

Phụ lục IV
NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC
CỦA LIÊN MINH CHÂU ÂU

(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025
của Bộ trưởng Bộ Y tế)

PHẦN I THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN.....	
Chương I QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG.....	
Chương II NHÂN SỰ.....	
Chương III NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ.....	
Chương IV HỒ SƠ TÀI LIỆU.....	
Chương V SẢN XUẤT.....	
Chương VI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....	
Chương VII SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG.....	
Chương VIII KHIẾU NẠI, KHIẾM KHUYẾT VỀ CHẤT LƯỢNG VÀ THU HỒI SẢN PHẨM.....	
Chương IX TỰ THANH TRA.....	
PHẦN II. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC – CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT.....	

PHẦN I

THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC - CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN

Quy định chung

Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ các rào cản thương mại đối với dược phẩm, thúc đẩy sự thống nhất trong quyết định cấp phép và đảm bảo duy trì tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng cao trong phát triển, sản xuất và quản lý dược phẩm, Hướng dẫn Thực hành tốt sản xuất dược phẩm và các Phụ chương sau đây đã được thông qua.

Tiêu chuẩn đặt ra ở đây áp dụng cho các loại thuốc và sản phẩm tương tự để sử dụng cho con người. Các biện pháp quản lý của cơ quan y tế quốc gia phải hướng tới việc áp dụng các tiêu chuẩn này trong thực tế, bất kỳ một quy định mới hoặc sửa đổi nào của quốc gia về thực hành tốt sản xuất, tối thiểu phải đáp ứng mức tiêu chuẩn này. Các nhà sản xuất cũng có thể áp dụng những tiêu chuẩn này để làm cơ sở cho việc xây dựng các quy định phù hợp với yêu cầu cụ thể của mình.

Phải nhận thức rằng, ngoài các phương pháp được mô tả trong Hướng dẫn này, còn có những phương pháp khác có thể chấp nhận có khả năng đạt được các nguyên tắc của Hướng dẫn. Hướng dẫn này không nhằm áp đặt bất kỳ hạn chế nào với sự phát triển khái niệm mới hoặc công nghệ mới đã được thẩm định và cung cấp một mức độ Đảm bảo Chất lượng tối thiểu tương đương với các phương pháp nêu trong Hướng dẫn.

Hướng dẫn bao gồm các nguyên tắc GMP đối với sản xuất dược phẩm. Các phụ chương cung cấp chi tiết về các lĩnh vực hoạt động cụ thể. Đối với một số quy trình sản xuất, sẽ áp dụng đồng thời các phụ chương khác nhau (ví dụ phụ chương về chế phẩm vô trùng và phụ chương về các thuốc phóng xạ và/hoặc chế phẩm sinh học). Danh mục thuật ngữ sử dụng trong Hướng dẫn được kết hợp sau các phụ chương.

Chương I

QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Chủ sở hữu Giấy phép sản xuất phải đảm bảo sản xuất được phẩm phù hợp với mục đích sử dụng của chúng, tuân theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành hoặc Giấy phép thử lâm sàng, tùy theo trường hợp, và không đặt bệnh nhân trước nguy cơ do không đủ an toàn, chất lượng hoặc hiệu quả. Việc đạt được mục tiêu chất lượng này là trách nhiệm của ban quản lý cấp cao và đòi hỏi sự tham gia và cam kết của nhân viên trong nhiều bộ phận khác nhau ở tất cả các cấp trong công ty, của các nhà cung cấp và các nhà phân phối. Để đạt được mục tiêu chất lượng một cách đáng tin cậy phải có một Hệ thống chất lượng được phẩm được thiết kế toàn diện và thực thi chuẩn xác, kết hợp với Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng. Các hoạt động của Hệ thống chất lượng phải được ghi lại đầy đủ và hiệu quả của hệ thống cũng phải được theo dõi. Phải có nguồn lực tương xứng với đội ngũ nhân viên có năng lực, nhà xưởng, thiết bị và phương tiện đầy đủ và phù hợp cho tất cả các bộ phận của Hệ thống chất lượng được phẩm. Ngoài ra, chủ sở hữu giấy phép sản xuất và người được ủy quyền còn có các trách nhiệm pháp lý khác.

Các khái niệm cơ bản về Quản lý chất lượng, Thực hành tốt sản xuất và Quản lý rủi ro chất lượng có liên quan với nhau. Chúng được mô tả ở đây nhằm nhấn mạnh các mối quan hệ giữa chúng và tầm quan trọng cơ bản của chúng đối với sản xuất và kiểm tra được phẩm.

Hệ thống chất lượng được phẩm

1.1. Quản lý chất lượng là một khái niệm có phạm vi rộng, bao trùm tất cả các vấn đề, có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt đến chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch có tổ chức được thực hiện với mục đích đảm bảo được phẩm có chất lượng yêu cầu, đáp ứng mục đích sử dụng. Do đó, Quản lý chất lượng bao hàm Thực hành tốt sản xuất và các yếu tố khác ngoài phạm vi của Hướng dẫn này.

1.2. GMP áp dụng cho các giai đoạn vòng đời từ giai đoạn sản xuất sản phẩm được phẩm dùng trong nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi ngưng sản phẩm. Tuy nhiên Hệ thống chất lượng được phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển được phẩm của vòng đời sản phẩm như mô tả trong ICH Q10, khi không bắt buộc, cần tạo điều kiện cho sự đổi mới và cải tiến liên tục và tăng cường mối liên hệ giữa phát triển được phẩm và các hoạt động sản xuất. ICH Q10 có thể được sử dụng để bổ sung cho các nội dung trong chương này.

1.3. Quy mô và sự phức tạp của các hoạt động của công ty phải được đưa vào xem xét khi xây dựng một Hệ thống chất lượng được phẩm mới hoặc sửa đổi Hệ thống đã có. Thiết kế của hệ thống phải kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro thích hợp bao gồm việc sử dụng các công cụ thích hợp. Mặc dù một số khía cạnh của hệ thống có thể là áp dụng rộng rãi trong toàn bộ công ty và một số khía cạnh khác thì lại là áp dụng trong một cơ sở, nhưng hiệu quả của hệ thống thường được chứng minh ở mức độ cơ sở.

1.4. Hệ thống chất lượng được phẩm phù hợp đối với sản xuất được phẩm phải đảm bảo:

(a) Việc thực hiện một sản phẩm đạt được bằng cách thiết kế được Một sản phẩm được thực hiện bằng cách thiết kế, kế hoạch hóa, thực hiện, duy trì và liên tục cải tiến một hệ thống cho phép một sự cung cấp nhất quán sản phẩm với các thuộc tính chất lượng thích hợp;

(b) Kiến thức về sản phẩm và quy trình được quản lý trong tất cả các giai đoạn của vòng đời;

(c) Sản phẩm được phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức đã tính đến yêu cầu của Thực hành tốt sản xuất;

(d) Các hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng được quy định rõ ràng và áp dụng nguyên tắc Thực hành tốt sản xuất;

(đ) Trách nhiệm quản lý được quy định rõ ràng;

(e) Các thoả thuận được thực hiện cho việc sản xuất, cung cấp và sử dụng đúng nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, lựa chọn và giám sát các nhà cung cấp và để xác minh rằng mỗi đợt giao hàng đều từ chuỗi cung ứng đã được chấp thuận;

(g) Các quy trình phải có sẵn/được áp dụng để đảm bảo quản lý các hoạt động thuê khoán.

(h) Thiết lập và duy trì trạng thái kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng hệ thống giám sát và kiểm soát có hiệu quả đối với hiệu suất quá trình và chất lượng sản phẩm.

(i) Kết quả giám sát sản phẩm và quy trình phải được tính đến trong xuất xưởng lô, trong việc điều tra sai lệch, và, nhằm mục đích hành động phòng ngừa để tránh những sai lệch có thể xảy ra trong tương lai.

(k) Thực hiện tất cả các kiểm soát cần thiết đối với sản phẩm trung gian, bất kỳ kiểm soát trong quá trình (IPC) và thẩm định.

(l) Cải tiến liên tục được tạo điều kiện thông qua việc thực hiện cải tiến chất lượng phù hợp với trình độ hiện tại của quy trình và sự hiểu biết đối với sản phẩm.

(m) Áp dụng các thỏa thuận cho việc đánh giá tiềm năng kế hoạch thay đổi và phê duyệt chúng trước khi thực hiện, có tính đến thông báo và phê duyệt của Cơ quan quản lý khi có yêu cầu;

(n) Sau khi thực hiện bất kỳ thay đổi nào, tiến hành đánh giá để xác nhận các mục tiêu chất lượng đã đạt được và không có ảnh hưởng xấu phát sinh đến chất lượng sản phẩm;

(o) Khi điều tra sai lệch, nghi ngờ sản phẩm lỗi và các vấn đề khác, phía có phân tích gốc rễ ở mức độ thích hợp. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng. Trong các trường hợp không xác định được nguyên nhân thực sự của vấn đề, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó. Trường hợp nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân, phải chứng minh là đã đảm bảo các quá trình, thủ tục hoặc lỗi / vấn đề phụ thuộc hệ thống đã không bị bỏ qua, nếu có. Hành động khắc phục phù hợp và / hoặc hành động phòng ngừa (CAPA) phải được xác định và thực hiện để trả lời cuộc điều tra. Hiệu quả của các hành động như vậy phải được theo dõi và đánh giá, phù hợp với các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng.

(p) Các sản phẩm dược phẩm không được bán hoặc cung cấp trước khi một Người được Ủy quyền chứng nhận rằng mỗi lô sản xuất đã được sản xuất và kiểm soát theo các yêu cầu của Giấy phép lưu hành và bất kỳ quy định khác liên quan đến sản xuất, kiểm soát và xuất xưởng các sản phẩm thuốc;

(q) Phải có thỏa thuận thỏa đáng để đảm bảo, càng nhiều càng tốt, rằng các sản phẩm dược được lưu giữ, phân phối và xử lý sau đó để đảm bảo chất lượng được duy trì trong suốt thời hạn sử dụng;

(u) Có một quy trình kiểm tra tự kiểm tra và / hoặc thanh tra chất lượng, thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính áp dụng Hệ thống chất lượng được phẩm.

1.5. Quản lý cấp cao có trách nhiệm cuối cùng để đảm bảo một hệ thống chất lượng được phẩm hiệu quả được xây dựng, có nguồn lực đầy đủ và vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được xác định, truyền đạt và thực hiện trong toàn tổ chức. Sự lãnh đạo của Quản lý cấp cao và sự tham gia tích cực vào Hệ thống chất lượng được phẩm là rất cần thiết. Lãnh đạo này phải đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết của nhân viên các cấp và các địa điểm trong tổ chức với Hệ thống chất lượng được phẩm.

1.6. Phải có sự rà soát quản lý định kỳ với sự tham gia của Quản lý cấp cao về hoạt động của Hệ thống chất lượng được phẩm để xác định cơ hội để cải tiến liên tục các sản phẩm, quy trình và hệ thống.

1.7. Phải xây dựng và lập hồ sơ về Hệ thống chất lượng dược phẩm. Phải thiết lập Sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương trong đó mô tả về hệ thống quản lý chất lượng bao gồm cả các trách nhiệm quản lý.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

1.8. Thực hành tốt sản xuất là một bộ phận của Quản lý chất lượng, đảm bảo dược phẩm được sản xuất và kiểm soát một cách nhất quán theo các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng và phù hợp theo yêu cầu của Giấy phép lưu hành, Giấy phép thử lâm sàng hoặc tiêu chuẩn sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các yêu cầu cơ bản của GMP là:

(i) Tất cả các quy trình sản xuất được xác định rõ ràng, được đánh giá một cách hệ thống theo kinh nghiệm và chứng minh là có khả năng sản xuất một cách nhất quán dược phẩm đạt yêu cầu chất lượng và phù hợp với tiêu chuẩn;

(ii) Các công đoạn trọng yếu của quá trình sản xuất và những thay đổi đáng kể đối với quy trình phải được thẩm định;

(iii) Phải cung cấp tất cả các phương tiện cần thiết cho GMP, bao gồm:

- a. nhân viên có trình độ chuyên môn và được đào tạo thích hợp;
- b. có đủ nhà xưởng và không gian;
- c. thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- d. nguyên liệu, bao bì và nhãn chính xác;
- e. các quy trình và hướng dẫn được phê duyệt;
- f. bảo quản và vận chuyển phù hợp.

(iv) Các quy trình và hướng dẫn được viết dưới dạng hướng dẫn với ngôn ngữ rõ ràng, không mơ hồ, có thể áp dụng cụ thể đối với các cơ sở;

(v) Nhân viên thao tác được huấn luyện để thực hiện đúng quy trình;

(vi) Các ghi chép được thực hiện trong quá trình sản xuất, bằng tay và/hoặc thiết bị ghi chép chứng minh rằng trong thực tế tất cả các công đoạn quy định của quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện, số lượng và chất lượng sản phẩm là như dự kiến.

(vii) Mọi sự sai lệch đáng kể đều được ghi chép đầy đủ; điều tra với mục đích xác định nguyên nhân gốc rễ và áp dụng hành động sửa chữa/khắc phục.

(viii) Hồ sơ sản xuất bao gồm cả phân phối cho phép truy xuất nguồn gốc lịch sử đầy đủ của một lô phải được lưu giữ theo mẫu, dễ hiểu và dễ tiếp cận;

(ix) Việc phân phối (bán buôn) sản phẩm phải hạn chế mọi nguy cơ với chất lượng sản phẩm và tính đến sự phù hợp với Thực hành tốt phân phối thuốc (GDP).

(x) Có một hệ thống để thu hồi bất cứ lô sản phẩm nào, đã bán ra hoặc cung cấp;

(xi) Mọi khiếu nại về sản phẩm lưu hành trên thị trường phải được kiểm tra, điều tra nguyên nhân khiếm khuyết chất lượng và thực hiện các biện pháp thích hợp đối với sản phẩm bị lỗi để phòng ngừa việc tái xảy ra.

Kiểm tra chất lượng

1.9. Kiểm tra chất lượng là một bộ phận của Thực hành tốt sản xuất, liên quan đến việc lấy mẫu, các tiêu chuẩn, thử nghiệm, tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, để đảm bảo là trên thực tế đã thực hiện các thử nghiệm cần thiết và thích hợp, và nguyên liệu không được xuất cho sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán, cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá đạt tiêu chuẩn.

Yêu cầu cơ bản của Kiểm tra chất lượng là:

(i) có đủ phương tiện, nhân viên được đào tạo và có các quy trình được phê duyệt cho việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích của GMP, khi cần;

(ii) việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm được thực hiện bởi nhân viên và bằng phương pháp được bộ phận Kiểm tra chất lượng phê duyệt;

(iii) các phương pháp thử nghiệm đã được thẩm định;

(iv). hồ sơ được thực hiện bằng tay và/hoặc thiết bị ghi chép, chứng minh là tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và thử nghiệm thực tế đã được thực hiện. Mọi sai lệch đều được ghi chép và điều tra đầy đủ;

(v) thành phẩm chứa hoạt chất đúng thành phần định tính và định lượng theo giấy phép lưu hành, đạt độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì thích hợp và được dán nhãn chính xác;

(vi) các ghi chép về kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên vật liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm được đánh giá chính thức dựa theo tiêu chuẩn. Việc đánh giá sản phẩm bao gồm xem xét và đánh giá tài liệu sản xuất liên quan và đánh giá các sai lệch với quy định của quy trình;

(vii) không một lô sản phẩm nào được xuất bán hoặc cung cấp trước khi người được ủy quyền chứng nhận là lô sản phẩm đó phù hợp với các yêu cầu của giấy phép liên quan;

(viii). Lưu đầy đủ mẫu đối chiếu của sản phẩm và nguyên liệu ban đầu để cho phép kiểm tra sau này, nếu cần, và sản phẩm được lưu trong bao bì cuối trừ khi các bao gói đặc biệt lớn.

Đánh giá chất lượng sản phẩm

1.10. Phải tiến hành định kỳ hoặc xoay vòng đánh giá chất lượng tất cả các được phẩm được cấp phép, kể cả các sản phẩm chỉ để xuất khẩu, với mục đích xác định sự ổn định của quy trình hiện tại, sự phù hợp của tiêu chuẩn hiện hành đối với nguyên liệu ban đầu và thành phẩm, để làm rõ mọi xu hướng và để xác định các cải tiến đối với quy trình và sản phẩm. Những đánh giá này thường được tiến hành và ghi chép lại hàng năm, có xem xét đến những đánh giá trước đây, và phải bao gồm tối thiểu là:

(i) Đánh giá các nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói được dùng cho sản phẩm, đặc biệt nguyên vật liệu từ các nguồn mới và việc kiểm soát truy xuất nguồn gốc chuỗi cung ứng hoạt chất.

(ii) Đánh giá các kiểm soát trong quá trình trọng yếu và kết quả thành phẩm.

(iii) Rà soát tất cả các lô không đạt tiêu chuẩn quy định và các hành động điều tra về các lô này.

(iv) Đánh giá tất cả các sai lệch đáng kể hoặc không phù hợp, các điều tra liên quan và hiệu quả đạt được của các biện pháp khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện.

(v) Đánh giá tất cả các thay đổi được thực hiện đối với quy trình hoặc phương pháp phân tích.

