan de relevante vereisten met betrekking tot een goede manier van produceren en goede distributiepraktijken. De houder van de fabricagevergunning controleert dit, of zelf of via een instantie die krachtens een overeenkomst namens hem handelt. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dienen audits te worden uitgevoerd op basis van de risico's.

Audits dienen een passende duur en reikwijdte te hebben om ervoor te zorgen dat een volledige en duidelijke beoordeling van de goede manier van produceren wordt gemaakt; er dient rekening te worden gehouden met mogelijke kruiscontaminatie van andere materialen ter plaatse. In het verslag dient volledig weergegeven te worden wat er tijdens de audit is gedaan en gezien, en eventuele tekortkomingen dienen duidelijk te worden vastgesteld. Alle vereiste corrigerende en preventieve maatregelen dienen te worden uitgevoerd.

Verdere audits dienen te worden uitgevoerd met tussenpozen die in het kader van het kwaliteitsrisicobeheerproces worden vastgesteld om ervoor te zorgen dat de standaarden in stand worden gehouden en dat er verder gebruik wordt gemaakt van de goedgekeurde toeleveringsketen.

Hulpstoffen

Hulpstoffen en de leveranciers van hulpstoffen dienen naar behoren te worden gecontroleerd op basis van de resultaten van een geformaliseerde beoordeling van het kwaliteitsrisico overeenkomstig de „Richtsnoeren betreffende de geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte Goede Manier van Produceren van hulpstoffen en geneesmiddelen voor menselijk gebruik” van de Europese Commissie.

5.30 Bij elke levering van grondstoffen dienen de containers te worden gecontroleerd om na te gaan of de verpakking intact is, met inbegrip van de verzegelde afdichting indien van toepassing, en op overeenstemming tussen de afleverbon, het aankooporder, de etiketten van de leverancier en de door de fabrikant van het geneesmiddel bijgehouden goedgekeurde informatie over de fabrikant en de leverancier. De ontvangstcontroles van elke levering dienen te worden gedocumenteerd.

5.31 Indien een levering van materialen uit verschillende partijen bestaat, dient elke partij afzonderlijke te worden beschouwd voor bemonstering, beproeving en vrijgave.

5.32 Grondstoffen in de opslagruimte dienen op de juiste wijze te worden geëtiketteerd (zie punt 13). De etiketten dienen ten minste de volgende informatie dragen:

- i. de vastgestelde benaming van het product en verwijzing naar de interne code, waar van toepassing;

- ii. een lotnummer dat bij de ontvangst wordt gegeven;
- iii. waar van toepassing, de status van de inhoud (bijv. in quarantaine, in onderzoek, vrijgegeven, afgekeurd);
- iv. waar van toepassing, een vervaldatum of een datum waarna heronderzoek noodzakelijk is.

Als er geheel geautomatiseerde opslagsystemen worden gebruikt, hoeft alle bovenvermelde informatie gegevens niet noodzakelijk in leesbare vorm op het etiket voor te komen.

5.33 Er dienen passende procedures of maatregelen zijn om de identiteit van de inhoud van elke container van grondstoffen te borgen. Bulkcontainers waarvan monsters zijn genomen dienen te worden geïdentificeerd (zie hoofdstuk 6).

5.34 Alleen grondstoffen die zijn vrijgegeven door de afdeling kwaliteitscontrole en die binnen hun hertesttermijn zijn, dienen te worden gebruikt.

5.35 Fabrikanten van eindproducten zijn verantwoordelijk voor het testen van alle grondstoffen² zoals beschreven in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen. Zij kunnen gedeeltelijke of volledige testresultaten van de goedgekeurde fabrikant van de grondstof gebruiken, maar moeten op zijn minst een identiteitstest³ van elk lot uitvoeren, overeenkomstig bijlage 8.

