

1 **Bonnes Pratiques de Fabrication**
2 **des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires**

3 **Partie 1**
4 **Chapitre 5: Production**

5 **Principe**

6 Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent
7 répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la
8 qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.
9

10 **Généralités**

11 5.1. La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.
12

13 5.2. Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de
14 l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de
15 production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à
16 des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.
17

18 5.3. La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison.
19 Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.
20

21 5.4. Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité
22 d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.
23

24 5.5. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine,
25 physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication
26 et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
27

28 5.6. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur
29 réception comme des matières premières.
30

31 5.7. Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le
32 fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des
33 stocks.
34

35 5.8. Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et
36 les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites
37 acceptables.
38

39 5.9. Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées
40 ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de
41 contamination.
42

43 5.10. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations
44 microbiennes et autres.
45

5.11. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

5.12. A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.

5.13. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...).

5.14. La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.

5.15. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire.

5.16. L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

Prévention des contaminations croisées pendant la production.

5.17 Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.

5.18 La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.

5.19 La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou

92 organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et
93 reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.

94
95 5.20 Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la
96 toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée
97 des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des
98 installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques,
99 les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des
100 procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis
101 lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du
102 processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de
103 déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit
104 ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines
105 pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de
106 fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans
107 une zone de production autonome au sein d'une installation multi-produit dans des cas
108 justifiés.

109 5.21 Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent servir de base pour définir
110 la portée des mesures techniques et organisationnelles devant être mises en place, afin de
111 contrôler les risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les
112 mesures suivantes:

113 Mesures techniques

- 114 i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
- 115 ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et
116 de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer
117 nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;
- 118 iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature
119 à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de
120 fabrication, maintenance et nettoyage ;
- 121 iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit
122 entre équipements ;
- 123 v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant
124 que mesures de confinement ;
- 125 vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination,
126 par exemple via une extraction localisée ;
- 127 vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments
128 difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance
129 dédiés ;
- 130 viii. Utilisation de technologies à usage unique;
- 131 ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- 132 x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute
133 contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;

- 134 xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air
135 non traité ou insuffisamment traité ;
- 136 xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été
137 démontrée ;
- 138 xiii. Pour les zones communes de laverie, séparation des zones de lavage, de séchage
139 et de stockage des équipements.

140 Mesures organisationnelles

- 141 i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne
142 (affectation liée à une séparation temporelle), suivie d'un procédé de nettoyage
143 dont l'efficacité est démontrée ;
- 144 ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des
145 produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;
- 146 iii. Pour les produits présentant des risques élevés, la vérification du nettoyage après
147 chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection
148 permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;
- 149 iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans
150 contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones
151 contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre
152 la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;
- 153 v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage
154 contaminée et des vêtements souillés ;
- 155 vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts de procédures ;
- 156 vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que
157 ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;
- 158 viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que
159 le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et
160 utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de
161 fabrication ;
- 162 ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;
- 163 x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des
164 formations et du respect des procédures applicables.

165 5.22 Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent
166 être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.
167

168 **Validation**

169 5.23 Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles
170 doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions
171 doivent être consignés.
172

5.24 Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise.

5.25 Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

5.26 Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

Matières premières

5.27 La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par les matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament. La preuve documentée de chaque accord fournisseur/matière, doit être conservée. Le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés existants. Dans la mesure du possible, les matières premières doivent être achetées directement auprès du fabricant de la matière première.

5.28 Les exigences du fabricant en termes de qualité des matières premières doivent être discutées et convenues avec les fournisseurs. Les aspects pertinents de la production, des contrôles, y compris la manipulation, l'étiquetage, les exigences de conditionnement et de distribution, les réclamations, les procédures de rappel et de refus doivent être documentés dans un cahier des charges ou une spécification officiel(le).

5.29 Pour l'approbation et le maintien des fournisseurs de substances actives et d'excipients, les exigences sont les suivantes :

Substances actives¹

La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être établie et les risques associés, des matières premières de départ des substances actives au produit fini, doivent être formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active.

Les enregistrements de la chaîne d'approvisionnement et de la traçabilité de chaque substance active (y compris les matières premières de départ de la substance active) doivent être disponibles et conservés par le fabricant ou l'importateur du médicament implanté dans l'EEE.

Des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de

¹ Les exigences particulières s'appliquent à l'importation de substances actives dont l'utilisation est destinée à la fabrication de médicaments à usage humain, tel que prévu par l'article 46b de la Directive 2001/83/CE.

fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité, soit par ses propres moyens, soit en faisant appel à une entité agissant pour son compte en vertu d'un contrat. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, les audits seront conduits sur la base d'une analyse de risques.

Les audits doivent avoir une durée et un champ d'application appropriés, permettant d'assurer une évaluation précise et exhaustive des BPF ; les éventuels risques de contamination croisée par d'autres matières sur site doivent être pris en compte. Le rapport d'audit doit refléter toutes les actions et observations effectuées au cours de l'audit et identifier précisément toute non-conformité. Toute action corrective ou préventive requise doit être mise en œuvre.