(vi) Đánh giá về sự khác biệt của Giấy phép Lưu hành với hồ sơ đã nộp / được chấp nhận / bị từ chối, kể cả hồ sơ cho nước thứ ba (chỉ xuất khẩu).

(vii) Đánh giá kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định và các xu hướng bất lợi.

(viii) Đánh giá tất cả các lần trả lại hàng, các khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng và các điều tra được thực hiện tại thời điểm đó.

(ix) Đánh giá đầy đủ các biện pháp khắc phục đối với thiết bị hoặc quá trình sản xuất khác trước đó.

(x) Đánh giá các cam kết hậu mại đối với giấy phép lưu hành mới và những thay đổi đối với giấy phép lưu hành.

(xi) Đánh giá tình trạng các thiết bị và phụ trợ liên quan, ví dụ: HVAC, nước, khí nén, v.v...

(xii) Đánh giá về các thỏa thuận hợp đồng được xác định ở Chương 7 để đảm bảo chúng được cập nhật.

1.11. Nhà sản xuất và chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đánh giá kết quả của việc đánh giá này và xác định là liệu có cần thực hiện các biện pháp khắc phục hay phòng ngừa hoặc tái thẩm định không. Lý do về những biện pháp khắc

phục như vậy phải được ghi chép. Biện pháp khắc phục và phòng ngừa đã chấp nhận phải được hoàn thành một cách kịp thời và hiệu quả. Phải có quy trình quản lý đối với hoạt động quản lý đang diễn ra và đánh giá các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này được kiểm chứng trong quá trình tự thanh tra. Việc đánh giá chất lượng có thể gộp theo loại sản phẩm, ví dụ: dạng bào chế rắn, dạng bào chế lỏng hoặc sản phẩm vô trùng, v.v... nếu hợp lý về mặt khoa học.

Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất thì phải có một thỏa thuận kỹ thuật giữa các bên trong đó xác định trách nhiệm tương ứng của mỗi bên trong việc đánh giá chất lượng.

Quản lý rủi ro chất lượng

1.12. Quản lý rủi ro chất lượng là một quá trình có tính hệ thống nhằm đánh giá, kiểm soát, thông tin và xem xét các nguy cơ đối với chất lượng được phẩm. Quản lý rủi ro chất lượng có thể được áp dụng cả với tiền cứu lẫn hồi cứu.

1.13. Nguyên tắc của quản lý rủi ro chất lượng là:

- Việc đánh giá rủi ro đối với chất lượng được dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm với quy trình và trên hết là để bảo vệ người bệnh.
- Mức độ triển khai, cách thức và hồ sơ tài liệu của quá trình quản lý rủi ro chất lượng phải tương xứng với mức độ rủi ro.

Ví dụ về các quy trình và ứng dụng quản lý rủi ro chất lượng có thể tìm đọc trong ICH 9.

Chương II

NHÂN SỰ

Nguyên tắc

Việc sản xuất chuẩn xác một sản phẩm thuốc phải dựa vào yếu tố con người. Vì lý do này, phải có đủ nhân viên có đủ trình độ chuyên môn để thực hiện tất cả các nhiệm vụ thuộc trách nhiệm của nhà sản xuất. Trách nhiệm cá nhân phải được hiểu rõ bởi từng nhân viên và phải được ghi vào hồ sơ. Tất cả nhân viên phải nhận thức được các nguyên tắc của Thực hành tốt sản xuất ảnh hưởng đến họ và phải được đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục, kể cả các hướng dẫn vệ sinh, phù hợp với nhu cầu của họ.

Quy định chung

2.1. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm thực tế cần thiết. Ban lãnh đạo phải xác định và cung cấp đầy đủ và thích hợp nguồn lực (nhân lực, tài chính, vật liệu, trang thiết bị và máy móc) để triển khai áp dụng và duy trì hệ thống quản lý chất lượng và để cải tiến một cách liên tục hiệu quả của hệ thống. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá mức có thể dẫn đến rủi ro về chất lượng.

2.2. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức mà trong sơ đồ đó, mối liên hệ giữa người phụ trách sản xuất, kiểm tra chất lượng và nếu thích hợp, phụ trách đơn vị đảm bảo chất lượng được nêu tại điểm 2.5 và vị trí/vai trò của người hoặc các người chịu trách nhiệm chuyên môn được chỉ rõ ràng trong phân cấp quản lý.

2.3. Những người có trách nhiệm phải có nhiệm vụ cụ thể được ghi trong bản mô tả công việc và có đủ thẩm quyền để thực thi trách nhiệm của mình. Nhiệm vụ của họ có thể được ủy quyền cho người cấp phó đáp ứng trình độ chuyên môn. Không nên có những kẻ hở hoặc chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng Thực hành tốt sản xuất.

2.4. Ban lãnh đạo có trách nhiệm tối thượng để đảm bảo rằng một hệ thống quản lý chất lượng có hiệu quả phải có sẵn tại chỗ để hoàn thành mục đích chất lượng, và vai trò, trách nhiệm và quyền hạn được xác định, thông báo và triển khai áp dụng trong toàn bộ tổ chức. Ban lãnh đạo phải thiết lập chính sách chất lượng mô tả mục tiêu và phương hướng tổng thể của công ty liên quan đến chất lượng và phải đảm bảo tính phù hợp và hiệu quả liên tục của hệ thống quản lý chất lượng và đảm bảo đáp ứng GMP thông qua việc tham gia vào việc rà soát hệ thống quản lý.

Nhân viên chủ chốt

2.5. Ban lãnh đạo phải chỉ định các nhân lực quản lý chủ chốt bao gồm Trưởng bộ phận sản xuất, Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng, hoặc ít nhất một người chịu trách nhiệm chuyên môn (Qualified Person) phải được chỉ định để thực hiện các chức trách này. Thông thường, các vị trí chủ chốt do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Trưởng bộ phận sản xuất và Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể cần ủy quyền một số chức năng được liệt kê trong mục 2.7, 2.8 và 2.9. Thêm vào đó, tùy thuộc vào mức độ lớn và cơ cấu tổ chức của công ty, cũng có thể bổ nhiệm riêng rẽ người phụ trách đảm bảo chất lượng hoặc người phụ trách đơn vị chất lượng. Trong trường hợp như vậy, thì một số chức trách được mô tả tại các mục 2.7, 2.8 và 2.9 được chia sẻ với phụ trách bộ phận kiểm tra chất lượng và phụ trách bộ phận sản xuất và ban lãnh đạo phải cân trọng đảm bảo rằng vai trò, chức trách và quyền hạn này được xác định rõ ràng.

2.6. Nhiệm vụ của Người được ủy quyền có thể được tóm tắt như sau:

a) đối với các sản phẩm được phẩm được sản xuất trong Liên minh châu Âu, Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô đã được sản xuất và kiểm tra theo luật pháp đang có hiệu lực Nước thành viên đó và phù hợp với các yêu cầu của Giấy phép lưu hành;

(b) đối với các sản phẩm được phẩm đến từ các nước thứ ba, kể cả sản phẩm đã được sản xuất tại Liên minh Châu Âu, Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô sản xuất đã được một quốc gia thành viên thực hiện phân tích định tính đầy đủ, phân tích định lượng của ít nhất là tất cả các chất hoạt tính và tất cả các xét nghiệm hoặc kiểm tra khác cần thiết để đảm bảo chất lượng sản phẩm thuốc phù hợp với yêu cầu của Giấy phép lưu hành. Người được ủy quyền phải chứng nhận trong hồ sơ đăng ký hoặc tài liệu tương đương là đã thực hiện kiểm soát chất lượng mỗi lô sản xuất đáp ứng hồ sơ đăng ký trước khi xuất xưởng

Trách nhiệm của Người được ủy quyền có thể được ủy thác, nhưng chỉ cho những Người được ủy quyền khác

2.7. Trưởng bộ phận sản xuất nhìn chung có những trách nhiệm sau:

i. Đảm bảo sản phẩm được sản xuất và bảo quản theo đúng hồ sơ phù hợp để đạt được chất lượng yêu cầu;

ii. Phê duyệt các hướng dẫn liên quan đến thao tác sản xuất và đảm bảo các thao tác này được thực hiện một cách nghiêm ngặt;

iii. Đảm bảo hồ sơ sản xuất được người có thẩm quyền đánh giá và ký trước khi chúng được gửi tới bộ phận Kiểm tra chất lượng;

iv. Kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở và thiết bị thuộc bộ phận mình;

v. Đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

vi. Đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục cho nhân viên theo quy định của đơn vị và điều chỉnh tùy theo nhu cầu.

2.8. Trưởng bộ phận Kiểm tra chất lượng nhìn chung có những trách nhiệm sau:

i. duyệt chấp thuận hoặc từ chối nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, nếu thấy phù hợp;

ii. đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đã được thực hiện và các tài liệu liên quan được đánh giá;

iii. phê duyệt các tiêu chuẩn, hướng dẫn lấy mẫu, phương pháp thử và các quy trình kiểm tra chất lượng khác;

iv. phê duyệt và theo dõi các nhân viên phân tích hợp đồng;

v. kiểm tra việc bảo dưỡng cơ sở, thiết bị thuộc bộ phận mình;

vi. đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

vii. đảm bảo việc đào tạo ban đầu và đào tạo liên tục theo quy định cho nhân viên của đơn vị và điều chỉnh tùy theo nhu cầu.

Các nhiệm vụ khác của bộ phận Kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 6.

2.9. Trưởng bộ phận Sản xuất và Trưởng bộ phận Kiểm tra chất lượng có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện liên quan đến chất lượng. Tùy theo quy chế quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

- phê duyệt các văn bản quy trình và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;
- theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;
- vệ sinh nhà máy;
- thẩm định quy trình;
- đào tạo;
- phê chuẩn và giám sát các nhà cung cấp nguyên vật liệu;
- phê chuẩn và giám sát các nhà sản xuất hợp đồng;
- quy định và giám sát các điều kiện bảo quản nguyên liệu và sản phẩm;
- lưu trữ hồ sơ;
- giám sát việc tuân thủ các quy định của GMP;
- kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.
- Tham gia vào việc đánh giá quản lý hiệu suất của quá trình, chất lượng sản phẩm và của hệ thống quản lý chất lượng và ủng hộ việc cải tiến liên tục.

➤ Đảm bảo tồn tại một quy trình liên lạc kịp thời và hiệu quả để đưa các vấn đề chất lượng đến các cấp quản lý thích hợp.

Đào tạo

2.10. Nhà sản xuất phải tổ chức đào tạo cho tất cả nhân viên có nhiệm vụ trong khu vực sản xuất hoặc phòng kiểm nghiệm (kể cả nhân viên kỹ thuật, bảo dưỡng và làm vệ sinh), và những nhân viên khác mà hoạt động của họ có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

2.11. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản lý thuyết và thực hành về Thực hành Tốt Sản xuất, nhân viên mới tuyển dụng phải được đào tạo thích hợp với nhiệm vụ được giao. Phải đào tạo liên tục, và định kỳ đánh giá kết quả thực tế. Phải có chương trình đào tạo, được trưởng bộ phận Sản xuất hoặc trưởng bộ phận Kiểm tra Chất lượng phê chuẩn, khi phù hợp. Hồ sơ đào tạo phải được lưu giữ.

2.12. Nhân viên làm việc trong các khu vực có nguy cơ bị tạp nhiễm, ví dụ, khu vực sạch hoặc những khu vực xử lý nguyên liệu có hoạt tính cao, độc, lây nhiễm hoặc nguyên liệu gây mẫn cảm, phải được đào tạo chuyên sâu.

2.13. Khách hoặc nhân viên chưa qua đào tạo, tốt nhất là, không nên cho vào các khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này thì họ phải được thông báo trước, đặc biệt về vệ sinh cá nhân và mang trang phục bảo hộ quy định. Phải giám sát họ chặt chẽ.

2.14. Khái niệm Đảm bảo chất lượng và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao hiểu biết và thực hiện phải được thảo luận đầy đủ trong các khóa đào tạo.

Vệ sinh cá nhân

2.15. Phải thiết lập và điều chỉnh các chương trình vệ sinh chi tiết tùy theo yêu cầu khác nhau trong nhà máy. Chương trình phải bao gồm các quy trình liên quan đến sức khỏe, thực hành vệ sinh và trang phục của nhân viên. Tất cả những người có nhiệm vụ làm việc trong khu vực sản xuất và kiểm nghiệm phải hiểu và tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình này. Chương trình vệ sinh phải được ban quản lý khuyến khích và được thảo luận rộng rãi trong các khóa đào tạo.

2.16. Tất cả nhân viên phải được kiểm tra sức khỏe khi tuyển dụng. Điều này thuộc trách nhiệm của nhà sản xuất, xuất phát từ nhận thức rằng hướng dẫn đảm bảo điều kiện sức khỏe có thể liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sau lần kiểm tra sức khỏe ban đầu, phải thực hiện khám sức khỏe khi cần thiết.

2.17. Phải thực hiện các biện pháp để đảm bảo một cách khả thi rằng không có người nào bị bệnh nhiễm trùng hoặc có vết thương hở trên cơ thể được tham gia trong sản xuất dược phẩm.

2.18. Mọi nhân viên khi vào khu vực sản xuất phải mặc quần áo bảo hộ phù hợp với các thao tác thực hiện.

2.19. Phải cấm ăn, uống, nhai, hút thuốc, hoặc giữ thực phẩm, thức uống, thuốc hút hoặc thuốc chữa bệnh cá nhân trong khu vực sản xuất và bảo quản. Nói chung, phải cấm mọi hành động không hợp vệ sinh trong khu vực sản xuất hoặc các khu vực khác mà có thể ảnh hưởng bất lợi đến sản phẩm.

2.20. Nhân viên vận hành phải tránh tiếp xúc bằng tay với sản phẩm hở cũng như bất kỳ bộ phận nào của thiết bị có tiếp xúc với sản phẩm.

2.21. Nhân viên phải được hướng dẫn sử dụng các phương tiện rửa tay.

2.22. Yêu cầu cụ thể đối với sản xuất các nhóm sản phẩm đặc biệt được đề cập trong Hướng dẫn Bổ sung, ví dụ chế phẩm vô trùng.

Tư vấn

2.23. Các chuyên gia tư vấn phải có trình độ học vấn, đào tạo và kinh nghiệm đầy đủ, hoặc sự kết hợp của các yêu cầu trên, để tư vấn cho chủ đề mà họ được yêu cầu.

Phải lưu giữ hồ sơ ghi rõ tên, địa chỉ, trình độ, và loại hình dịch vụ do các chuyên gia tư vấn cung cấp.

Chương III

NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc

Nhà xưởng và thiết bị phải được định vị, thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các hoạt động sẽ được thực hiện. Việc thiết kế và bố trí phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và cho phép bảo dưỡng và làm vệ sinh hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung là bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào đến chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

3.1. Nhà xưởng phải được đặt trong một môi trường, mà khi xem xét cùng với các biện pháp bảo vệ nhà máy, giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

3.2. Nhà xưởng phải được bảo dưỡng cẩn thận, bảo đảm hoạt động sửa chữa và bảo dưỡng không gây nguy hại đến chất lượng sản phẩm. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và khử trùng, nếu cần, theo quy trình chi tiết bằng văn bản.

3.3. Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió phải phù hợp và sao cho chúng không có ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới được phẩm trong quá trình sản xuất và bảo quản, hoặc tới sự vận hành chính xác của thiết bị.

3.4. Nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị để có thể bảo vệ tối đa khỏi sự xâm nhập của côn trùng hoặc các động vật khác.

3.5. Phải có các biện pháp để ngăn người không có thẩm quyền ra vào. Không được sử dụng các khu vực sản xuất, bảo quản hoặc kiểm tra chất lượng như là lối đi cho những người không làm việc trong đó.

Khu vực sản xuất

3.6. Phải phòng tránh việc nhiễm chéo đối với tất cả các sản phẩm bởi thiết kế phù hợp và vận hành phù hợp đối với trang thiết bị sản xuất. Các biện pháp phòng tránh nhiễm chéo phải tương xứng với nguy cơ. Các nguyên tắc Quản lý nguy cơ chất lượng phải được sử dụng để đánh giá và kiểm soát nguy cơ.

Phụ thuộc vào mức độ của nguy cơ, cần thiết phải dành riêng nhà xưởng và thiết bị cho hoạt động sản xuất và/hoặc đóng gói để kiểm soát nguy cơ gây ra bởi một số sản phẩm thuốc.

Phải có các trang thiết bị dành riêng cho hoạt động sản xuất khi sản phẩm thuốc có các nguy cơ vì các lý do:

i. Nguy cơ không thể được kiểm soát đầy đủ bởi các biện pháp vận hành và/hoặc biện pháp kỹ thuật;

ii. Các dữ liệu khoa học từ các đánh giá về độc tố học không hỗ trợ cho nguy cơ có thể kiểm soát được (ví dụ như khả năng dị ứng từ các sản phẩm có tính nhạy cảm cao như kháng sinh betalactam) hoặc

iii. Giới hạn cần liên quan, kết quả từ đánh giá độc tố học, không thể được xác định bởi phương pháp phân tích đã được thẩm định.

Các hướng dẫn bổ sung được nêu tại Chương 5 và các phụ lục liên quan.

3.7. Tốt nhất, nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất thực hiện trong những khu vực nối tiếp nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các thao tác và mức độ sạch cần thiết.