5.36 De beweegreden voor het uitbesteden van deze tests dient te worden gemotiveerd en gedocumenteerd en er dient aan de volgende eisen te worden voldaan:

- i. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de distributiecontroles (transport, groothandel, opslag en levering) om de kwaliteitskenmerken van de grondstoffen te behouden en ervoor te zorgen dat de testresultaten van toepassing blijven op het geleverde materiaal.
- ii. De fabrikant van het geneesmiddel dient ofwel zelf ofwel via derden met passende tussenpozen audits uit te voeren op basis van het risico op de locatie(s) waar de tests van de grondstoffen (met inbegrip van bemonstering) worden uitgevoerd, teneinde te zorgen voor naleving van de goede manier van produceren en van de specificaties en testmethoden zoals beschreven in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen.
- iii. Het analysecertificaat dat wordt verstrekt door de fabrikant/leverancier van de grondstof dient te worden ondertekend door een daartoe aangewezen persoon, die over de nodige kwalificaties en ervaring beschikt. Met de ondertekening wordt gegarandeerd dat elke partij is gecontroleerd op de naleving van de goedgekeurde productspecificatie, tenzij deze garantie apart wordt verstrekt.
- iv. De fabrikant van het geneesmiddel dient te beschikken over de nodige ervaring met het omgaan met de fabrikant van de grondstof (met inbegrip van ervaring via een leverancier) met inbegrip van de beoordeling van eerder ontvangen loten en de *compliance*-historiek voordat er minder interne tests worden gedaan. Elke significante wijziging in het fabricage- of testproces dient in overweging te

² Een soortgelijke benadering dient te worden toegepast voor verpakkingsmaterialen, zoals vermeld in punt 5.45.

³ Identiteitstesten van grondstoffen dienen te worden uitgevoerd volgens de methoden en de specificaties van het relevante dossier van de vergunning voor het in de handel brengen.

worden genomen.

- v. De fabrikant van het geneesmiddel dient ook, met passende tussenpozen, een volledige analyse uit te voeren (of uit te laten voeren door een afzonderlijk erkend contractlaboratorium) op basis van het risico en de resultaten ervan vergelijken met het analysecertificaat van de fabrikant of leverancier van het materiaal om de betrouwbaarheid van laatstgenoemde te controleren. Mochten deze tests een afwijking aan het licht brengen dan dient er een onderzoek te worden uitgevoerd en dienen er passende maatregelen te worden genomen. De aanvaarding van analysecertificaten van de fabrikant of leverancier van de materialen dient te worden stopgezet totdat deze maatregelen zijn voltooid.

5.37 Grondstoffen dienen alleen te worden uitgegeven door daartoe aangewezen personen, volgens een geschreven procedure, om ervoor te zorgen dat de juiste materialen nauwkeurig in schone en correct geëtiketteerde containers worden gemeten of afgewogen.

5.38 Elk uitgegeven materiaal en zijn gewicht of volume dient onafhankelijk te worden gecontroleerd en deze controle dient te worden geprotocolleerd.

5.39 De voor elke partij uitgegeven materialen dienen bij elkaar te worden behouden en op opvallende wijze als zodanig te worden geëtiketteerd.

Verwerkingshandeling: tussen- en bulkproducten

5.40 Alvorens de verwerkingshandelingen worden begonnen, dienen er stappen te worden ondernomen om te verzekeren dat de werkruimte en de uitrusting schoon zijn en vrij van grondstoffen, producten, productresiduen of documenten die niet nodig zijn voor de onderhavige handeling.

5.41 Tussen- en bulkproducten dienen onder passende omstandigheden te worden bewaard.

5.42 Kritische processen dienen te worden gevalideerd (zie „**Validatie**” in dit hoofdstuk).

5.43 Alle noodzakelijke in-proces controles en omgevingscontroles dienen te worden uitgevoerd en geprotocolleerd.

5.44 Elke significante afwijking van de verwachte opbrengst dient te worden geprotocolleerd en onderzocht.

Verpakkingsmaterialen

5.45 Aan de selectie, kwalificatie, goedkeuring en het behouden van leveranciers van primaire en bedrukte verpakkingsmaterialen dient gelijke aandacht te worden besteed als aan die van grondstoffen.

5.46 Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan bedrukte materialen. Deze dienen te worden opgeslagen in voldoende veilige omstandigheden, zodat toegang door onbevoegden uitgesloten is. Gesneden etiketten en andere losse bedrukte materialen dienen in afzonderlijke gesloten containers te worden opgeslagen en vervoerd teneinde verwisselingen te vermijden. Verpakkingsmaterialen dienen uitsluitend voor gebruik te worden uitgegeven door gemachtigd personeel volgens een goedgekeurde

en gedocumenteerde procedure.

