

Chapitre 5 : Production

Principe

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

Généralités

- 5.1.** La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.
- 5.2.** Toute manutention de matériels/matières et de produits, à la réception et quarantaine, à l'échantillonnage, au stockage, à l'étiquetage, à la distribution lors des activités, lors des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doit être effectuée conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrée.
- 5.3.** Tout matériel/matière entrante doit être contrôlé afin de s'assurer que l'envoi correspond à la commande. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés avec les données prescrites.
- 5.4.** Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait affecter la qualité d'un produit doivent faire l'objet d'une investigation, être enregistrés et signalés au contrôle de la qualité.
- 5.5.** Les produits entrants et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.
- 5.6.** Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.
- 5.7.** Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée afin de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.
- 5.8.** Les contrôles des rendements et la réconciliation des quantités doivent être nécessairement effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'anomalie en dehors des limites acceptables.
- 5.9.** Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination croisée.
- 5.10.** A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.
- 5.11.** Lorsque des matières 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 matières hautement actives ou sensibilisantes.
- 5.12.** A tout moment de la production, toutes les matières, les récipients contenant du vrac, les équipements principaux et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés en indiquant le nom du produit ou de la matière fabriqué, son dosage (si il y a lieu), 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, les équipements, et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et selon le format approuvé 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 ex. en quarantaine, accepté, refusé propre,...).
- 5.14.** Des contrôles doivent être menés afin de s'assurer que les conduites et les autres pièces d'équipement utilisés pour le transport de produits d'une zone à l'autre sont connectés de manière adéquate.
- 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 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 les équipements destinés à la production de médicaments. Toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que les mesures pour empêcher la contamination croisée avec des 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 génétique ou organismes issus de substances actives, autres matières premières et 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 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 prêtant attention à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé en prêtant attention à la conception du procédé et à la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, incluant des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.
- 5.20.** Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des limites établies lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Le résultat du processus de gestion du risque qualité doit constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire

l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation multiproduits dans des cas justifiés.

- 5.21.** Le résultat du processus de gestion du risque qualité doit servir de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles nécessaire au contrôle du risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les mesures suivantes:

Mesures techniques

- i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;
- ii. Zones de production autonome équipées de leur propre équipement de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (HVAC). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;
- iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements afin de minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;
- iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matière/produit entre équipements ;
- v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;
- vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;
- vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;
- viii. Utilisation de technologies permettant un usage unique et jetable ;
- ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;
- x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination en suspension dans l'air potentielle dans une zone donnée;
- xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;
- xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée (validation) ;
- xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

Mesures organisationnelles

- i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée (validation) ;
- ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;
- iii. Pour les produits considérés comme présentant un risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de

- l'approche de gestion du risque qualité ;
- iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination en suspension dans l'air ou la contamination par transfert mécanique ;
 - v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;
 - vi. Enregistrement des épanchements, des accidents ou des écarts aux procédures ;
 - vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;
 - viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ;
 - ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;
 - x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.
- 5.22.** Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.

Validation

- 5.23.** Les études de validation doivent renforcer les bonnes pratiques de fabrication et être menées conformément aux procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être enregistrés.
- 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. Le processus défini, avec les matières et les équipement prévus, doit donner de façon constante 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, ainsi que leur achat et approbation, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des 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 approbation fournisseur/matière, doit être conservée. Le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques y afférents. 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 pour les matières premières doivent être discutées et convenues avec les fournisseurs. Les aspects pertinents de la production, des tests et 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 accord formel relatif à la qualité ou une spécification.
- 5.29.** Pour l'approbation et le suivi 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 fabrication et des bonnes pratiques de distribution. Le détenteur de l'autorisation de fabrication est tenu de vérifier cette 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, afin de s'assurer une évaluation complète et précise des BPF ; les éventuels risques de contamination croisée par d'autres matières sur site doivent être pris en compte. Le rapport doit refléter toutes les faits et observations vu durant l'audit et identifier précisément toute non-conformité. Toute(s) action(s) corrective(s) ou préventive(s) requise(s) doit(vent) être mise en œuvre.

Des audits complémentaires doivent être conduits à des intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des normes 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, les récipients et emballages doivent être contrôlés pour vérifier leur intégrité ainsi que, le cas échéant, le scellement d'inviolabilité, et pour vérifier la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées

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.