3.8. Phải có đủ không gian làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để cho phép bố trí thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, nhằm hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các dược phẩm khác nhau hoặc các thành phần của chúng, tránh nhiễm chéo và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai các công đoạn sản xuất hay kiểm soát.

3.9. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu và bao bì sơ cấp, sản phẩm trung gian hoặc bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong nhà xưởng (tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nổi hờ, không được sinh ra các tiểu phân và cho phép làm vệ sinh và khử trùng một cách dễ dàng và hiệu quả, nếu cần.

3.10. Các ống dẫn, máng đèn, các vị trí thông gió và các hệ thống khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, phải tiếp cận từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu có thể.

3.11. Các đường thoát nước phải đủ lớn, và có các bể nước (gully trap). Phải tránh các rãnh thoát nước hở nếu có thể, nhưng nếu cần thiết phải có thì rãnh phải nông để dễ làm vệ sinh và khử trùng.

3.12. Khu vực sản xuất phải được thông gió hiệu quả, có các thiết bị kiểm soát không khí (bao gồm nhiệt độ và, nếu cần, độ ẩm và lọc) phù hợp với sản phẩm đang được sản xuất, với các hoạt động thực hiện và với môi trường bên ngoài.

3.13. Việc cân nguyên liệu ban đầu thường được thực hiện trong một phòng cân riêng được thiết kế cho mục đích này.

3.14. Trường hợp phát sinh bụi (ví dụ, trong khi lấy mẫu, cân, trộn và thao tác chế biến, đóng gói sản phẩm khô), phải có các quy định đặc biệt để tránh nhiễm chéo và dễ dàng làm vệ sinh.

3.15. Nhà xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt nhằm tránh lẫn lộn và nhiễm chéo.

3.16. Khu vực sản xuất phải đủ sáng, đặc biệt ở những nơi thực hiện việc kiểm tra bằng mắt thường trong quá trình sản xuất.

3.17. Kiểm soát trong quá trình có thể được thực hiện trong khu vực sản xuất với điều kiện là chúng không gây nguy cơ cho sản xuất.

Khu vực bảo quản

3.18. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm khác nhau: nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm được phép xuất, loại bỏ, trả lại hoặc sản phẩm thu hồi.

3.19. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo và duy trì trong giới hạn nhiệt độ chấp nhận được. Trường hợp yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ, nhiệt độ, độ ẩm) thì các điều kiện này phải được đáp ứng, kiểm tra và theo dõi.

3.20. Khu vực nhận và xuất hàng phải bố trí riêng biệt và bảo vệ được nguyên vật liệu và sản phẩm tránh tác động của thời tiết. Khu vực tiếp nhận phải được thiết kế và trang bị cho phép làm sạch các thùng nguyên liệu, trước khi bảo quản, nếu cần.

3.21. Trường hợp biệt trữ được đảm bảo bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, thì những khu vực này phải có biển báo rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Bất cứ một phương thức nào khác thay thế biệt trữ vật lý đều phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

3.22. Thường phải có khu vực riêng để lấy mẫu nguyên liệu ban đầu. Nếu lấy mẫu ở trong khu vực bảo quản, phải tiến hành sao cho có thể tránh được tạp nhiễm hoặc nhiễm chéo.

3.23. Phải có khu vực riêng biệt để bảo quản các nguyên liệu hoặc sản phẩm bị loại, thu hồi hoặc trả về.

3.24. Nguyên liệu hoặc sản phẩm có hoạt tính cao phải được bảo quản trong các khu vực an toàn và được bảo vệ.

3.25. Vật liệu bao gói in sẵn được coi là quan trọng đối với sự phù hợp của được phẩm, phải đặc biệt chú ý bảo quản an toàn và chắc chắn các vật liệu này.

Khu vực kiểm tra chất lượng

3.26. Thông thường, khu vực Kiểm nghiệm phải tách biệt với khu vực sản xuất. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các phòng kiểm nghiệm sinh học, vi sinh vật và đồng vị phóng xạ, các phòng này cũng phải cách biệt nhau.

3.27. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành trong đó. Phải có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo. Phải có đủ diện tích thích hợp để bảo quản mẫu và hồ sơ.

3.28. Có thể cần thiết bố trí phòng riêng để bảo vệ các dụng cụ có độ nhạy khỏi rung động, nhiễu điện từ, âm, v.v.

3.29. Phải có các yêu cầu đặc biệt đối với phòng kiểm nghiệm xử lý các chất đặc biệt, như các mẫu sinh học hoặc chất phóng xạ.

Các khu phụ

3.30. Các phòng vệ sinh và phòng nghỉ giải lao phải tách biệt với các khu vực khác.

3.31. Các phòng thay trang phục, tắm rửa và vệ sinh phải dễ tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất hoặc khu vực bảo quản.

3.32. Xưởng bảo trì phải tách biệt với các khu vực sản xuất. Trường hợp phụ tùng và dụng cụ được giữ trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khóa dành riêng cho mục đích này.

3.33. Nhà nuôi động vật phải cách ly tốt khỏi các khu vực khác, với lối ra vào riêng (lối vào cho động vật) và thiết bị xử lý không khí riêng.

Trang thiết bị

3.34. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế, bố trí và bảo trì phù hợp với mục đích dự định của chúng.

3.35. Các thao tác sửa chữa và bảo dưỡng không được gây ra bất kỳ nguy hại nào đến chất lượng sản phẩm.

3.36. Thiết bị sản xuất phải được thiết kế sao cho có thể làm vệ sinh dễ dàng và triệt để. Thiết bị phải được làm sạch theo các quy trình chi tiết bằng văn bản và chỉ được bảo quản trong điều kiện sạch và khô.

3.37. Thiết bị rửa và làm vệ sinh phải được lựa chọn và sử dụng hợp lý để không là nguồn tạp nhiễm.

3.38. Thiết bị phải được lắp đặt sao cho ngăn ngừa được mọi nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm.

3.39. Thiết bị sản xuất phải không gây nguy hại cho sản phẩm. Các bộ phận của thiết bị sản xuất tiếp xúc với sản phẩm phải không phản ứng, đưa thêm hoặc hấp thụ sản phẩm tới mức có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và do đó dẫn đến các nguy hại.

3.40. Phải có cân và thiết bị đo lường có khoảng và độ chính xác phù hợp cho hoạt động sản xuất và kiểm tra chất lượng.

3.41. Thiết bị đo lường, cân, thiết bị ghi và kiểm tra phải được hiệu chuẩn và kiểm tra định kỳ bằng các phương pháp thích hợp. Phải duy trì việc ghi chép đầy đủ các thử nghiệm.

3.42. Các đường ống cố định phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ nội dung bên trong và hướng dòng chảy, nếu thích hợp.

3.43. Các đường ống nước cất, khử ion hóa và, nếu cần, các đường ống nước khác phải được làm vệ sinh theo các quy trình bằng văn bản trong đó trình bày chi tiết giới hạn hành động đối với nhiễm vi sinh vật và các biện pháp sẽ được thực hiện.

3.44. Trang thiết bị hư hỏng phải đưa ra khỏi khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng, nếu có thể, hoặc ít nhất phải được dán nhãn rõ ràng là đã hỏng.

Chương IV

HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc

Hồ sơ tài liệu tốt là một bộ phận cấu thành thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và là giải pháp để quản lý việc tuân thủ các nguyên tắc, yêu cầu của GMP. Phải xác định đầy đủ các loại hồ sơ tài liệu và phương tiện ghi khác nhau được sử dụng trong Hệ thống Quản lý Chất lượng của nhà sản xuất. Hồ sơ tài liệu có thể tồn tại dưới các hình thức khác nhau, bao gồm dạng giấy, phương tiện điện tử hoặc hình ảnh. Mục đích chính của hồ sơ tài liệu là phải thiết lập, kiểm soát, theo dõi và ghi lại tất cả các hoạt động có ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến tất cả các khía cạnh chất lượng của dược phẩm. Bên cạnh việc cung cấp đầy đủ ghi chép về các quá trình và đánh giá nhận xét, Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm các hướng dẫn đủ tường tận để tạo thuận lợi cho sự hiểu biết thống nhất về các quy định, qua đó có thể chứng minh việc áp dụng liên tục các quy định.

Có hai loại hồ sơ tài liệu chủ yếu được sử dụng để quản lý và ghi chép việc tuân thủ GMP: hướng dẫn (lời hướng dẫn, các yêu cầu) và hồ sơ / báo cáo. Phải áp dụng phù hợp thực hành tốt hồ sơ tài liệu đối với từng loại hồ sơ tài liệu.

Phải thực hiện các kiểm soát thích hợp để đảm bảo tính chuẩn xác, tính toàn vẹn, tính rõ ràng và có sẵn của hồ sơ tài liệu. Tài liệu hướng dẫn không được có lỗi và ở dạng văn bản. Thuật ngữ “văn bản” có nghĩa là được ghi chép, hoặc tài liệu trên phương tiện mà từ đó các dữ liệu có thể được diễn tả ở hình thức đọc được của con người.

Hồ sơ tài liệu yêu cầu của GMP (theo loại)

Hồ sơ tổng thể về cơ sở sản xuất: Là văn bản mô tả các hoạt động liên quan đến GMP của nhà sản xuất.

Tài liệu hướng dẫn (các hướng dẫn, hoặc yêu cầu):

Tiêu chuẩn: Mô tả chi tiết các yêu cầu mà sản phẩm hoặc nguyên vật liệu sử dụng hay thu được trong quá trình sản xuất phải theo đúng. Tiêu chuẩn được sử dụng làm cơ sở cho việc đánh giá chất lượng.

Công thức sản xuất, Hướng dẫn chế biến, đóng gói và thử nghiệm: Cung cấp chi tiết tất cả các nguyên liệu ban đầu, thiết bị và hệ thống máy tính (nếu có) sẽ được sử dụng và quy định các hướng dẫn về quá trình chế biến, đóng gói, lấy mẫu và thử nghiệm. Phải xác định các kiểm soát trong quá trình và kỹ thuật phân tích quy trình sử dụng, cùng với các tiêu chí chấp nhận, khi thích hợp.

Quy trình: (Hay còn gọi là Quy trình thao tác chuẩn, hoặc SOPs), đưa ra các chỉ dẫn để thực hiện một số thao tác.

Đề cương: Cung cấp hướng dẫn về thực hiện và ghi chép các thao tác cần thận trọng.

Hợp đồng kỹ thuật: Là hợp đồng được nhất trí giữa bên giao và bên nhận hợp đồng đối với các hoạt động thuê ngoài.

Bản ghi chép / Báo cáo:

Các ghi chép: Cung cấp bằng chứng về các hoạt động khác nhau đã thực hiện để chứng minh việc tuân thủ hướng dẫn, ví dụ, các hoạt động, các sự cố, việc điều tra, và lịch sử của mỗi lô sản phẩm trong trường hợp sản xuất theo lô, kể cả việc phân phối chúng. Các ghi chép bao gồm cả dữ liệu thô được sử dụng để tạo ra các hồ sơ khác. Đối với hồ sơ điện tử, quy định người sử dụng phải xác định dữ liệu nào sẽ được sử dụng là dữ liệu thô. Ít nhất, tất cả dữ liệu làm cơ sở cho quyết định chất lượng phải được xác định là dữ liệu thô.

Giấy chứng nhận phân tích / Phiếu kiểm nghiệm: Cung cấp một bản tóm tắt kết quả thử nghiệm về mẫu sản phẩm hoặc nguyên liệu¹ cùng với việc đánh giá về sự phù hợp với tiêu chuẩn đã công bố.

Báo cáo: Tài liệu quản lý các dự án, kiểm tra, hoặc điều tra đặc biệt cùng với kết quả, kết luận và khuyến nghị.

Thiết lập và kiểm soát hồ sơ tài liệu

4.1. Tất cả các loại văn bản phải được xác định và đính kèm. Các quy định áp dụng tương tự với mọi hình thức của loại phương tiện ghi chép. Các hệ thống phức tạp, đòi hỏi phải được hiểu, ghi chép, thẩm định cẩn thận và kiểm soát phù hợp. Nhiều tài liệu (các hướng dẫn và/hoặc hồ sơ) có thể tồn tại ở dạng ghép, nghĩa là một số yếu tố điện tử và các yếu tố khác trên giấy. Mỗi quan hệ và các biện pháp quản lý đối với tài liệu gốc, bản sao chính thức, các ghi chép và xử lý dữ liệu phải được định rõ cho cả hệ thống ghép và hệ thống thuần nhất. Phải thực hiện việc quản lý thích hợp đối với tài liệu điện tử, chẳng hạn như các mẫu, hình thức và văn bản gốc. Phải có sự kiểm soát thích hợp để đảm bảo tính toàn vẹn của hồ sơ trong suốt quá trình lưu trữ.

4.2. Tài liệu phải được phác thảo, biên soạn, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Tài liệu phải tuân theo các phần liên quan của hồ sơ tiêu chuẩn sản phẩm, hồ sơ Giấy phép sản xuất và lưu hành, khi cần thiết. Việc sao chụp tài liệu làm việc từ văn bản gốc không được để xảy ra bất kỳ sai sót nào trong quá trình sao chụp.

¹ Hoặc chứng nhận có thể dựa toàn bộ hoặc một phần trên đánh giá dữ liệu thời gian thực (các tóm tắt và báo cáo ngoại lệ) từ kỹ thuật phân tích quá trình (PAT) lô liên quan, các thông số hoặc số liệu theo hồ sơ cấp phép lưu hành được phê duyệt.

4.3. Tài liệu có nội dung hướng dẫn phải được người có thẩm quyền phù hợp phê chuẩn, ký và ghi ngày. Tài liệu phải có nội dung rõ ràng và có thể xác định duy nhất. Phải xác định ngày có hiệu lực.

4.4. Tài liệu có nội dung hướng dẫn phải được trình bày một cách trật tự và dễ kiểm tra. Văn phong và ngôn ngữ của tài liệu phải phù hợp với mục đích sử dụng của chúng. Quy trình thao tác chuẩn, hướng dẫn và phương pháp làm việc phải bằng văn bản theo văn phong mệnh lệnh bắt buộc.

4.5. Tài liệu trong Hệ thống quản lý chất lượng phải được rà soát định kỳ và cập nhật.

4.6. Không nên viết tay tài liệu; tuy nhiên, trường hợp tài liệu đòi hỏi đưa vào các dữ liệu, thì phải có đủ khoảng trống cho việc nhập dữ liệu đó.

Thực hành tốt hồ sơ tài liệu

4.7. Việc nhập dữ liệu bằng cách viết tay phải rõ ràng, dễ đọc, không tẩy xóa được.

4.8. Hồ sơ phải được lập hoặc hoàn tất vào thời điểm mỗi hoạt động được thực hiện và sao cho tất cả các hoạt động liên quan đến sản xuất được phẩm đều có thể truy xuất.

4.9. Bất kỳ sự thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải được ký và ghi ngày; việc thay đổi phải bảo đảm có thể đọc được thông tin cũ. Khi cần, phải ghi lại cả lý do thay đổi.

Lưu trữ hồ sơ tài liệu

4.10. Phải xác định rõ hồ sơ nào liên quan đến từng hoạt động sản xuất và được lưu ở đâu. Phải thực hiện các kiểm soát an toàn để đảm bảo tính toàn vẹn của hồ sơ trong suốt thời gian lưu trữ và xác nhận, khi thích hợp.

4.11. Quy định cụ thể áp dụng đối với hồ sơ lô là phải được lưu trữ một năm sau khi lô liên quan hết hạn dùng hoặc tối thiểu là năm năm sau chứng nhận lô của Người được Ủy quyền, tùy theo thời gian nào là dài hơn. Đối với các dược phẩm nghiên cứu, hồ sơ lô phải lưu trữ tối thiểu năm năm sau khi hoàn thành hoặc chính thức ngừng thử lâm sàng lần cuối mà trong đó lô thuộc được sử dụng. Các quy định khác về lưu trữ hồ sơ tài liệu có thể được nêu trong luật liên quan với loại sản phẩm cụ thể (ví dụ, các Dược phẩm điều trị tiên tiến) và quy định áp dụng thời gian lưu trữ dài hơn đối với một số tài liệu.

4.12. Đối với các loại hồ sơ tài liệu khác, thời hạn lưu trữ sẽ tùy thuộc vào hoạt động kinh doanh mà tài liệu đó chứng minh. Hồ sơ tài liệu quan trọng, kể cả dữ liệu thô (ví dụ, tài liệu liên quan tới thẩm định hoặc độ ổn định), xác nhận thông tin trong Giấy phép Lưu hành phải được lưu trữ trong thời gian giấy phép còn hiệu lực. Có thể cân nhắc cho bỏ một tài liệu nào đó khi dữ liệu đã được thay thế bởi một tập hợp đầy đủ các dữ liệu mới (ví dụ, dữ liệu thô cung cấp báo

cáo thẩm định hoặc báo cáo độ ổn định). Phải ghi lại lý do về việc loại bỏ này và phải lưu ý đến quy định về lưu trữ hồ sơ lô; ví dụ, trong trường hợp dữ liệu thẩm định quy trình, dữ liệu thô đi kèm phải được lưu trữ trong thời hạn bằng với hồ sơ của tất cả các lô xuất xưởng đã được xác nhận trên cơ sở thực hiện thẩm định đó.