5.47 Elke levering of lot bedrukt of primair verpakkingsmateriaal dient een specifiek referentienummer of identificatieteken te krijgen.

5.48 Verouderd of obsoleet primair of bedrukt verpakkingsmateriaal dient te worden vernietigd en de vernietiging dient te worden geprotocolleerd.

Verpakkingswerkzaamheden

5.49 Bij het opstellen van een programma voor de verpakkingswerkzaamheden, dient in het bijzonder aandacht te worden geschonken aan het minimaliseren van het risico op kruiscontaminatie, verwisselingen of vervangingen. Verschillende producten mogen niet in elkaars nabijheid worden verpakt worden tenzij er een fysieke afscheiding is.

5.50 Voordat met de verpakkingswerkzaamheden wordt begonnen, dienen er stappen te worden ondernomen om ervoor te zorgen dat de werkruimte, de verpakkingslijnen, de bedrukkingsmachines en andere uitrusting schoon zijn en vrij zijn van producten, materialen of documenten die eerder gebruikt werden, als deze voor de onderhoudende handelingen niet nodig zijn. De vrijgifte van de lijnen dient te worden uitgevoerd volgens een voor dat doel opgestelde controlelijst.

5.51 De benaming en het lotnummer van het in behandeling zijnde product dient bij elke verpakkingsplaats of -lijn weergegeven te zijn .

5.52 Alle producten en te gebruiken verpakkingsmaterialen dienen bij aflevering aan de verpakkingsafdeling te worden gecontroleerd op hoeveelheid, identiteit en overeenstemming met de verpakkingsvoorschriften.

5.53 Af te vullen containers dienen schoon zijn voordat zij worden afgevuld. Er dient aandacht te worden besteed aan het vermijden en verwijderen van alle verontreinigingen zoals glasfragmenten en metaaldeeltjes.

5.54 Gewoonlijk dient het afvullen en sluiten zo snel als mogelijk te worden gevolgd door etikettering. Indien dit niet het geval is, dan dienen gepaste procedures te worden toegepast om ervoor te zorgen dat er geen verwisselingen of onjuiste etikettering kan plaatsvinden.

5.55 De correcte uitvoering van alle bedrukkingshandelingen (bijv. codenummers, vervaldata) die afzonderlijk of tijdens het verpakken dienen te worden gedaan, dienen te worden gecontroleerd en geprotocolleerd. Er dient aandacht te worden besteed aan het bedrukken met de hand, dat op regelmatige tijdstippen opnieuw dient te worden gecontroleerd.

5.56 Er dient bijzondere aandacht te worden geboden bij het gebruik van gesneden etiketten en bij het buiten de verpakkingslijn bedrukken van extra teksten. Om verwisselingen helpen te voorkomen verdienen etiketten op rol de voorkeur boven gesneden etiketten.

5.57 Er dienen controles te worden uitgevoerd om na te gaan of alle elektronische codelezers, etikettentellers of soortgelijke apparaten correct functioneren.

5.58 Op verpakkingsmaterialen gedrukte informatie en informatie in reliëf dient duidelijk te zijn en bestand te zijn tegen vervagen of uitwissen.

5.59 Lijn-controle van het product tijdens het verpakken dient ten minste de volgende controles te omvatten:

- i. het algemene uiterlijk van de verpakkingen;
- ii. de volledigheid van de verpakkingen;
- iii. of de juiste producten en verpakkingsmaterialen gebruikt zijn;
- iv. of de eventuele aan te brengen teksten juist zijn;
- v. de correcte werking van de aan de lijn opgestelde controleapparatuur.

Uit de verpakkingslijn genomen monsters dienen niet te worden teruggeplaatst.

5.60 Producten die betrokken zijn geweest bij een ongewone gebeurtenis dienen alleen opnieuw in het proces te worden geïntroduceerd na een speciale inspectie, onderzoek en goedkeuring door bevoegd personeel. Van deze handeling dient een gedetailleerd protocol te worden opgemaakt.

5.61 Elke significant of ongebruikelijk verschil, waargenomen tijdens reconciliatie van de hoeveelheid bulkproduct en bedrukte verpakkingsmaterialen en het aantal geproduceerde eenheden, dient te worden onderzocht en vóór de vrijgave afdoende te worden verantwoord.