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 la libération.
- 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 cas échéant, 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.** Des procédures ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients de vrac dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6).
- 5.34.** Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle Qualité et qui se trouvent toujours dans leur période de validité.
- 5.35.** Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières², tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification³ de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.
- 5.36.** Le rationnel pour la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté, et les exigences suivantes doivent être satisfaites :
- i. une attention particulière doit être portée à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver les caractéristiques qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent applicables à la matière livrée ;
 - ii. le fabricant de médicaments doit procéder à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s) effectuant les tests/analyses (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ;
 - iii. le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie

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.

séparément ;

- iv. le fabricant de médicaments doit bénéficier d'une expérience adéquate avec le fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur), comprenant une évaluation de lots précédemment reçus et un historique de conformité avant de réduire les contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle doit être étudié;
 - v. le fabricant de médicaments doit également procéder (ou faire procéder via un laboratoire sous-traitant approuvé) à une analyse complète, à des intervalles appropriés en fonction des risques, et comparer les résultats obtenus avec le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la fiabilité. Si le contrôle soulève un quelconque écart, une investigation doit être menée et les mesures nécessaires doivent être prises. L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières ne doit pas être poursuivie tant que ces mesures n'auront pas été mises en œuvre.
- 5.37.** Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure afin de s'assurer que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.
- 5.38.** Chaque matière délivrée, son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification enregistrée.
- 5.39.** Les matières délivrées en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblées et étiquetées comme tels de façon visible.

Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac

- 5.40.** Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer que la zone de travail et les équipements sont propres et exempts de toute matière première, produit, résidu de fabrication ou document non utile pour l'opération de fabrication.
- 5.41.** Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions appropriées.
- 5.42.** Les processus critiques doivent être validés (voir section "Validation" dans ce chapitre).
- 5.43.** Tous les contrôles en cours de fabrication et les contrôles environnementaux nécessaires doivent être effectués et enregistrés.
- 5.44.** Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être enregistré et analysé.

Articles de conditionnement

- 5.45.** La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire et des articles de conditionnement imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.
- 5.46.** Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter tout risque de mélange. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure approuvée et documentée.

- 5.47.** Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.
- 5.48.** Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou obsolètes doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

Opérations de conditionnement

- 5.49.** Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution. Différents produits ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres excepté s'il existe entre eux une séparation physique.
- 5.50.** Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre équipement sont propres et exempts de tout produit, matière ou document utilisé précédemment, non utile pour l'opération de conditionnement. Ce "vide de ligne" doit être effectuée suivant une check-list appropriée.
- 5.51.** Le nom et le numéro de lot du produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.
- 5.52.** La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlés au moment de leur fourniture à la zone de conditionnement.
- 5.53.** Les récipients de remplissage doivent être propres avant le remplissage. Une attention particulière doit être apportée afin d'éviter et extraire tout contaminant tels que fragments de verre ou particules métalliques.
- 5.54.** Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture du récipient. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.
- 5.55.** Le déroulement correct de toute opération d'impression (par exemple le numéro de code ou -la date de péremption), effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et enregistrée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être revérifiée à intervalles réguliers.
- 5.56.** L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.
- 5.57.** Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.
- 5.58.** Les données imprimées et les mentions en relief sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer.
- 5.59.** Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :
- i. l'apparence générale du conditionnement ;
 - ii. la présence de tous les éléments de conditionnement ;
 - iii. l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
 - iv. l'exactitude des surimpressions ;

v. le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

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

- 5.60.** Les produits impliqués dans un événement inhabituel ne peuvent être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir fait l'objet d'une inspection spéciale, une investigation et une approbation par le personnel autorisé. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.
- 5.61.** Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de la réconciliation de la quantité de produit vrac, des articles de conditionnement imprimés et des unités produites, doit être investiguée 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 suivie pour le retour au stock d'articles imprimés sans numéro de lot .

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 matières et produits refusés doivent être clairement identifiés comme tel et être stockés séparément dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, s'il y a lieu, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée et être enregistrée par une personne autorisée.
- 5.67.** Le retraitement de produits refusés doit 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 autorisée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un enregistrement.
- 5.68.** L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot du même produit 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, en considérant notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un enregistrement.
- 5.69.** La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.
- 5.70.** Les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché et qui ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant doivent être détruits sauf si leur qualité ne fait aucun doute ; leur remise en vente, leur réétiquetage ou leur récupération dans 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.

La nature du produit, les conditions de stockage requises, son état et son historique, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération lors de cet examen. S'il subsiste le moindre doute sur leur qualité, ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un enregistrement approprié.

PENURIE DE PRODUIT DUE A DES CONTRAINTES DE FABRICATION

5.71. Le fabricant doit notifier au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute(s) contrainte(s) de fabrication pouvant aboutir à 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