Mục sau đây đưa ra một số ví dụ về các tài liệu cần thiết. Hệ thống quản lý chất lượng phải mô tả tất cả các tài liệu cần thiết để đảm bảo chất lượng sản phẩm và sự an toàn của người bệnh.

Tiêu chuẩn

4.13. Phải có các tiêu chuẩn được phê duyệt phù hợp và ghi ngày đối với nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói và thành phẩm.

Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và vật liệu bao gói

4.14. Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói sơ cấp hoặc vật liệu bao gói in sẵn phải bao gồm hoặc tham chiếu tới, nếu thích hợp:

- a) Mô tả nguyên vật liệu, bao gồm:
 - Tên được đặt và mã tham chiếu nội bộ;
 - Tham chiếu tới chuyên luận được điền, nếu có;
 - Nhà cung cấp được phê chuẩn, và nhà sản xuất nguyên vật liệu ban đầu, nếu hợp lý;
 - Mẫu của vật liệu được in sẵn;
- b) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;
- c) Yêu cầu định tính và định lượng với giới hạn chấp nhận;
- d) Điều kiện bảo quản và các thận trọng;
- e) Thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm tra lại.

Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

4.15. Phải có tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm của các công đoạn trọng yếu hoặc sản phẩm trung gian và bán thành phẩm được mua hay gửi đi. Tiêu chuẩn sản phẩm trung gian hay bán thành phẩm phải tương tự như tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu thích hợp.

Tiêu chuẩn đối với thành phẩm

4.16. Tiêu chuẩn thành phẩm phải bao gồm hoặc tham chiếu tới:

- a) Tên sản phẩm và mã tham khảo, nếu có;
- b) Công thức;
- c) Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- d) Hướng dẫn lấy mẫu và thử nghiệm;
- e) Yêu cầu định tính và định lượng, với giới hạn chấp nhận;

- f) Điều kiện bảo quản và các thận trọng đặc biệt trong xử lý, nếu có;
- g) Tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

Phải có công thức sản xuất và Hướng dẫn chế biến bằng văn bản, được phê duyệt cho từng sản phẩm và cỡ lô sẽ sản xuất.

4.17. Công thức Sản xuất phải bao gồm:

- a) Tên sản phẩm, với mã tham chiếu liên quan đến tiêu chuẩn sản phẩm;
- b) Mô tả dạng bào chế, tác dụng của sản phẩm và cỡ lô;
- c) Danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng, với lượng của mỗi chất, mô tả; phải nêu rõ chất nào sẽ mất đi trong quá trình chế biến;
- d) Công bố sản lượng dự kiến với giới hạn chấp nhận, và sản lượng sản phẩm trung gian liên quan, nếu có.

4.18. Hướng dẫn chế biến phải bao gồm:

- a) Nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chính;
- b) Phương pháp hoặc tham chiếu phương pháp sẽ sử dụng để chuẩn bị các thiết bị quan trọng (ví dụ, làm vệ sinh, lắp đặt, hiệu chuẩn, tiệt trùng);
- c) Kiểm tra trang thiết bị và nơi làm việc không còn các sản phẩm trước đó, tài liệu hoặc nguyên vật liệu không cần thiết cho kế hoạch chế biến, và thiết bị đã sạch và phù hợp để sử dụng;
- d) Hướng dẫn chi tiết chế biến lần lượt từng bước [ví dụ, kiểm tra nguyên liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên liệu, các yếu tố quá trình quan trọng (thời gian, nhiệt độ, v.v.)];
- e) Hướng dẫn kiểm soát trong quá trình và các giới hạn;
- f) Các quy định bảo quản bán thành phẩm, nếu cần thiết; bao gồm thùng chứa, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt, nếu có;
- g) Những thận trọng đặc biệt phải tuân theo.

Hướng dẫn đóng gói

4.19. Phải có Hướng dẫn đóng gói được phê duyệt cho mỗi sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói. Các hướng dẫn này phải bao gồm, hoặc tham chiếu các nội dung sau:

- a) Tên sản phẩm; bao gồm số lô của bán thành phẩm và thành phẩm;
- b) Mô tả dạng bào chế, và hàm lượng nếu có thể;
- c) Quy cách đóng gói, biểu thị bằng số lượng, trọng lượng hoặc thể tích của sản phẩm trong bao bì cuối cùng;

d) Danh mục đầy đủ tất cả vật liệu bao gói yêu cầu, bao gồm số lượng, cỡ và loại, với mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn của từng vật liệu bao gói;

e) Nếu phù hợp, có mẫu hoặc bản sao của vật liệu bao gói in sẵn, và mẫu chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và hạn dùng của sản phẩm;

f) Phải kiểm tra để đảm bảo thiết bị và nơi sản xuất không còn những sản phẩm, tài liệu hoặc nguyên vật liệu không cần cho hoạt động đóng gói theo kế hoạch (dọn quang dây chuyền), thiết bị đã sạch và phù hợp để sử dụng.

g) Các thận trọng đặc biệt phải chú ý, kể cả kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị nhằm bảo đảm dây chuyền đã được dọn quang trước khi bắt đầu các thao tác;

h) Mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ quan trọng, và thiết bị sẽ sử dụng;

i) Chi tiết các kiểm tra trong quá trình có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn chấp nhận.

Hồ sơ chế biến lô

4.20. Phải lưu giữ Hồ sơ Chế biến Lô cho mỗi lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan của Công thức Sản xuất và Hướng dẫn Chế biến được phê duyệt hiện tại, và phải có các thông tin sau:

a) Tên và số lô của sản phẩm;

b) Ngày và thời điểm bắt đầu, ngày và thời điểm thực hiện các công đoạn trung gian quan trọng và hoàn thành sản xuất;

c) Nhận dạng (chữ ký tắt) của nhân viên thao tác thực hiện từng bước sản xuất quan trọng và, nếu phù hợp, tên của người kiểm tra các thao tác này;

d) Số lô và/hoặc số kiểm tra phân tích cũng như khối lượng cân thực tế của từng nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

e) Các thao tác chế biến hoặc sự việc liên quan, và thiết bị chính sử dụng;

f) Hồ sơ về các kiểm soát trong quá trình và chữ ký tắt của người thực hiện kiểm soát, kết quả đạt được;

g) Sản lượng thu được tại các công đoạn thích hợp khác nhau của quá trình sản xuất;

h) Ghi chú về những vấn đề đặc biệt bao gồm các chi tiết, có ký duyệt về bất kỳ sai lệch nào với Công thức Sản xuất và Hướng dẫn Chế biến;

i) Phê chuẩn của người chịu trách nhiệm về các thao tác chế biến.

Ghi chú: Trường hợp một quy trình đã thẩm định được giám sát và kiểm tra liên tục, sau đó báo cáo được tạo ra một cách tự động thì có thể được giới hạn để

báo cáo tóm tắt việc tuân thủ và các báo cáo số liệu đặc biệt / ngoài tiêu chuẩn (OOS).

Hồ sơ đóng gói lô

4.21. Phải lưu giữ Hồ sơ đóng gói lô của mỗi lô hoặc từng phần của lô đã chế biến. Hồ sơ này phải dựa trên các phần liên quan của Hướng dẫn Đóng gói.

Hồ sơ đóng gói lô phải có các thông tin sau:

- a) Tên và số lô của sản phẩm;
- b) Ngày và thời điểm thực hiện thao tác đóng gói;
- c) Nhận dạng (chữ ký tắt) của nhân viên thao tác thực hiện từng công đoạn quan trọng của quá trình và tên của người kiểm tra các thao tác đó, nếu có;
- d) Hồ sơ kiểm tra nhận dạng và việc tuân thủ với hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả của kiểm soát trong quá trình;
- e) Chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, bao gồm thiết bị và dây chuyền đóng gói sử dụng;
- f) Bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, gồm các mẫu có mã lô, hạn sử dụng và các thông tin in thêm;
- g) Ghi chú về các sự cố bất thường hoặc vấn đề đặc biệt, có ký duyệt, bao gồm chi tiết về các sai lệch so với Hướng dẫn Đóng gói;
- h) Số lượng và số tham khảo hoặc nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn đã xuất ra, được sử dụng, đã hủy hoặc trả lại kho và số lượng sản phẩm thu được để giúp cho việc đối chiếu đầy đủ. Trường hợp có các kiểm tra điện tử đảm bảo tại chỗ trong quá trình đóng gói thì có thể chứng minh việc không bao gồm các thông tin này;
- i) Phê chuẩn của người chịu trách nhiệm về thao tác đóng gói.

Quy trình và hồ sơ

Tiếp nhận

4.22. Phải có quy trình bằng văn bản và hồ sơ về việc tiếp nhận từng chuyến hàng nguyên liệu ban đầu, (bao gồm bán thành phẩm, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm), bao bì sơ cấp, thứ cấp và bao bì in sẵn.

4.23. Hồ sơ tiếp nhận phải bao gồm:

- a) Tên nguyên liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;
- b) Tên và/hoặc mã nội bộ của nguyên liệu (nếu khác với điểm a);
- c) Ngày nhận;
- d) Tên nhà cung cấp và, tên nhà sản xuất;
- e) Số lô hoặc số tham chiếu của nhà sản xuất;
- f) Tổng khối lượng và số thùng hàng đã nhận;

g) Số lô được đặt sau khi nhận;

h) Các nhận xét liên quan.

4.24. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc dán nhãn nội bộ, biệt trữ và bảo quản nguyên liệu ban đầu, vật liệu bao gói và các nguyên liệu khác, nếu phù hợp.

Lấy mẫu

4.25. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc lấy mẫu, bao gồm phương pháp và dụng cụ sử dụng, lượng mẫu lấy và các thận trọng cần chú ý để tránh gây nhiễm hoặc làm giảm chất lượng nguyên liệu.

Thử nghiệm

4.26. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc kiểm nghiệm nguyên liệu và sản phẩm tại từng công đoạn khác nhau của quá trình sản xuất, trong đó mô tả các phương pháp và thiết bị sử dụng. Phải ghi lại các phép thử đã thực hiện.

Các quy trình khác

4.27. Phải có quy trình bằng văn bản cho việc xuất hoặc từ chối nguyên liệu và sản phẩm, và đặc biệt đối với việc chứng nhận của Người được Ủy quyền cho phép bán sản phẩm. Phải có sẵn tất cả các hồ sơ cho Người được Ủy quyền. Phải có phương thức để chỉ dẫn về các theo dõi đặc biệt và những thay đổi đối với các dữ liệu quan trọng.

4.28. Phải lưu giữ hồ sơ phân phối của mỗi lô sản phẩm để tạo thuận lợi cho việc thu hồi một lô nào đó, nếu cần.

4.29. Phải có các chính sách, quy trình, đề cương, báo cáo bằng văn bản và hồ sơ liên quan về các biện pháp đã thực hiện hoặc các kết luận đạt được, cho các ví dụ sau, nếu thích hợp:

- Thẩm định và đánh giá các quy trình, thiết bị và các hệ thống;
- Lắp đặt và hiệu chuẩn máy móc thiết bị;
- Chuyển giao công nghệ;
- Bảo dưỡng, vệ sinh và khử trùng;
- Các vấn đề về nhân sự, bao gồm danh sách chữ ký, đào tạo về GMP và các chuyên đề kỹ thuật, trang phục và vệ sinh cá nhân, và kiểm tra kết quả đào tạo;
- Việc theo dõi môi trường;
- Việc kiểm soát côn trùng;
- Khiếu nại;
- Thu hồi;
- Trả lại;

- Kiểm soát thay đổi;
- Điều tra sai lệch và không phù hợp;
- Kiểm tra nội bộ về việc tuân thủ chất lượng / GMP;
- Tóm tắt các ghi chép, nếu cần (ví dụ, đánh giá chất lượng sản phẩm);
- Kiểm tra nhà cung cấp.

4.30. Phải có quy trình vận hành rõ ràng cho các hạng mục chính của thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm.

4.31. Phải lưu giữ nhật ký của các kiểm tra phân tích, thiết bị sản xuất, và các khu vực đã chế biến sản phẩm chủ yếu hoặc quan trọng. Nhật ký phải được dùng để ghi chép theo thứ tự thời gian, nếu cần, về khu vực sử dụng, thiết bị / phương pháp, hiệu chuẩn, bảo dưỡng, các hoạt động sửa chữa hoặc làm vệ sinh, bao gồm ngày tháng và danh tính người thực hiện các thao tác đó.

4.32. Phải lưu giữ bản kê tài liệu trong Hệ thống Quản lý chất lượng.

Chương V

SẢN XUẤT

Nguyên tắc

Hoạt động sản xuất phải tuân theo các quy trình được xác định rõ ràng; phải tuân thủ các nguyên tắc của Thực hành Tốt Sản xuất nhằm thu được các sản phẩm có chất lượng yêu cầu và phù hợp với giấy phép sản xuất và lưu hành.

Quy định chung

5.1. Sản xuất phải được thực hiện và giám sát bởi người có thẩm quyền.

5.2. Tất cả các thao tác xử lý nguyên liệu và thành phẩm, chẳng hạn như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói và phân phối phải được thực hiện theo đúng quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại, khi cần.

5.3. Phải kiểm tra tất cả nguyên liệu đầu vào để đảm bảo lô hàng được giao phù hợp với đơn đặt hàng. Các thùng hàng phải được làm sạch khi cần và dán nhãn với dữ liệu quy định.

5.4. Những thùng hàng bị hư hại hoặc bất kỳ vấn đề nào khác có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng của nguyên liệu phải được điều tra, ghi chép và báo cáo với Bộ phận Kiểm tra Chất lượng.

5.5. Nguyên liệu ban đầu và thành phẩm phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc sản xuất bằng biện pháp vật lý hoặc biện pháp hành chính, cho đến khi chúng được xuất để sử dụng hoặc phân phối.

5.6. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm mua về phải được xử lý lúc nhận như xử lý nguyên liệu ban đầu.

5.7. Tất cả nguyên liệu và sản phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định và theo một trật tự cho phép phân biệt được các lô và quay vòng hàng tồn kho.

5.8. Phải thực hiện kiểm tra sản lượng và đối chiếu về số lượng, khi cần, để đảm bảo không có sự sai lệch ngoài giới hạn cho phép.

5.9. Thao tác trên các sản phẩm khác nhau không được tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng phòng trừ khi không có nguy cơ lẫn lộn hoặc nhiễm chéo.

5.10. Ở mọi công đoạn của quá trình chế biến, phải bảo vệ nguyên liệu và sản phẩm tránh bị nhiễm vi sinh vật và tạp nhiễm khác.

5.11. Khi làm việc với nguyên liệu hoặc sản phẩm khô, phải đặc biệt thận trọng tránh tạo ra và phát tán bụi. Phải đặc biệt chú ý điều này khi xử lý các nguyên liệu gây mẫn cảm hoặc hoạt tính cao.

5.12. Trong suốt thời gian chế biến, tất cả nguyên liệu, thùng chứa bán thành phẩm, các thiết bị chính và, nếu phù hợp, các phòng sử dụng phải được dán nhãn hoặc nếu không, phải có dấu hiệu để nhận biết sản phẩm hoặc nguyên liệu đang được chế biến, hàm lượng (nếu thích hợp) và số lô. Nếu được, nên nêu cả công đoạn sản xuất.

5.13. Nhãn dán lên thùng chứa, thiết bị hoặc nhà xưởng phải rõ ràng, không mập mờ và theo mẫu thống nhất của công ty. Thông thường, bên cạnh cách diễn đạt trên nhãn, sẽ rất hữu ích nếu sử dụng màu sắc để chỉ tình trạng (ví dụ, đang biệt trữ, được chấp nhận, bị loại, sạch, v.v.).

5.14. Phải tiến hành kiểm tra để đảm bảo ống dẫn và các bộ phận khác của thiết bị sử dụng để chuyển sản phẩm từ khu vực này sang khu vực khác được tiếp nối đúng cách.

5.15. Phải hết sức tránh bất kỳ sai lệch nào so với hướng dẫn hoặc quy trình. Nếu một sai lệch xảy ra, phải được người có thẩm quyền phê chuẩn bằng văn bản, với sự tham gia của Bộ phận Kiểm tra Chất lượng, khi thích hợp.

5.16. Phải hạn chế việc ra vào xưởng sản xuất, chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

5.17. Thông thường, phải tránh việc sản xuất những sản phẩm không phải là thuốc trong khu vực và trên các thiết bị được dành cho sản xuất dược phẩm, nhưng nếu hợp lý, có thể được phép áp dụng nếu có các biện pháp ngăn ngừa lây nhiễm chéo với sản phẩm được phẩm được mô tả dưới đây và trong Chương 3. Việc sản xuất và / hoặc lưu giữ các chất độc kỹ thuật, như thuốc trừ sâu (trừ trường hợp chúng được sử dụng cho sản xuất thuốc) và thuốc diệt cỏ, không được phép sử dụng trong các khu vực sử dụng để sản xuất và / hoặc lưu giữ các sản phẩm thuốc.