5.62 Na het gereedkomen van een verpakkingshandeling dienen eventueel ongebruikte, met het lotnummer bedrukte verpakkingsmaterialen te worden vernietigd en de vernietiging dient te worden geprotocolleerd. Er dient een schriftelijk vastgelegde procedure te worden gevolgd indien niet-gecodeerde bedrukte materialen terug naar de voorraad gaan.

Eindproducten

5.63 Eindproducten dienen tot de uiteindelijke vrijgave in quarantaine te worden gehouden onder door de fabrikant vastgestelde omstandigheden.

5.64 De beoordeling van de eindproducten en documentatie die noodzakelijk is vóór de vrijgave van product voor verkoop wordt beschreven in hoofdstuk 6 (Kwaliteitscontrole).

5.65 Na de vrijgave dienen eindproducten als voor aflevering gereede voorraad onder door de fabrikant vastgestelde omstandigheden te worden opgeslagen.

Afgekeurde, opgewerkte en geretourneerde materialen

5.66 Afgekeurde materialen en producten dienen duidelijk als zodanig gemarkeerd te zijn en afzonderlijk opgeslagen te worden in beperkt toegankelijke ruimten. Zij dienen hetzij te worden teruggestuurd naar de leveranciers of, voor zover van toepassing, te worden opgewerkt of vernietigd. Welke actie er ook wordt ondernomen, deze dient te worden goedgekeurd en geprotocolleerd door bevoegd personeel.

5.67 Het opwerken van afgekeurde producten dient uitzonderlijk te zijn. Dit is alleen

toegestaan als de kwaliteit van het eindproduct niet wordt aangetast, als er wordt voldaan aan de specificaties en als dit wordt gedaan in overeenstemming met een vastgestelde en goedgekeurde procedure na beoordeling van de risico's dat dit met zich meebrengt. Van de opwerking dient een protocol opgesteld te worden.

- 5.68** Terugwinning van eerdere loten, volledig of gedeeltelijk, die voldoen aan de vereiste kwaliteit door deze te verwerken in een lot van hetzelfde product tijdens een bepaalde fabricagefase dient van tevoren te worden goedgekeurd. Deze terugwinning dient te worden uitgevoerd volgens een vastgelegde procedure, na beoordeling van de risico's die dit met zich meebrengt, waaronder inbegrepen de mogelijke invloed op de houdbaarheidsduur. De terugwinning dient te worden geprotocolleerd.
- 5.69** De noodzaak van aanvullend onderzoek van een eindproduct dat is opgewerkt of waarin herwonnen product is verwerkt, dient door de afdeling kwaliteitscontrole te worden beoordeeld.
- 5.70** Uit de markt geretourneerde producten die niet voortdurend onder toezicht van de fabrikant hebben gestaan, dienen te worden vernietigd, tenzij de kwaliteit ervan zonder twijfel bevredigend is. Zij kunnen slechts in aanmerking voor herverkoop, heretikettering of terugwonen worden in een volgend lot nadat ze kritisch zijn beoordeeld door de afdeling kwaliteitscontrole in overeenstemming met een schriftelijke procedure. De aard van het product, de eventueel vereiste bijzondere opslagomstandigheden, de toestand en voorgeschiedenis ervan, en de tijd die is verstreken sinds het werd uitgegeven, dienen in deze evaluatie allemaal in aanmerking te worden genomen. Als er enige twijfel ontstaat over de kwaliteit van het product, dient het niet als geschikt te worden beschouwd voor heruitgave of hergebruik, hoewel eenvoudige chemische opwerking voor het terugwinnen van een werkzaam bestanddeel mogelijk is. Elke getroffen maatregel dient op gepaste wijze te worden geprotocolleerd.

Product-schaarste omwille van fabricagebelemmeringen

- 5.71** De fabrikant dient verslag uit te brengen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen over elke belemmering bij de fabricagehandelingen die zou kunnen leiden tot een abnormale beperking van de bevoorrading. Dit dient tijdig te gebeuren om de melding van de bevoorradingsbeperking door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan de bevoegde instanties, in overeenstemming met zijn wettelijke verplichtingen⁴, te faciliteren.

⁴ De artikelen 23 bis en 81 van Richtlijn 2001/83/EG