Des audits complémentaires peuvent être conduits à des intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des standards et l'utilisation continue de la chaîne d'approvisionnement approuvée.

Excipients

Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité, menée conformément aux « directives de la Commission européenne relatives à l'évaluation des risques qualité, pour déterminer le niveau adéquat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients de médicaments à usage humain ».

5.30 A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant, et la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament. Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées.

5.31 Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.

5.32 Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées (voir section 13.). Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- i. le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ;
- ii. un numéro de lot attribué lors de la réception ;
- iii. le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- iv. le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.

5.33 Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6).

263 5.34 Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par
264 le département du Contrôle Qualité et qui se trouvent en cours de validité.

265 5.35 Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières²,
266 tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser
267 tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais
268 doivent, au minimum, procéder à un test d'identification³ de chaque lot, conformément à
269 l'Annexe 8.

270
271 5.36 Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et
272 documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites :

273 i. une attention particulière doit être portée à la maîtrise de la distribution (transport,
274 vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver les caractéristiques qualité
275 des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent
276 applicables à la matière livrée ;

277 ii. le fabricant de médicaments doit procéder à des audits, personnellement ou par le
278 biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s), et
279 effectuer des contrôles (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin
280 de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux
281 spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation
282 de mise sur le marché ;

283 iii. le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières doit
284 être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature
285 garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées
286 du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie séparément ;

287 iv. le fabricant de médicaments doit bénéficier d'une expérience appropriée avec le
288 fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur),
289 comprenant une évaluation de lots précédemment reçus et un historique de
290 conformité avant de réduire les contrôles en interne. Tout changement significatif
291 apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle doit être étudié ;

292 v. le fabricant de médicaments doit également procéder (ou faire procéder via un
293 laboratoire sous-traitant approuvé) à une analyse complète, à des intervalles
294 appropriés en fonction des risques, et comparer les résultats obtenus avec le
295 certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la
296 fiabilité. Si le contrôle soulève un quelconque écart, une investigation doit être
297 menée et les mesures nécessaires doivent être prises. L'acceptation des certificats
298 d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières ne doit pas être poursuivie tant
299 que ces mesures n'auront pas été mises en œuvre.

² Une approche similaire doit être adoptée pour les matériaux de conditionnement, tel que le prévoit la section 5.45.

³ Le test d'identification des matières premières devra être exécuté conformément aux méthodes et aux spécifications du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

300

301 5.37 Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet
302 effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières
303 prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et
304 correctement étiquetés.

305 5.38 La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être
306 vérifiés indépendamment et la vérification notée.

307 5.39 Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et
308 étiquetés comme tels de façon visible.

309 **Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac**

310 5.40 Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la
311 propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de
312 fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés.

313
314 5.41 Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des
315 conditions convenables.

316
317 5.42 Les processus essentiels doivent être validés (voir section "Validation" dans ce
318 chapitre).

319
320 5.43 Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent
321 doivent être effectués et enregistrés.

322
323 5.44 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

324

325 **Articles de conditionnement**

326 5.45 La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs des articles de
327 conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux
328 matières premières.

329 5.46 Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils
330 doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès
331 non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac
332 doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute
333 substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du
334 personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée.

335
336 5.47 Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit
337 recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.

338
339 5.48 Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage
340 doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

341

342

343 **Opérations de conditionnement**

344 5.49. Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière
345 doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de
346 substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité
347 les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique.

348

349 5.50. Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone
350 de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont
351 propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu
352 inutile.

353 Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

354

355 5.51. Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur
356 chaque ligne ou poste de conditionnement.

357

358 5.52. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les
359 produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à
360 l'atelier de conditionnement.

361

362 5.53. Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à
363 l'enlèvement de tout contaminant tel que fragments de verre ou particules métalliques.

364

365 5.54. Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le
366 remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises
367 en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.

368

369 5.55. Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date
370 de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être
371 vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression
372 manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.

373

374 5.56. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors
375 ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable
376 d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.

377

378 5.57. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou
379 dispositif semblable doit être contrôlé.

380

381 5.58. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien
382 nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.

383

384

385

386

387

388

389

5.59. Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- a) l'apparence générale du conditionnement ;
- b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
- c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- d) l'exactitude des surimpressions ;
- e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.

5.60. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.61. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.

5.62. A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock.

Produits finis

5.63. Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

5.64. L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 (Contrôle de la Qualité).

5.65. Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

Produits refusés, récupérés et retournés

5.66. Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.

5.67. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.68. L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des

risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.

5.69. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retiré, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.

5.70. Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage requises, son état et l'historique de la situation, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu.

Pénurie de produit due à des contraintes de fabrication

5.71 Le fabricant doit notifier au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute contrainte de fabrication pouvant résulter d'une restriction anormale d'approvisionnement. Cette notification doit être effectuée dans un délai permettant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de reporter aisément la restriction d'approvisionnement aux autorités compétentes, conformément à ses obligations légales en vigueur⁴.

⁴ Articles 23a et 81 de la Directive 2001/83/CE