5.18. Phải tránh gây nhiễm cho nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm bởi một nguyên liệu hoặc sản phẩm khác. Nguy cơ nhiễm chéo ngẫu nhiên xảy ra bắt nguồn từ việc thiếu kiểm soát sự phát tán bụi, khí, hơi, bụi nước, hoặc sinh vật từ nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trong quá trình sản xuất, từ dư chất trên thiết bị và từ trang phục của người thao tác. Mức độ nghiêm trọng của nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào loại chất gây nhiễm và sản phẩm bị nhiễm. Trong số các chất gây nhiễm, nguy hiểm nhất là các nguyên liệu gây mẫn cảm cao, các chế phẩm sinh học có chứa sinh vật sống, một số nội tiết tố, chất độc tế bào và các chất có hoạt tính cao khác. Các sản phẩm bị nhiễm quan trọng nhất là sản

phẩm dùng đường tiêm, và sản phẩm dùng kéo dài. Tuy nhiên, việc gây nhiễm của tất cả các sản phẩm tạo ra nguy cơ cho sự an toàn của bệnh nhân phụ thuộc vào bản chất và mức độ nhiễm.

5.19 Chống nhiễm chéo nên được ngăn chặn bằng việc thiết kế nhà xưởng và trang thiết bị như được mô tả trong Chương 3. Điều này cần được hỗ trợ bằng việc chú ý đến thiết kế quá trình và thực hiện bất kỳ biện pháp kỹ thuật hoặc tổ chức có liên quan nào, bao gồm quá trình làm sạch có hiệu quả và có khả năng tái tạo để kiểm soát nguy cơ nhiễm chéo.

5.20 Một quá trình quản lý rủi ro chất lượng, bao gồm đánh giá tiềm năng và độc tính, nên được sử dụng để đánh giá và kiểm soát rủi ro lây nhiễm chéo hiện diện bởi các sản phẩm được sản xuất. Các yếu tố bao gồm; thiết kế và sử dụng thiết bị / cơ sở, đường đi của nhân sự và vật liệu, kiểm soát vi sinh vật, đặc tính hóa lý của hoạt chất, đặc tính của quá trình, quá trình làm sạch và khả năng phân tích liên quan đến các giới hạn liên quan được xác định từ việc đánh giá sản phẩm cũng cần được tính đến. Kết quả của quá trình Quản lý Rủi ro Chất lượng sẽ là cơ sở để xác định sự cần thiết và phạm vi mà các cơ sở và thiết bị cần được dành riêng cho một sản phẩm hoặc 1 dòng sản phẩm. Điều này có thể bao gồm 1 bộ phận của sản phẩm cụ thể hoặc sự cống hiến của toàn bộ cơ sở sản xuất. Có thể chấp nhận để hạn chế các hoạt động sản xuất trong một khu vực tách biệt trong một cơ sở đa sản phẩm, nếu hợp lý.

5.21 Kết quả của quy trình Quản lý rủi ro Chất lượng nên là cơ sở cho xác định mức độ các biện pháp kỹ thuật và tổ chức cần thiết để kiểm soát rủi ro cho nhiễm chéo. Những điều này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, các vấn đề sau:

Các biện pháp kỹ thuật

- i. Cơ sở sản xuất chuyên dụng (cơ sở và trang thiết bị);
- ii. Khu sản xuất khép kín có thiết bị chế biến riêng và hệ thống sưởi ẩm, thông gió và điều hòa không khí (HVAC) riêng biệt. Cũng có thể cô lập một số tiện ích nhất định khỏi các tiện ích khác được sử dụng ở các khu vực khác;
- iii. Thiết kế quy trình sản xuất, nhà xưởng và thiết bị để giảm thiểu cơ hội lây nhiễm chéo trong quá trình chế biến, bảo dưỡng và làm sạch;
- iv. Sử dụng "hệ thống khép kín" để chế biến và chuyển giao vật liệu / sản phẩm giữa những trang thiết bị;
- v. Sử dụng các hệ thống rào cản vật lý làm biện pháp ngăn chặn; bao gồm cả Isolator.
- vi. Loại bỏ bụi một cách có kiểm soát tại vị trí gần nguồn gây ô nhiễm; ví dụ: thông qua việc lọc chiết xuất tại chỗ (localised extraction);

vii. Sử dụng dành riêng thiết bị, dành riêng các bộ phận tiếp xúc với sản phẩm hoặc dành riêng một số bộ phận được lựa chọn, khó vệ sinh (VD: lọc), dành riêng dụng cụ bảo dưỡng;

viii. Sử dụng các công nghệ dùng một lần;

ix. Sử dụng thiết bị được thiết kế để dễ làm sạch;

x. Sử dụng chột gió và chênh lệch áp suất thích hợp để hạn chế nguy cơ nhiễm bụi khí trong một khu vực cụ thể;

xi. Giảm thiểu nguy cơ nhiễm do tái tuần hoàn hoặc tái nhập không khí chưa được xử lý hoặc không được xử lý đầy đủ;

xii. Sử dụng các hệ thống làm sạch tự động đã được thẩm định hiệu quả;

xiii. Đối với các khu vực rửa thông thường, tách thiết bị giặt, sấy khô với khu vực lưu trữ.

Các biện pháp tổ chức

i. Dành riêng toàn bộ cơ sở sản xuất hoặc 1 khu vực tự sản xuất cho sản xuất chiến dịch cơ bản (dành riêng bằng cách tách rời theo thời gian) theo sau là một quá trình làm sạch đã được thẩm định hiệu quả;

ii. Giữ quần áo bảo hộ cụ thể trong các khu vực đang xử lý những sản phẩm có nguy cơ nhiễm chéo cao;

iii. Kiểm tra lại việc làm sạch sau mỗi chiến dịch sản phẩm phải được coi là một công cụ phát hiện để hỗ trợ hiệu quả của cách tiếp cận Quản lý Rủi ro Chất lượng đối với các sản phẩm có nguy cơ cao hơn;

iv. Tùy thuộc vào nguy cơ nhiễm, việc kiểm tra việc làm sạch các bề mặt không tiếp xúc với sản phẩm và giám sát không khí trong khu vực sản xuất và / hoặc các khu vực liền kề để chứng minh hiệu quả các biện pháp kiểm soát chống ô nhiễm bụi khí hoặc ô nhiễm bằng vận chuyển cơ học;

v. Các biện pháp cụ thể để xử lý chất thải, nước rửa có chứa chất ô nhiễm và quần áo bảo hộ bẩn;

vi. Ghi lại sự cố tràn đổ, sự kiện ngẫu nhiên hoặc các sai lệch so với quy trình;

vii. Thiết kế quy trình vệ sinh nhà xưởng và trang thiết bị để bản thân quá trình làm vệ sinh không gây ra nguy cơ nhiễm chéo;

viii. Thiết kế hồ sơ chi tiết cho quá trình làm sạch để đảm bảo hoàn thành việc làm sạch theo các thủ tục được chấp thuận và sử dụng các nhãn trạng thái vệ sinh trên thiết bị và khu vực sản xuất;

ix. Sử dụng các khu vực rửa chung đối với sản xuất chiến dịch;

x. Giám sát hành vi làm việc để đảm bảo hiệu quả đào tạo và sự tuân thủ với các kiểm soát thủ tục có liên quan.

5.22. Phải định kỳ kiểm tra các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo quy trình đã thiết lập.

Thẩm định

5.23. Các nghiên cứu thẩm định sẽ gia tăng việc Thực hành Tốt Sản xuất và phải được tiến hành theo quy trình xác định. Kết quả và kết luận phải được ghi chép.

5.24. Khi bất cứ một công thức hoặc phương pháp sản xuất mới nào của chế phẩm được chấp nhận, phải thực hiện các bước để chứng minh sự phù hợp của chúng với sản xuất thường quy. Phải chứng minh rằng, một quy trình xác định, sử dụng nguyên vật liệu và thiết bị xác định sẽ sản xuất ra một sản phẩm ổn định với chất lượng yêu cầu.

5.25. Bất kỳ thay đổi đáng kể nào đối với quy trình sản xuất, kể cả các thay đổi về thiết bị hoặc nguyên vật liệu, có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và/hoặc độ lặp lại của quy trình đều phải được thẩm định.

5.26. Phải định kỳ tái thẩm định các phương pháp và quy trình để đảm bảo chúng vẫn có khả năng đạt được các kết quả dự định.

Nguyên liệu ban đầu

5.27. Việc lựa chọn, chứng nhận, phê duyệt và duy trì, cùng với việc mua và chấp nhận các nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu phải được ghi lại trong hệ thống chất lượng được phẩm. Mức độ giám sát phải phù hợp với rủi ro của từng tài liệu, tính đến nguồn gốc, quy trình sản xuất, sự phức tạp của dây chuyền cung ứng và lần sử dụng cuối cùng mà chất liệu được đưa vào sản phẩm. Phải duy trì các bằng chứng hỗ trợ cho mỗi nhà cung cấp / phê duyệt vật liệu. Các nhân viên tham gia vào các hoạt động này phải có kiến thức cập nhật về các nhà cung cấp, chuỗi cung ứng và các rủi ro có liên quan. Khi có thể, vật liệu bắt đầu phải được mua trực tiếp từ nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu.

5.28. Tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu ban đầu được nhà sản xuất xây dựng phải được thảo luận và được sự nhất trí với nhà cung cấp. Tất cả các khía cạnh của sản xuất và kiểm tra nguyên liệu ban đầu, bao gồm các yêu cầu về xử lý, dán nhãn và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và từ chối đều nên được ghi lại trong một hợp đồng chất lượng chính thức hoặc trong tiêu chuẩn chất lượng.

5.29. Để phê duyệt và duy trì các nhà cung cấp hoạt chất và tá dược, phải có các yêu cầu sau đây:

Hoạt chất:

Việc truy xuất chuỗi cung ứng và các rủi ro liên quan, từ các hoạt chất nguyên liệu ban đầu đến sản phẩm thuốc thành phẩm phải được đánh giá và

kiểm tra định kỳ. Phải có các biện pháp phù hợp để giảm rủi ro đối với chất lượng của hoạt chất.

Hồ sơ chuỗi cung ứng và hồ sơ truy xuất nguồn gốc cho từng hoạt chất (bao gồm cả chất) phải có sẵn và được lưu giữ bởi nhà sản xuất hoặc nhà nhập khẩu của nhà sản xuất EEA.

Việc thanh tra phải được thực hiện tại các nhà sản xuất và nhà phân phối các hoạt chất để xác nhận rằng chúng phù hợp với thực tiễn sản xuất tốt có liên quan và các yêu cầu thực hành phân phối tốt. Người có giấy phép sản xuất phải tự xác minh hoặc thông qua một đơn vị thực hiện thay mặt cho mình theo hợp đồng.

Thanh tra phải có thời hạn và phạm vi thích hợp để đảm bảo đánh giá đầy đủ và rõ ràng về GMP; phải xem xét khả năng nhiễm chéo tại chỗ từ vật liệu khác. Báo cáo phải phản ánh đầy đủ những gì đã được thực hiện và nhìn thấy trong cuộc kiểm toán với bất kỳ thiếu sót được xác định rõ ràng. Mọi hành động khắc phục và phòng ngừa yêu cầu phải được thực hiện.

Các cuộc thanh tra tiếp theo phải được tiến hành theo các khoảng thời gian xác định bởi quy trình quản lý rủi ro chất lượng để đảm bảo duy trì các tiêu chuẩn và tiếp tục sử dụng chuỗi cung ứng được chấp thuận.

Tá dược

Tá dược và các nhà cung cấp tá dược phải được kiểm soát một cách hợp lý dựa trên kết quả của đánh giá rủi ro chất lượng được chính thức hoá phù hợp với “Hướng dẫn của Ủy ban Châu Âu về đánh giá rủi ro chính thức để xác định Thực hành sản xuất tốt phù hợp cho tá dược phẩm dùng cho con người sử dụng”.

5.30. Đối với mỗi lần vận chuyển vật liệu ban đầu, các kiện hàng phải được kiểm tra tính nguyên vẹn và dấu niêm phong cũng như sự tương ứng giữa phiếu giao hàng, đơn đặt hàng, và nhãn của nhà cung cấp, và thông tin đã được chấp thuận của nhà sản xuất và nhà cung cấp duy trì bởi nhà sản xuất sản phẩm thuốc. Check list của mỗi lần giao hàng phải được lưu lại.

5.31. Nếu một đợt giao nguyên liệu bao gồm nhiều lô khác nhau, mỗi lô phải được xem xét riêng để lấy mẫu, kiểm nghiệm và xuất sử dụng.

5.32. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp (xem Chương 5, mục 13). Nhãn phải có ít nhất những thông tin sau:

- tên được đặt của sản phẩm và mã tham khảo nội bộ, nếu có;
- số lô được đặt lúc tiếp nhận;
- tình trạng của nguyên liệu chứa bên trong, nếu thích hợp (ví dụ, đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, đã bị loại);

- ngày hết hạn hoặc ngày phải kiểm nghiệm lại, nếu thích hợp.

Khi sử dụng hệ thống bảo quản hoàn toàn bằng máy tính, tất cả các thông tin trên không nhất thiết ghi rõ trên nhãn.

5.33. Phải có quy trình hoặc biện pháp phù hợp để đảm bảo nhận biết được nguyên liệu chứa bên trong mỗi thùng nguyên liệu ban đầu. Phải nhận dạng được các thùng nguyên liệu đã được lấy mẫu (xem Chương 6, mục 13).

5.34. Chỉ được sử dụng các nguyên liệu ban đầu đã được bộ phận Kiểm tra chất lượng cho xuất cho sử dụng và vẫn đang trong thời hạn của kiểm nghiệm lại

5.35 Các nhà sản xuất thành phẩm chịu trách nhiệm cho mọi sự kiểm tra các nguyên liệu ban đầu (2) như được mô tả trong hồ sơ đăng ký lưu hành. Họ có thể sử dụng các kết quả thử nghiệm từng phần hoặc toàn bộ từ nhà sản xuất nguyên liệu đã được phê duyệt nhưng tối thiểu phải tiến hành kiểm tra nhận dạng của từng lô (3) theo Phụ lục 8.

5.36 Lý do cho việc thuê ngoài của những thử nghiệm này phải được chứng minh và có tài liệu và phải đáp ứng các yêu cầu sau:

i. Phải lưu ý đặc biệt đến các biện pháp kiểm soát phân phối (vận chuyển, bán buôn, lưu trữ và phân phối) để duy trì các đặc tính chất lượng của vật liệu ban đầu và để đảm bảo kết quả kiểm tra vẫn được áp dụng đối với vật liệu đã vận chuyển;

ii. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc phải tự kiểm tra định kỳ, hoặc thông qua bên thứ ba, tại trong các khoảng thời gian thích hợp dựa trên nguy cơ rủi ro tại (các) điểm thực hiện thử nghiệm (bao gồm lấy mẫu) các nguyên liệu ban đầu để đảm bảo tuân thủ với Thực hành tốt sản xuất và với các thông số kỹ thuật và phương pháp thử nghiệm được mô tả trong hồ sơ đăng ký lưu hành;

iii. Giấy chứng nhận phân tích do nhà sản xuất / nhà cung cấp nguyên liệu ban đầu cung cấp phải được ký bởi một người được chỉ định có bằng cấp thích hợp và kinh nghiệm. Chữ ký đảm bảo rằng mỗi lô đã được kiểm tra để tuân thủ với đặc tả sản phẩm đã được thống nhất trừ khi sự đảm bảo này được cung cấp riêng;

iv. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc phải có kinh nghiệm thích hợp trong việc giao dịch với nhà sản xuất nguyên liệu ban đầu (kể cả kinh nghiệm thông qua nhà cung cấp) bao gồm đánh giá các lô đã nhận trước đó và lịch sử tuân thủ trước khi giảm các thử nghiệm tự thực hiện. Bất kỳ thay đổi đáng kể trong quá trình sản xuất hoặc kiểm tra phải được xem xét;

v. Nhà sản xuất sản phẩm thuốc cũng phải thực hiện (hoặc thông qua một labo riêng đã được phê duyệt hợp đồng) một phân tích đầy đủ định kỳ với

khoảng thời gian thích hợp dựa trên rủi ro và so sánh kết quả với nhà sản xuất nguyên liệu hoặc chứng chỉ phân tích của nhà cung cấp để kiểm tra độ tin cậy của nhà cung cấp. Nếu thử nghiệm này xác định bất kỳ sự khác biệt nào thì cần tiến hành điều tra và thực hiện các biện pháp thích hợp. Ngừng việc chấp nhận giấy chứng nhận phân tích của nhà sản xuất nguyên liệu hoặc nhà cung cấp cho đến khi các biện pháp này được hoàn thành.

5.37. Chỉ những người được chỉ định mới được cấp phát nguyên liệu ban đầu, tuân theo một quy trình bằng văn bản, để đảm bảo đúng nguyên liệu, được cân hoặc đo lường chính xác vào thùng chứa sạch và được dán nhãn phù hợp.

5.38. Từng nguyên liệu cấp phát và trọng lượng hay thể tích của chúng phải được kiểm tra một cách độc lập và việc kiểm tra phải được ghi lại.

5.39. Nguyên liệu cấp phát cho mỗi lô phải được giữ cùng với nhau và được dán nhãn rõ ràng để dễ nhận biết.

Thao tác chế biến – sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

5.40. Trước khi bắt đầu thao tác chế biến, phải tiến hành các biện pháp để đảm bảo khu vực làm việc và thiết bị là sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, dư phẩm hoặc tài liệu không cần cho thao tác sắp diễn ra.

5.41. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được bảo quản trong điều kiện phù hợp.

5.42. Các quy trình quan trọng phải được thẩm định (xem “Thẩm định” trong Chương này).

5.43. Phải thực hiện và ghi lại các kiểm tra trong quá trình và kiểm soát môi trường cần thiết.

5.44. Phải ghi chép và điều tra về bất kỳ sai lệch đáng kể nào so với sản lượng dự kiến.

Vật liệu bao gói

5.45. Việc mua, quản lý và kiểm tra vật liệu bao gói sơ cấp, bao bì in sẵn phải được chú ý tương tự như đối với nguyên liệu ban đầu.

5.46. Phải đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn. Bao bì in sẵn phải được bảo quản trong các điều kiện an toàn thích hợp để có thể ngăn chặn việc tiếp cận trái phép. Nhãn cắt rời và bao bì lẻ in sẵn khác phải được bảo quản và vận chuyển trong các thùng kín riêng biệt để tránh lẫn lộn. Chỉ nhân viên có thẩm quyền mới được phép cấp phát vật liệu bao gói để sử dụng theo một quy trình bằng văn bản được phê duyệt.

5.47. Mỗi lần cấp phát hoặc mỗi lô bao bì sơ cấp hay bao bì in sẵn phải được cấp một mã số tham khảo đặc biệt hoặc ký hiệu nhận dạng riêng.

5.48. Vật liệu bao gói sơ cấp hoặc bao bì in sẵn hết hạn hoặc không còn dùng phải được hủy bỏ và việc hủy bỏ phải được ghi lại.

Thao tác đóng gói

5.49. Khi lên chương trình cho hoạt động đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc thay thế. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói gần nhau trừ khi có ngăn cách vật lý.

5.50. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải thực hiện các biện pháp để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in và các thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay các tài liệu sử dụng trước đó, nếu chúng không cần cho thao tác hiện tại. Việc dọn quang dây chuyền phải thực hiện theo đúng danh mục kiểm tra thích hợp.

5.51. Tên và số lô của sản phẩm đang xử lý trên dây chuyền phải được trưng bày tại mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

5.52. Tất cả các sản phẩm và vật liệu bao gói khi giao cho bộ phận đóng gói sử dụng phải được kiểm tra về số lượng, nhận dạng và phù hợp với Hướng dẫn đóng gói.

5.53. Bao bì đóng thuốc phải sạch trước khi đóng thuốc. Phải chú ý để tránh và loại bất kỳ tạp nhiễm nào, như mảnh thủy tinh hoặc mẫu kim loại.

5.54. Thông thường, việc dán nhãn phải tiếp ngay sau đóng gói và làm kín càng nhanh càng tốt. Nếu không thực hiện được như vậy, phải có quy trình thích hợp để đảm bảo không xảy ra lẫn lộn hoặc dán nhầm nhãn.

5.55. Phải kiểm tra và ghi lại việc thực hiện chính xác các thao tác in (ví dụ, mã số, hạn dùng) được thực hiện riêng hoặc trong quá trình đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay và cần kiểm tra lại thường xuyên.

5.56. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi việc in đè được thực hiện ở ngoài dây chuyền. Thông thường, nên sử dụng nhãn cuộn hơn là nhãn rời, giúp tránh lẫn lộn.

5.57. Phải kiểm tra để đảm bảo thiết bị đếm nhãn, thiết bị đọc mã điện tử hoặc các thiết bị tương tự hoạt động chính xác.

5.58. Những thông tin được in hoặc dập nổi trên vật liệu bao gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.

5.59. Việc kiểm soát sản phẩm trên dây chuyền trong quá trình đóng gói phải bao gồm ít nhất các kiểm tra sau:

- a) hình thức chung của bao gói;
- b) sự đóng gói có hoàn thiện không;
- c) có dùng đúng sản phẩm và vật liệu bao gói không;

d) việc in đề có chính xác không;

e) sự hoạt động chuẩn xác của thiết bị giám sát dây chuyền.

Mẫu đã lấy ra khỏi dây chuyền đóng gói không được trả lại.

5.60. Sản phẩm liên quan đến một sự cố bất thường chỉ được đưa trở lại quá trình sau khi điều tra, kiểm tra đặc biệt và sự chấp thuận của nhân viên có thẩm quyền. Phải lưu hồ sơ chi tiết về hoạt động này.

5.61. Bất kỳ sự khác biệt đáng kể hoặc bất thường nào nhận thấy trong khi đối chiếu lượng bán thành phẩm và bao bì in sẵn với số lượng đơn vị thành phẩm phải được điều tra và giải thích thỏa đáng trước khi xuất lô.

5.62. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, bao bì đã in số lô không sử dụng tới phải được hủy bỏ và việc hủy bỏ phải lưu hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về kho thì phải tuân theo một quy trình bằng văn bản.

Thành phẩm

5.63. Thành phẩm phải biệt trữ cho tới khi được phép xuất theo các điều kiện do nhà sản xuất quy định.

5.64. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết trước khi xuất sản phẩm để bán được mô tả trong Chương 6 (Kiểm tra Chất lượng).

5.65. Sau khi xuất xưởng, thành phẩm phải được bảo quản như hàng hóa sử dụng được theo những điều kiện do nhà sản xuất quy định.

Nguyên liệu bị loại, phục hồi và trả lại

5.66. Nguyên liệu và thành phẩm bị loại phải được dán nhãn rõ ràng chỉ rõ tình trạng và bảo quản riêng trong khu vực hạn chế ra vào. Chúng phải được trả lại cho nhà cung cấp hoặc tái chế hay hủy bỏ, nếu thích hợp. Bất cứ biện pháp nào được áp dụng cũng phải được người có thẩm quyền phê duyệt và được ghi chép.

5.67. Việc tái chế sản phẩm bị loại chỉ nên là trường hợp đặc biệt. Điều này chỉ được phép nếu chất lượng sản phẩm không bị ảnh hưởng, nếu các tiêu chuẩn vẫn đạt và nếu việc tái chế được thực hiện phù hợp với quy trình được xác định và phê duyệt sau khi đánh giá rủi ro liên quan. Phải lưu giữ hồ sơ của việc tái chế.

5.68. Việc phục hồi toàn bộ hay một phần của các lô trước đó đạt yêu cầu chất lượng bằng cách hợp nhất vào một lô của cùng sản phẩm ở một công đoạn sản xuất nhất định phải được phê duyệt trước. Việc phục hồi này phải được thực hiện theo đúng quy trình xác định sau khi đánh giá các rủi ro liên quan, bao gồm ảnh hưởng có thể đến tuổi thọ của sản phẩm. Việc phục hồi phải được ghi chép.

5.69. Bộ phận Kiểm tra chất lượng phải cân nhắc sự cần thiết về việc thử nghiệm bổ sung đối với thành phẩm đã được tái chế, hoặc trong đó có đưa vào sản phẩm phục hồi.

5.70. Sản phẩm bị trả về từ thị trường và ngoài tầm kiểm soát của nhà sản xuất phải hủy bỏ trừ khi chắc chắn rằng chất lượng của chúng vẫn đạt; chúng có thể được xem xét cho bán lại, dán nhãn lại hoặc phục hồi trong một lô sau đó chỉ sau khi được Bộ phận Kiểm tra Chất lượng đánh giá nghiêm ngặt theo một quy trình bằng văn bản. Phải tính đến tất cả các yếu tố trong đánh giá này như: tính chất của sản phẩm, yêu cầu các điều kiện bảo quản đặc biệt, tình trạng và lai lịch của sản phẩm và khoảng thời gian kể từ khi sản phẩm được xuất bán. Khi có bất cứ nghi ngờ nào về chất lượng sản phẩm, không được xem xét cho xuất lại hoặc sử dụng lại, cho dù việc tái chế hóa chất cơ bản để phục hồi hoạt chất chính là có thể. Bất kỳ áp dụng biện pháp nào cũng phải ghi chép thích hợp.

Sự thiếu hụt sản phẩm do những hạn chế trong sản xuất

5.71 Nhà sản xuất phải thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về bất kỳ một hạn chế trong hoạt động sản xuất có thể gây ra những hạn chế bất thường trong việc cung cấp sản phẩm. Việc thông báo này phải được thực hiện kịp thời để người giữ giấy phép lưu hành có thể báo cáo về những hạn chế trong việc cung cấp thuốc cho các cơ quan có thẩm quyền có liên quan, phù hợp với nghĩa vụ pháp lý.

Chương VI

KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra Chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm cũng như về tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, đảm bảo rằng các phép thử cần thiết và thích hợp đã được thực hiện, và nguyên liệu không được xuất sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá một cách thỏa đáng. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong phòng thí nghiệm, mà còn bao gồm tất cả các quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sự độc lập của Kiểm tra Chất lượng với Sản xuất được coi là nền tảng cho hoạt động hiệu quả của Kiểm tra Chất lượng.

Quy định chung

6.1. Mỗi chủ sở hữu giấy phép sản xuất phải có một Phòng Kiểm tra chất lượng. Phòng Kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác, và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo tất cả các kế hoạch kiểm tra chất lượng được thực hiện hiệu quả và đáng tin cậy.

6.2. Nhiệm vụ chính của Trưởng phòng Kiểm tra chất lượng được tóm tắt ở Chương 2. Phòng Kiểm tra chất lượng nói chung còn có những nhiệm vụ khác, như xây dựng, thẩm định và thực hiện tất cả các quy trình kiểm tra chất lượng, lưu giữ mẫu đối chiếu của nguyên liệu và sản phẩm, đảm bảo việc ghi nhãn bao bì nguyên liệu và sản phẩm chuẩn xác, đảm bảo việc theo dõi độ ổn định của sản phẩm, tham gia điều tra khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm, v.v.. Tất cả hoạt động này phải được thực hiện theo đúng các quy trình bằng văn bản và nếu cần, phải được ghi chép.

6.3. Việc đánh giá thành phẩm phải bao gồm tất cả các yếu tố liên quan, kể cả các điều kiện sản xuất, kết quả kiểm tra trong quá trình, xem xét hồ sơ sản xuất (kể cả đóng gói), sự phù hợp với tiêu chuẩn thành phẩm và kiểm tra bao gói hoàn chỉnh cuối cùng.

6.4. Nhân viên kiểm tra chất lượng phải tiếp cận khu vực sản xuất để lấy mẫu và điều tra, nếu cần.

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

6.5. Cơ sở và trang thiết bị của phòng Kiểm tra chất lượng phải đáp ứng các yêu cầu chung và yêu cầu cụ thể đối với lĩnh vực kiểm tra chất lượng được

nêu trong Chương 3. Không nên di chuyển thường xuyên thiết bị phòng thí nghiệm giữa các khu vực có nguy cơ cao để tránh ô nhiễm chéo ngẫu nhiên. Đặc biệt, phòng thí nghiệm vi sinh phải được bố trí để giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm chéo.

6.6. Nhân viên, cơ sở và thiết bị của phòng thí nghiệm phải phù hợp với nhiệm vụ đặt ra tùy theo tính chất và quy mô của hoạt động sản xuất. Vì những lý do đặc biệt, có thể chấp nhận sử dụng các phòng thí nghiệm bên ngoài phù hợp với các nguyên tắc chi tiết tại Chương 7, Thử nghiệm theo hợp đồng, nhưng điều này phải được thể hiện trong hồ sơ kiểm tra chất lượng.

Hồ sơ tài liệu

6.7. Hồ sơ tài liệu phòng thí nghiệm phải tuân theo các nguyên tắc nêu tại Chương 4. Một phần quan trọng của hồ sơ tài liệu này liên quan đến Kiểm tra chất lượng và các chi tiết sau đây phải có sẵn cho Phòng Kiểm tra chất lượng:

- i. các tiêu chuẩn;
- ii. Thủ tục mô tả việc lấy mẫu, kiểm tra, lưu hồ sơ (bao gồm cả kết quả làm việc (test worksheets) và / hoặc sổ ghi chép phòng thí nghiệm), ghi chép và xác minh;
- iii. Quy trình và hồ sơ của việc hiệu chuẩn / chứng nhận các công cụ và bảo trì thiết bị;
- iv. Quy trình điều tra các kết quả Ngoài xu hướng và Ngoài tiêu chuẩn (và Out Of Trend Out of Specification);
- v. Báo cáo kiểm định và / hoặc giấy chứng nhận phân tích;
- vi. Dữ liệu từ giám sát môi trường (không khí, nước và các tiện ích khác), nếu cần;
- vii. Hồ sơ xác nhận các phương pháp thử, nếu có.

6.8. Bất cứ tài liệu kiểm tra chất lượng nào liên quan đến hồ sơ lô phải được lưu giữ trong thời hạn theo nguyên tắc được đưa ra trong chương 4 về lưu giữ hồ sơ lô.

6.9. Đối với một số loại dữ liệu (ví dụ, kết quả kiểm tra phân tích, sản lượng, kiểm soát môi trường,...) phải lưu hồ sơ để cho phép đánh giá xu hướng.

6.10. Ngoài các thông tin là một phần của hồ sơ lô, các dữ liệu gốc khác như ghi chép và/hoặc sổ tay phòng thí nghiệm phải được lưu giữ và có sẵn.

Lấy mẫu

6.11. Việc lấy mẫu phải được thực hiện theo quy trình bằng văn bản được phê duyệt, trong đó mô tả:

- phương pháp lấy mẫu;

- dụng cụ sử dụng;
- lượng mẫu cần lấy;
- hướng dẫn chia nhỏ mẫu theo yêu cầu;
- loại và điều kiện bao bì đựng mẫu được sử dụng;
- nhận dạng các thùng hàng được lấy mẫu;
- thận trọng đặc biệt cần tuân thủ, đặc biệt khi lấy mẫu các nguyên liệu vô trùng hoặc nguyên liệu độc;
- điều kiện bảo quản;
- hướng dẫn vệ sinh và bảo quản dụng cụ lấy mẫu.

6.12. Mẫu đối chiếu phải là đại diện của lô nguyên liệu hoặc sản phẩm đã được lấy. Cũng có thể lấy các mẫu khác để giám sát giai đoạn đặc biệt nhất của quá trình (ví dụ, bắt đầu và kết thúc quá trình). Kế hoạch lấy mẫu được sử dụng phải được biện minh hợp lý và dựa trên cách tiếp cận quản lý rủi ro.

6.13. Bao bì đựng mẫu phải có nhãn chỉ rõ nội dung bên trong, với số lô, ngày lấy mẫu và thùng hàng được lấy mẫu. Chúng nên được quản lý theo cách để giảm thiểu nguy cơ trộn lẫn và để bảo vệ mẫu khỏi các điều kiện bảo quản bất lợi.

6.14. Hướng dẫn thêm về mẫu tham chiếu và lưu giữ được nêu trong Phụ lục 19.

Thử nghiệm

6.15. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định. Tất cả các thao tác thử nghiệm mô tả trong giấy phép lưu hành phải được thực hiện theo đúng phương pháp đã được phê chuẩn.

Phòng thí nghiệm đang sử dụng một phương pháp thử nghiệm và không thực hiện việc thẩm định ban đầu, cần kiểm tra tính phù hợp của phương pháp thử. Tất cả các hoạt động thử nghiệm được mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật phải được tiến hành theo các phương pháp đã được phê duyệt.

6.16. Kết quả của các thông số được xác định là thuộc tính chất lượng hoặc là được xác định là quan trọng cần được đánh giá và xu hướng hóa để đảm bảo chúng phù hợp với nhau. Mọi tính toán cần được kiểm tra nghiêm ngặt.

6.17. Phải ghi chép lại các phép thử đã thực hiện và hồ sơ phải bao gồm tối thiểu các dữ liệu sau:

- a) tên nguyên liệu hoặc sản phẩm và, dạng bào chế, nếu phù hợp;
- b) số lô, và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;
- c) tham chiếu quy trình thử nghiệm và tiêu chuẩn liên quan;

d) kết quả phép thử, bao gồm nhận xét và tính toán, và tham chiếu các phiếu phân tích;

e) ngày thử nghiệm;

f) chữ ký tắt của người thực hiện thử nghiệm;

g) chữ ký tắt của người xác nhận thử nghiệm và tính toán, nếu có;

h) tuyên bố rõ là cho xuất hoặc từ chối (hoặc quyết định tình trạng khác) và ngày tháng, chữ ký của người chịu trách nhiệm.

6.18. Tất cả các kiểm soát trong quá trình, kể cả kiểm soát được thực hiện bởi nhân viên sản xuất trong khu vực sản xuất, phải thực hiện theo phương pháp được phê chuẩn của Kiểm tra Chất lượng và kết quả được lưu lại.

6.19. Phải đặc biệt chú ý đối với chất lượng thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, các dung dịch, chất đối chiếu và môi trường nuôi cấy của phòng kiểm nghiệm. Chúng phải được chuẩn bị và kiểm soát theo đúng quy trình bằng văn bản. Mức độ kiểm soát phải tương xứng với việc sử dụng của chúng và với các dữ liệu về độ ổn định có sẵn.

6.20. Chất chuẩn phải được thiết lập phù hợp với mục đích sử dụng chúng. Việc đánh giá và chứng nhận chuẩn cũng phải được ghi một cách rõ ràng và được ghi hồ sơ. Khi mà các chất chuẩn chính thức từ các nguồn cung cấp chuẩn được thừa nhận chính thức, thì tốt nhất, chúng được sử dụng như là chuẩn cấp một, trừ khi được đánh giá đầy đủ (việc sử dụng chuẩn thứ cấp là được chấp nhận khi mà việc truy xuất, đối chiếu chúng với chuẩn cấp một được chứng minh và được ghi vào hồ sơ). Các chất chuẩn được điển này phải được sử dụng theo mục đích được mô tả trong chuyên luận thích hợp, trừ trường hợp có sự cho phép sử dụng của Cơ quan có thẩm quyền quốc gia.

6.21. Các thuốc thử, dung dịch thử, các tiêu chuẩn tham chiếu và môi trường nuôi cấy trong phòng thí nghiệm phải được đánh dấu ngày pha chế, và ngày mở và chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn thuốc thử và môi trường nuôi cấy phải được ghi trên nhãn, cùng với các điều kiện bảo quản cụ thể. Ngoài ra, đối với các dung dịch thể tích, ngày cuối cùng của tiêu chuẩn hóa và hệ số dòng cuối cùng phải được chỉ ra.

6.22 Khi cần thiết, ngày nhận bất kỳ chất nào được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ: thuốc thử, dung dịch và các tiêu chuẩn tham chiếu) phải được ghi trên thùng chứa. Phải tuân theo Hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp, có thể phải tiến hành kiểm tra nhận dạng và / hoặc các thử nghiệm khác của nguyên liệu thuốc thử khi nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.23 Môi trường nuôi cấy phải được chuẩn bị theo yêu cầu của nhà sản xuất môi trường trừ khi có chứng minh dựa trên cơ sở khoa học nào khác. Hoạt động của tất cả các môi trường nuôi cấy phải được kiểm tra trước khi sử dụng.

6.24 Môi trường nuôi cấy và chủng vi sinh được sử dụng phải được khử nhiễm theo một quy trình chuẩn và phải xử lý theo cách thức để ngăn ngừa nhiễm chéo và giữ lại các chất cặn. Tuổi thọ sử dụng trong phương tiện vi sinh phải được thiết lập, ghi chép và được chứng minh khoa học.

6.25. Động vật dùng để thử nghiệm các thành phần, nguyên liệu hoặc sản phẩm phải được cách ly trước khi sử dụng, nếu thích hợp. Chúng phải được nuôi dưỡng và kiểm tra để đảm bảo phù hợp với mục đích sử dụng. Động vật phải được định danh và lưu giữ hồ sơ đầy đủ, chỉ rõ lai lịch sử dụng.

Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục

6.26. Sau khi đưa ra thị trường, phải theo dõi độ ổn định của dược phẩm theo một chương trình thích hợp liên tục để cho phép phát hiện các vấn đề về độ ổn định liên quan đến công thức trong bao bì thương phẩm (ví dụ, mô tả sự thay đổi về mức độ tạp chất hoặc độ hòa tan).

6.27. Mục đích của chương trình độ ổn định liên tục là để theo dõi sản phẩm trong suốt thời hạn sử dụng của chúng và để xác định là sản phẩm vẫn duy trì, và có thể kỳ vọng vẫn trong phạm vi tiêu chuẩn theo điều kiện bảo quản được ghi trên nhãn.

6.28. Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục được áp dụng chủ yếu đối với dược phẩm trong bao bì để bán, nhưng cũng cần cân nhắc đưa bán thành phẩm vào chương trình này. Ví dụ, khi bán thành phẩm được bảo quản một thời gian dài trước khi đóng gói và/hoặc chuyên chở từ cơ sở sản xuất đến cơ sở đóng gói, phải nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng của điều kiện môi trường xung quanh đến độ ổn định của sản phẩm. Ngoài ra, phải xem xét tới các chặng trung gian mà sản phẩm đã được bảo quản và sử dụng trong một thời gian dài. Nghiên cứu độ ổn định đối với sản phẩm hoàn nguyên được thực hiện trong quá trình phát triển sản phẩm và không cần theo dõi lâu dài. Tuy nhiên, khi thích hợp, độ ổn định của sản phẩm hoàn nguyên cũng có thể phải theo dõi.

6.29. Phải có đề cương mô tả chương trình theo dõi độ ổn định liên tục theo nguyên tắc chung của Chương 4 – Hồ sơ tài liệu, và chính thức hóa dưới dạng báo cáo. Thiết bị sử dụng để theo dõi độ ổn định liên tục (trong đó có buồng theo dõi độ ổn định) phải được đánh giá và bảo trì theo nguyên tắc chung của Chương 3 - Nhà xưởng, thiết bị.

6.30. Đề cương chương trình theo dõi độ ổn định liên tục phải kéo dài đến hết hạn dùng và phải bao gồm, nhưng không giới hạn, những thông số sau:

- số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp
- các phương pháp thử vật lý, hóa học, vi sinh vật và sinh học liên quan
- tiêu chí chấp nhận
- tham chiếu tới phương pháp thử

- mô tả hệ thống nắp lọ bao bì chứa
- khoảng thời gian thử nghiệm (thời điểm)
- mô tả điều kiện bảo quản (nên sử dụng các điều kiện chuẩn hóa của ICH/VICH đối với thử nghiệm dài hạn, phù hợp với việc ghi nhãn sản phẩm)
- các thông số áp dụng khác đặc thù đối với dược phẩm.

6.31. Báo cáo chương trình theo dõi độ ổn định liên tục có thể khác với báo cáo nghiên cứu độ ổn định dài hạn ban đầu được nộp trong hồ sơ xin cấp phép lưu hành với điều kiện là được giải trình và bằng văn bản trong báo cáo (ví dụ, tần suất thử nghiệm, hoặc mỗi khi cập nhật theo khuyến cáo của ICH/IVCH).

6.32. Số lượng lô và tần suất thử nghiệm phải cung cấp lượng dữ liệu đủ để cho phép phân tích xu hướng. Trừ phi có lý do khác, phải đưa vào chương trình nghiên cứu độ ổn định tối thiểu một lô sản phẩm sản xuất mỗi năm cho mỗi hàm lượng và mỗi dạng đóng gói sơ cấp, nếu phù hợp (trừ khi không sản xuất lô nào trong năm đó). Đối với sản phẩm đang theo dõi độ ổn định liên tục yêu cầu thử nghiệm trên động vật và không có phương pháp thay thế thích hợp, có thể sử dụng các kỹ thuật đã thẩm định, tần suất thử nghiệm cần tính đến phương pháp tiếp cận lợi ích-rủi ro. Nguyên tắc thiết kế gộp vào và thiết kế ma trận có thể áp dụng trong đề cương nếu có cơ sở khoa học.

6.33. Trong một số trường hợp, phải bổ sung thêm các lô vào chương trình nghiên cứu độ ổn định liên tục. Ví dụ, nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được tiến hành sau những thay đổi hoặc sai lệch đáng kể đối với chế biến hoặc đóng gói. Các hoạt động tái chế, chế biến lại hoặc phục hồi cũng phải được xem xét đưa vào chương trình.

6.34. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải được cung cấp cho các nhân viên chủ chốt và, đặc biệt cho Người được Ủy quyền. Trường hợp nghiên cứu độ ổn định liên tục tại cơ sở khác với cơ sở sản xuất bán thành phẩm hoặc thành phẩm, phải có hợp đồng bằng văn bản giữa các bên liên quan. Kết quả nghiên cứu độ ổn định liên tục phải có tại cơ sở sản xuất để cơ quan có thẩm quyền xem xét.

6.35. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) hoặc các xu hướng không điển hình đáng kể phải được điều tra. Các kết quả ngoài tiêu chuẩn, hoặc xu hướng bất lợi đáng kể kéo dài phải được báo cáo với cơ quan có thẩm quyền liên quan. Các ảnh hưởng có thể xảy ra đối với lô lưu hành trên thị trường phải được xem xét theo Chương 8 của Hướng dẫn GMP và tham khảo ý kiến cơ quan có thẩm quyền liên quan.

6.36. Bản tóm tắt tất cả dữ liệu phát sinh, kể cả các kết luận tạm thời về chương trình, phải bằng văn bản và được lưu giữ. Bản tóm tắt này phải được xem xét định kỳ.

Chuyển giao kỹ thuật các phương pháp thử nghiệm

6.37. Trước khi chuyển phương pháp thử nghiệm, địa điểm chuyển giao phải kiểm tra xem các phương pháp thử có phù hợp với phương pháp mô tả trong Giấy phép lưu hành hay hồ sơ kỹ thuật có liên quan không. Việc thẩm định gốc của (các) phương pháp thử cần được xem xét để đảm bảo tuân thủ 8 yêu cầu ICH / VICH hiện tại. Phân tích khoảng trống (gap analysis) cần được thực hiện và lưu hồ sơ để xác định các thẩm định bổ sung cần được thực hiện, trước khi bắt đầu quá trình chuyển giao kỹ thuật.

6.38. Việc chuyển các phương pháp thử nghiệm từ một phòng thí nghiệm (phòng thí nghiệm chuyên) sang phòng thí nghiệm khác (phòng thí nghiệm nhận được) phải được mô tả trong một quy trình chi tiết.

6.39. Quy trình chuyển phải bao gồm, nhưng không giới hạn, các thông số sau:

- i. Xác định các thử nghiệm được thực hiện và các phương pháp kiểm tra có liên quan đang được chuyển giao;
- ii. Xác định các yêu cầu đào tạo bổ sung;
- iii. Xác định các tiêu chuẩn và mẫu thử nghiệm;
- iv. Xác định các điều kiện vận chuyển, lưu trữ đặc biệt của các hạng mục kiểm tra;
- v. Các tiêu chí chấp nhận phải dựa trên nghiên cứu thẩm định hiện tại về phương pháp luận và về các yêu cầu ICH / VICH.

6.40. Các sai lệch của quy trình nên được điều tra trước khi đóng quá trình chuyển giao kỹ thuật. Báo cáo chuyển giao kỹ thuật nên ghi lại kết quả so sánh của quy trình và phải xác định các khu vực phải gia hạn lại phương pháp kiểm tra, nếu có.

6.41. Nếu thích hợp, các yêu cầu cụ thể được mô tả trong các hướng dẫn khác của Châu Âu cần được giải quyết để chuyển các phương pháp thử nghiệm đặc biệt (ví dụ: phổ cận hồng ngoại).

Chương VII

SẢN XUẤT VÀ PHÂN TÍCH THEO HỢP ĐỒNG

Nguyên tắc

Việc sản xuất và phân tích theo hợp đồng phải được xác định, thống nhất và kiểm soát một cách phù hợp để tránh những hiểu lầm có thể dẫn đến một sản phẩm hay công việc không đạt yêu cầu chất lượng. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng, trong đó xác lập rõ ràng trách nhiệm của mỗi bên. Hệ thống quản lý chất lượng của Bên Hợp đồng phải nêu rõ cách thức người được ủy quyền thực hiện đầy đủ trách nhiệm khi xuất mỗi lô sản phẩm để bán.

Ghi chú:

Chương này đề cập đến trách nhiệm của nhà sản xuất trước Cơ quan có Thẩm quyền của các Cơ quan EU về cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Trong bất kỳ phương diện nào, cũng không ảnh hưởng đến trách nhiệm pháp lý riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng với người sử dụng.

Quy định chung

7.1. Phải có hợp đồng bằng văn bản đề cập đến việc sản xuất và/hoặc phân tích được thỏa thuận trong hợp đồng và các thỏa thuận kỹ thuật liên quan đến hợp đồng.

7.2. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích theo hợp đồng, bao gồm các thay đổi được dự kiến về kỹ thuật hoặc các thỏa thuận khác phải phù hợp với giấy phép lưu hành của sản phẩm liên quan.

7.3. Trường hợp người giữ giấy phép lưu hành và nhà sản xuất không giống nhau thì phải có sự sắp xếp phù hợp, có tính đến các nguyên tắc được mô tả trong chương này.

Bên hợp đồng

7.4 Hệ thống chất lượng được phẩm của Người cung cấp hợp đồng phải bao gồm việc kiểm soát và xem xét các hoạt động thuê ngoài. Bên hợp đồng chịu trách nhiệm cuối cùng để đảm bảo các quy trình được thực hiện để đảm bảo kiểm soát các hoạt động thuê ngoài. Các quy trình này nên kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng.

7.5. Trước khi bắt đầu các hoạt động thuê ngoài, Bên hợp đồng chịu trách nhiệm đánh giá tính hợp pháp, phù hợp và thẩm quyền của Bên nhận thầu để thực hiện thành công các hoạt động thuê ngoài. Bên giao thầu cũng có trách nhiệm đảm bảo bằng hợp đồng rằng các nguyên tắc và hướng dẫn của GMP như được giải thích trong Hướng dẫn này được tuân thủ.

7.6. Bên Hợp đồng phải cung cấp cho Bên nhận Hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để thực hiện các hoạt động đã ký một cách chuẩn xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định pháp lý liên quan khác. Bên Hợp đồng phải đảm bảo là Bên nhận Hợp đồng đã nhận thức đầy đủ về các vấn đề liên quan đến sản phẩm hoặc công việc có thể sẽ gây hại cho nhà xưởng, thiết bị, nhân viên, các nguyên liệu hoặc sản phẩm khác của họ.

7.7. Bên hợp đồng nên theo dõi và đánh giá hoạt động của Bên nhận thầu và xác định và thực hiện bất kỳ cải tiến cần thiết nào.

7.8. Bên hợp đồng nên có trách nhiệm xem xét và đánh giá hồ sơ và kết quả liên quan đến các hoạt động thuê ngoài. Họ cũng phải tự đảm bảo, hoặc dựa trên xác nhận của Người được ủy quyền của Bên nhận hợp đồng, rằng tất cả các sản phẩm và tài liệu do Người nhận hợp đồng giao cho họ đã được xử lý theo GMP và Giấy phép lưu hành.

Bên nhận hợp đồng

7.9. Bên nhận Hợp đồng phải có đủ cơ sở và thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm, cũng như nhân viên có đủ để thực hiện thỏa đáng công việc do Bên hợp đồng đặt ra.

7.10. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo tất cả sản phẩm hoặc nguyên liệu và kiến thức được giao cho họ là phù hợp với mục đích dự kiến.

7.11. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba bất kỳ công việc nào được giao cho mình trong hợp đồng mà thỏa thuận đó không được đánh giá và chấp thuận trước của Bên hợp đồng. Các thỏa thuận giữa Bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo thông tin và kiến thức, bao gồm cả đánh giá sự phù hợp của Bên thứ Ba, được soạn thảo theo cách thức giống như giữa Bên hợp đồng và Bên nhận hợp đồng ban đầu.

7.12. Bên nhận hợp đồng không được có những thay đổi trái phép, ngoài các điều khoản của hợp đồng, có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của các hoạt động thuê ngoài đối với Người cung cấp hợp đồng.

7.13. Bên nhận thầu phải hiểu rằng hoạt động thuê ngoài, bao gồm cả hợp đồng phân tích, có thể phải được kiểm tra bởi các cơ quan có thẩm quyền.

Bản hợp đồng

7.14. Hợp đồng phải được Bên Hợp đồng và Bên nhận Hợp đồng soạn thảo, trong đó xác định trách nhiệm tương ứng của mỗi bên liên quan đến sản xuất và kiểm tra sản phẩm. Các khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được soạn thảo và soát bởi những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về hoạt động hợp đồng và về Thực hành tốt sản xuất. Tất cả các thỏa thuận về sản xuất và phân tích phải phù hợp với giấy phép lưu hành và sự nhất trí của cả hai bên.

7.15. Hợp đồng nên mô tả rõ ràng từng cá nhân thực hiện từng bước của hoạt động thuê ngoài, ví dụ: quản lý kiến thức, chuyển giao công nghệ, chuỗi cung ứng, thầu phụ, chất lượng và mua nguyên vật liệu, thử nghiệm và xuất xưởng vật liệu, thực hiện kiểm soát sản xuất và chất lượng (bao gồm kiểm soát trong quá trình sản xuất, lấy mẫu và phân tích).

7.16. Hồ sơ sản xuất, phân tích, phân phối và mẫu đối chiếu phải được bên Hợp đồng lưu giữ, hoặc có sẵn cho Bên hợp đồng. Các hồ sơ liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm trong trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết phải dễ dàng tiếp cận và được quy định trong quy trình giải quyết khiếm khuyết / thu hồi của Bên hợp đồng.

7.17. Hợp đồng nên cho phép Bên Hợp đồng thanh tra các hoạt động thuê ngoài, do Bên nhận hợp đồng hoặc nhà thầu phụ đã được chấp thuận của họ.

Chương VIII

KHIẾU NẠI, KHIẾM KHUYẾT VỀ CHẤT LƯỢNG VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Để bảo vệ sức khỏe cộng đồng, phải có một hệ thống và các quy trình phù hợp để lưu trữ thông tin, đánh giá, điều tra và rà soát các khiếu nại bao gồm các khiếm khuyết về chất lượng tiềm ẩn, để thu hồi một cách hiệu quả, nhanh chóng; và để điều tra các sản phẩm từ mạng lưới phân phối khi cần thiết. Các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng nên được áp dụng cho việc kiểm tra và đánh giá các khiếm khuyết về chất lượng và quá trình ra quyết định liên quan đến hành động khắc phục, ngăn ngừa liên quan đến thu hồi sản phẩm và các hành động giảm rủi ro khác. Hướng dẫn về các nguyên tắc này được cung cấp trong Chương 1. Mọi cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo kịp thời trong trường hợp có khiếm khuyết về chất lượng đã được xác nhận có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm (sản xuất bị lỗi, hỏng, phát hiện giả mạo, không tuân thủ với Giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật của sản phẩm hoặc bất kỳ vấn đề về chất lượng nghiêm trọng nào khác). Trong trường hợp phát hiện sản phẩm trên thị trường không phù hợp với Giấy phép lưu hành, không cần thiết phải thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền liên quan với điều kiện mức độ không tuân thủ phù hợp các hạn chế của Phụ lục 16 liên quan đến việc xử lý các độ lệch không có trong kế hoạch.

Trong trường hợp có hoạt động thuê ngoài, hợp đồng nên mô tả vai trò và trách nhiệm của nhà sản xuất, người giữ giấy phép lưu hành và / hoặc nhà tài trợ và bất kỳ bên thứ ba liên quan nào khác liên quan đến việc đánh giá, ra quyết định và phổ biến thông tin, hành động liên quan đến giảm nguy cơ của sản phẩm bị lỗi. Hướng dẫn liên quan đến hợp đồng được cung cấp trong Chương 7. Những hợp đồng này cũng nên đề cập đến cách liên hệ với những người có trách nhiệm ở mỗi bên để quản lý các vấn đề về khiếm khuyết và thu hồi chất lượng.

Nhân sự và tổ chức

8.1. Nhân viên có kinh nghiệm và được đào tạo phù hợp phải có trách nhiệm quản lý khiếu nại và kiểm tra khiếm khuyết chất lượng và để quyết định các biện pháp cần thực hiện để quản lý bất kỳ (các) rủi ro tiềm ẩn nào được trình bày bởi những vấn đề này, kể cả thu hồi. Những người này phải độc lập với đơn vị bán hàng và tiếp thị, trừ khi có xác nhận. Nếu những người này không bao gồm Người được ủy quyền tham gia vào việc chứng nhận xuất xưởng lô hàng

liên quan hoặc lô hàng đó, thì phải thông báo chính thức về lô hàng đó về mọi cuộc điều tra, các hoạt động nhằm giảm rủi ro và mọi hoạt động thu hồi một cách kịp thời.

8.2. Phải có đủ nhân lực và nguồn lực được đào tạo để xử lý, đánh giá, điều tra và xem xét các khiếu nại và các khiếm khuyết về chất lượng và để thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào, cũng như nhân lực và nguồn lực được đào tạo đầy đủ để quản lý các tương tác với các cơ quan có thẩm quyền.

8.3. Phải xem xét việc sử dụng các nhóm liên ngành, bao gồm Nhân viên quản lý chất lượng được đào tạo phù hợp.

8.4. Trong trường hợp việc xử lý khiếu nại và kém chất lượng được quản lý tập trung trong một tổ chức, vai trò và trách nhiệm tương đối của các bên liên quan nên được tài liệu hóa. Tuy nhiên, việc quản lý tập trung không nên gây ra sự chậm trễ trong điều tra và quản lý vấn đề.

Thủ tục xử lý và điều tra các khiếu nại bao gồm các khiếm khuyết về chất lượng

8.5. Phải có thủ tục bằng văn bản mô tả các hành động phải thực hiện khi nhận được khiếu nại. Tất cả các khiếu nại phải được ghi lại và đánh giá để xác lập xem liệu chúng có đại diện cho một nguy cơ khiếm khuyết về chất lượng hoặc các vấn đề khác.

8.6. Phải lưu ý đặc biệt để xác định liệu trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết về chất lượng liên quan đến giả mạo.

8.7. Vì không phải tất cả các khiếu nại nhận được bởi một công ty đều là khiếm khuyết về chất lượng, những khiếu nại không chỉ ra khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại một cách hợp lý và được thông báo cho nhóm hoặc người có liên quan chịu trách nhiệm điều tra và quản lý các khiếu nại có tính chất như trên, như các sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ.

8.8. Phải áp dụng các quy trình để tạo thuận lợi cho yêu cầu điều tra chất lượng của một lô sản phẩm thuốc nhằm hỗ trợ điều tra một sự kiện bất lợi đáng nghi ngờ được báo cáo.

8.9. Khi một cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng được bắt đầu, phải có các quy trình để giải quyết ít nhất những điều sau đây:

i. Mô tả về khiếm khuyết chất lượng được báo cáo

ii. Việc xác định phạm vi lỗi chất lượng. Việc kiểm tra hoặc thử nghiệm tham khảo và / hoặc các mẫu lưu giữ phải được xem xét như là một phần của hành động này, và trong một số trường hợp, phải xem xét hồ sơ sản xuất theo lô, hồ sơ chứng nhận lô và hồ sơ phân phối hàng loạt (đặc biệt đối với các sản phẩm nhạy cảm với nhiệt độ).

iii. Cần thiết yêu cầu một mẫu, hoặc trả lại sản phẩm bị lỗi từ người khiếu nại và, nếu một mẫu được cung cấp, phải thực hiện đánh giá thích hợp.

iv. Đánh giá rủi ro do khiếm khuyết chất lượng, dựa trên mức độ nghiêm trọng và phạm vi lỗi chất lượng.

v. Quá trình ra quyết định sẽ được sử dụng liên quan đến nhu cầu tiềm ẩn về giảm thiểu rủi ro các hành động được thực hiện trong mạng lưới phân phối, chẳng hạn như thu hồi lô hoặc sản phẩm, hoặc các hành động khác.

vi. Đánh giá tác động của mọi hành động thu hồi có thể ảnh hưởng dựa trên sự sẵn có của sản phẩm thuốc cho bệnh nhân trên thị trường bị ảnh hưởng, và sự cần thiết thông báo cho các cơ quan liên quan về tác động đó.

vii. Các thông tin liên lạc nội bộ và bên ngoài phải được thực hiện liên quan đến khiếm khuyết chất lượng và các điều tra liên quan.

viii. Xác định nguyên nhân gốc rễ tiềm ẩn của khiếm khuyết về chất lượng.

ix. Phải xác định các Hành động Sửa chữa khắc phục (CAPA) phù hợp và thực hiện cho vấn đề này và để đánh giá hiệu quả của những CAPA đó.

Điều tra và ra quyết định

8.10. Các thông tin được báo cáo liên quan đến các khiếm khuyết về chất lượng có thể được ghi lại, bao gồm tất cả các chi tiết ban đầu. Tính hợp lệ và phạm vi của tất cả các khiếm khuyết về chất lượng được báo cáo phải được lập tài liệu và đánh giá phù hợp với các nguyên tắc Quản lý Rủi ro Chất lượng để hỗ trợ các quyết định liên quan đến mức độ điều tra và hành động được thực hiện.

8.11. Nếu một khiếm khuyết về chất lượng được phát hiện hoặc nghi ngờ trong một lô, nên cân nhắc để kiểm tra lô khác và trong một số trường hợp các sản phẩm khác, để xác định xem chúng có bị ảnh hưởng không. Đặc biệt, các lô khác có thể chứa một phần của lô bị lỗi hoặc các thành phần bị lỗi phải được điều tra.

8.12. Các cuộc điều tra khiếm khuyết chất lượng phải bao gồm việc xem lại các báo cáo lỗi chất lượng trước đây hoặc bất kỳ thông tin có liên quan đến các vấn đề cụ thể hoặc lặp lại cần sự chú ý và có thể tiếp tục hành động điều chỉnh.

8.13. Các quyết định được đưa ra trong và sau các cuộc điều tra về khiếm khuyết chất lượng phải phản ánh được mức độ rủi ro gây nên bởi khiếm khuyết về chất lượng cũng như mức độ nghiêm trọng của bất kỳ sự không tuân thủ liên quan đến các yêu cầu của giấy phép lưu hành sản phẩm / tiêu chuẩn sản phẩm hoặc GMP. Các quyết định như vậy phải được bảo đảm rằng sự an toàn của bệnh nhân được duy trì, tương xứng với mức độ rủi ro gây nên bởi những vấn đề đó.

8.14. Vì các thông tin toàn diện về tính chất và mức độ của khiếm khuyết về chất lượng có thể không phải lúc nào cũng có sẵn ở giai đoạn đầu của cuộc

điều tra, các quy trình ra quyết định vẫn phải đảm bảo rằng các hành động giảm rủi ro thích hợp được thực hiện tại một thời điểm thích hợp trong quá trình điều tra. Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện là kết quả của một khiếm khuyết chất lượng phải được ghi lại.

8.15. Nhà sản xuất phải báo cáo kịp thời về lỗi chất lượng đến chủ sở hữu giấy phép / nhà tài trợ và tất cả các cơ quan có thẩm quyền có liên quan trong trường hợp khiếm khuyết về chất lượng có thể dẫn đến việc thu hồi sản phẩm hoặc bất thường liên quan đến hạn chế trong việc cung cấp sản phẩm.

Phân tích nguyên nhân gốc và hành động khắc phục và phòng ngừa

8.16. Phải phân tích nguyên nhân gốc ở mức độ thích hợp khi điều tra các khiếm khuyết chất lượng. Trong trường hợp không thể xác định được nguyên nhân thực sự của khiếm khuyết chất lượng, phải xem xét để xác định (các) nguyên nhân gốc có thể xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó.

8.17. Khi nghi ngờ hoặc xác định sai lầm của con người là nguyên nhân gây ra khiếm khuyết về chất lượng, phải xác định một cách chính thức về nguyên nhân này, tuy nhiên vẫn phải thận trọng để đảm bảo rằng các lỗi hoặc các vấn đề về quá trình, thủ tục hoặc hệ thống không bị bỏ sót, nếu có.

8.18. Phải xác định và thực hiện hành động khắc phục, phòng ngừa phù hợp để trả lời cho khiếm khuyết về chất lượng. Hiệu quả của các hành động này phải được theo dõi và đánh giá.

8.19. Hồ sơ về khiếm khuyết chất lượng phải được rà soát và định kỳ thực hiện phân tích xu hướng đối với mọi dấu hiệu đặc biệt hay các vấn đề lặp lại phải được chú ý.

Thu hồi sản phẩm và các hoạt động giảm rủi ro tiềm ẩn khác

8.20. Phải thiết lập các thủ tục bằng văn bản, thường xuyên xem xét và cập nhật khi cần thiết để thực hiện thu hồi nào hoặc thực hiện bất kỳ hành động giảm rủi ro nào khác.

8.21. Sau khi một sản phẩm đã được đưa ra thị trường, mọi hành động lấy lại sản phẩm từ mạng lưới phân phối có nguyên do từ khiếm khuyết chất lượng phải được xem xét và quản lý như là một hành động thu hồi. (Điều này không áp dụng cho việc thu hồi (hoặc trả lại) các mẫu sản phẩm từ mạng lưới phân phối để tạo thuận lợi cho việc điều tra vấn đề / báo cáo về khiếm khuyết chất lượng.)

8.22. Các hoạt động thu hồi phải được bắt đầu một cách nhanh chóng và vào bất cứ lúc nào. Trong một số trường hợp, các hoạt động thu hồi cần được khởi động để bảo vệ sức khỏe cộng đồng trước khi xác định nguyên nhân gốc rễ và toàn bộ các khiếm khuyết về chất lượng.

8.23. Hồ sơ phân phối lô / sản phẩm phải sẵn sàng cho người chịu trách nhiệm thu hồi, và phải có đầy đủ thông tin về người bán sỉ và người trực tiếp cung

cấp cho khách hàng (có địa chỉ, số điện thoại và / hoặc fax bên trong và bên ngoài giờ làm việc, lô hàng và số lượng đã xuất), kể cả số lượng hàng xuất khẩu và mẫu y tế.

8.24. Trong trường hợp các sản phẩm thuốc nghiên cứu, tất cả các điểm thử nghiệm phải được xác định và các nước được xuất khẩu phải được chỉ định. Trong trường hợp sản phẩm thuốc nghiên cứu đã được cấp phép lưu hành, nhà sản xuất sản phẩm thuốc nghiên cứu cần phối hợp với nhà tài trợ thông báo cho người giữ giấy phép lưu hành về mọi khiếm khuyết về chất lượng có thể liên quan đến sản phẩm y tế được ủy quyền. Người bảo trợ nên thực hiện một thủ tục để nhanh chóng làm sáng tỏ sản phẩm bị ảnh hưởng (blinded product), nơi cần thiết để thu hồi nhanh chóng. Người bảo lãnh phải đảm bảo rằng thủ tục tiết lộ danh tính của sản phẩm bị ảnh hưởng chỉ trong chừng mực cần thiết.

8.25. Phải xem xét sau khi tham khảo ý kiến với các các nhà chức trách liên quan, về việc hành động thu hồi nên mở rộng đến đâu trong mạng lưới phân phối, có tính đến nguy cơ tiềm ẩn đối với sức khỏe cộng đồng và bất kỳ tác động nào hành động thu hồi đề xuất có thể gây ra. Các cơ quan có thẩm quyền cũng phải được thông báo trong các tình huống mà trong đó không có hành động thu hồi được đề xuất cho lô hàng bị lỗi vì lô đã hết hạn (chẳng hạn như với các sản phẩm bảo quản ngắn).

8.26. Tất cả các cơ quan có thẩm quyền liên quan phải được thông báo trước trong trường hợp sản phẩm được dự định sẽ được thu hồi lại. Đối với các vấn đề rất nghiêm trọng (nghĩa là những trường hợp có tiềm năng tác động nghiêm trọng đến sức khỏe của bệnh nhân), các hành động giảm nguy cơ nhanh (như thu hồi sản phẩm) có thể phải được thực hiện trước khi thông báo cho các cơ quan có thẩm quyền. Bất cứ khi nào có thể, phải có những nỗ lực để đồng ý những điều này trước khi thực hiện với các cơ quan có thẩm quyền liên quan.

8.27. Cũng nên xem xét liệu hành động thu hồi được đề xuất có thể ảnh hưởng đến thị trường theo những cách khác nhau và nếu đúng như vậy, các hoạt động giảm rủi ro cụ thể theo từng thị trường phải được xây dựng và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan. Có tính đến việc sử dụng những liệu pháp để thay thế trong trường hợp nguy cơ thiếu sản phẩm mà không có sự thay thế trước khi có quyết định hành động giảm rủi ro chẳng hạn như thu hồi. Bất kỳ quyết định nào không thực hiện hành động giảm rủi ro được yêu cầu phải được thỏa thuận với cơ quan có thẩm quyền trước.

8.28. Các sản phẩm được thu hồi nên được xác định và lưu trữ riêng biệt trong một khu vực an toàn trong khi chờ đợi một quyết định về số phận của họ. Một cách xử lý chính thức của tất cả các lô được triệu hồi phải là thực hiện và lưu tài liệu. Lý do cho mọi quyết định thu hồi phải được ghi chép và thảo luận

với cơ quan có thẩm quyền có liên quan. Việc tăng hạn sử dụng của các lô được làm lại và đang xem xét để đưa ra thị trường lại cũng phải được xem xét.

8.29. Quá trình thu hồi phải được ghi lại cho đến khi kết thúc và báo cáo kết luận đã ban hành, bao gồm cả việc đối chiếu giữa giao hàng và thu hồi số lượng các sản phẩm, lô hàng có liên quan.

8.30. Hiệu quả của việc bố trí tại chỗ cho việc thu hồi lại phải được đánh giá định kỳ để xác nhận rằng các sản phẩm vẫn còn hiệu lực và phù hợp để sử dụng. Những đánh giá như vậy nên mở rộng đến cả hai tình huống trong giờ làm việc cũng như các tình huống không có giờ làm việc và khi thực hiện đánh giá như vậy, cần xem xét liệu các hành động thu hồi “thủ” có nên được thực hiện. Việc đánh giá này nên được ghi lại và chứng minh.

8.31. Ngoài việc thu hồi, còn có các hành động giảm nguy cơ tiềm ẩn khác có thể tính đến để quản lý các rủi ro gây nên bởi các khiếm khuyết về chất lượng. Những hành động như vậy có thể bao gồm việc thông báo cảnh báo cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có liên quan đang sử dụng sản phẩm bị lỗi. Các hành động này nên được xem xét theo từng trường hợp và thảo luận với các cơ quan chức năng liên quan.

Chương IX

TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

Phải tiến hành tự thanh tra để giám sát việc thực hiện và tuân thủ nguyên tắc Thực hành Tốt Sản xuất và để đưa ra các biện pháp khắc phục cần thiết.

9.1. Phải kiểm tra định kỳ các vấn đề: nhân sự, nhà xưởng, thiết bị, hồ sơ tài liệu, sản xuất, kiểm tra chất lượng, phân phối sản phẩm, kế hoạch giải quyết các khiếu nại và thu hồi và, tự thanh tra, theo một chương trình được sắp đặt trước nhằm kiểm tra sự phù hợp của chúng với các nguyên tắc đảm bảo chất lượng.

9.2. Tự thanh tra phải được những người có thẩm quyền được chỉ định trong công ty tiến hành một cách độc lập và chi tiết. Việc kiểm tra độc lập của các chuyên gia bên ngoài cũng có thể hữu ích.

9.3. Tất cả các đợt tự thanh tra phải được ghi chép. Các báo cáo phải bao gồm tất cả các quan sát được thực hiện trong quá trình thanh tra, và đề xuất các biện pháp khắc phục, nếu thích hợp. Báo cáo về các biện pháp thực hiện sau đó cũng phải được lưu trữ.

PHẦN II.
THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC
– CÁC YÊU CẦU CƠ BẢN ĐỐI VỚI DƯỢC CHẤT

(Xem Thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc – Các yêu cầu cơ bản đối với dược chất của Hệ thống thanh tra dược phẩm – Phần II Phụ lục III)