

Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Capítulo 5: Producción

Bases legales para la publicación de guías detalladas: el artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano y el artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal como se establece en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para medicamentos de uso veterinario.

Estado del documento: revisión*.

Motivos de los cambios: Los cambios han sido realizados en las secciones 17 a 21, que incluyen la adición de una nueva sección, para mejorar la orientación sobre la prevención de la contaminación cruzada y para referirse a la evaluación toxicológica. También se han incluido cambios en las secciones 27 a 30 que incluyen la adición de una nueva sección, sobre la cualificación de proveedores con el fin de reflejar la obligación legal de los titulares de autorización de fabricación de asegurar que las sustancias activas se fabriquen de acuerdo a las NCF. Los cambios incluyen la trazabilidad en la cadena de suministro. Se añaden las secciones 35 y 36 para aclarar y armonizar las expectativas de los fabricantes con respecto al análisis de los materiales de partida, mientras que la sección 71 presenta orientación sobre la notificación de las restricciones en el suministro

Fecha de entrada en vigor: 1 marzo de 2015. Sin embargo, la evaluación toxicológica referida en la sección 20 tiene que llevarse a cabo:

- desde el 1 de junio de 2015 en adelante para cualquier medicamento recientemente introducido en unas instalaciones de fabricación compartidas.
- antes del 1 de diciembre de 2015 para medicamentos ya producidos en una instalación de fabricación compartida que produzca solo medicamentos de uso humano o que produzca tanto medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios a 31 de mayo de 2015.
- antes del 1 de junio de 2016 para medicamentos veterinarios ya producidos en una instalación de fabricación compartida que produzca solo medicamentos veterinarios a 31 de mayo de 2015.

*En enero 2015 se adaptó la fecha de entrada en vigor respecto a la evaluación toxicológica para alinearla con la entrada en vigor de la guía de la EMA "on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities". Además, se hizo una corrección de la referencia de la nota 2 en el pie de página.

Nota aclaratoria de la AEMPS: Adicionalmente a los cambios que motivan esta revisión, se han realizado revisiones de la traducción en prácticamente todos los apartados.

La guía de NCF se revisa de forma periódica. La Comisión Europea publica la información actualizada sobre las NCF y se puede consultar a través del siguiente enlace:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Fecha de publicación en la web Aemps: 25/02/2015



Principio

Las operaciones de producción tienen que seguir procedimientos claramente definidos; tienen que cumplir con los principios de las normas de correcta fabricación con el fin de obtener productos de la calidad requerida y ser conformes a las autorizaciones de fabricación y comercialización pertinentes.

Normas generales

- 5.1 La producción debe realizarse y supervisarse por personal competente.
- 5.2 Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, procesamiento, acondicionamiento y distribución debe realizarse conforme a instrucciones o procedimientos escritos y, en su caso, registrarse.
- 5.3 Todos los materiales entrantes deben comprobarse para asegurar que el envío corresponde al pedido. Los envases deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetarse con los datos establecidos.
- 5.4 Los desperfectos en los envases y cualquier otro problema que pueda afectar de manera adversa a la calidad de un material deben investigarse, registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad.
- 5.5 Los materiales entrantes y los productos terminados deben estar en cuarentena, física o administrativa inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que hayan sido liberados para uso o distribución.
- 5.6 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción como si fueran materiales de partida.
- 5.7 Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de las existencias.
- 5.8 Deben llevarse a cabo comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades según sea necesario para asegurar que no existen discrepancias fuera de los límites aceptables.
- 5.9 No deben llevarse a cabo en la misma sala, operaciones con distintos productos simultáneamente o consecutivamente, salvo que no haya riesgo de confusión o contaminación cruzada.
- 5.10 En todas las etapas del proceso, los productos y materiales deben protegerse de la contaminación microbiana y de otro tipo.
- 5.11 Cuando se trabaja con materiales y productos secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la producción y difusión de polvo. Esto aplica particularmente a la manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.
- 5.12 En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases de granel, piezas importantes de los equipos y, en su caso, salas utilizadas deben etiquetarse, o identificarse de otra forma, con indicación del producto o material que se esté procesando, su potencia (en su caso) y número de lote. En su caso, esta indicación debe mencionar también la etapa de producción.

- 5.13 Las etiquetas aplicadas a los envases, equipos o locales deben ser claras, inequívocas y en un formato aprobado por la empresa. Además del texto en las etiquetas, a menudo es útil utilizar colores para indicar la situación (por ejemplo, en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).
- 5.14 Deben llevarse a cabo comprobaciones para asegurar que las tuberías y otras piezas de los equipos utilizados para el transporte de productos de una zona a otra están conectadas de forma correcta.
- 5.15 En la medida de lo posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si ocurre una desviación, debe aprobarse por escrito por una persona competente, con la participación del departamento de control de calidad en su caso.
- 5.16 El acceso a los locales de producción debe restringirse al personal autorizado.

Prevención de la contaminación cruzada en la producción

- 5.17 Normalmente, debe evitarse la producción de otros productos distintos a los medicamentos en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos pero, si se justifica, podría permitirse si se pueden aplicar las medidas para prevenir la contaminación cruzada de los medicamentos descritas a continuación y en el capítulo 3. La producción y/o almacenamiento de productos tóxicos, tales como los plaguicidas (excepto cuando estos se utilicen para la fabricación de medicamentos) y los herbicidas no deben permitirse en las zonas utilizadas para la fabricación y/o almacenamiento de medicamentos.
- 5.18 Debe prevenirse la contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o producto. Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios. La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado. Los productos en los que la contaminación cruzada tiene probablemente la mayor importancia son los administrados por inyección y los administrados durante un tiempo prolongado. Sin embargo, la contaminación de todos los productos plantea un riesgo para la seguridad del paciente dependiendo de la naturaleza y el alcance de la contaminación.
- 5.19 La contaminación cruzada debe prevenirse prestando atención al diseño de los locales y los equipos como se describe en el capítulo 3. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan procesos eficaces y reproducibles de limpieza para controlar el riesgo de contaminación cruzada.
- 5.20 Un proceso de gestión de riesgos para la calidad, que incluya una evaluación de la actividad y toxicológica, debe utilizarse para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada derivados de los productos fabricados. Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características físico-químicas de la sustancia activa, características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos. El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de fabricación. Puede ser aceptable si se justifica, confinar las actividades de fabricación en un área de producción separada y autónoma dentro de una instalación multiproducto.

5.21 El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar el alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los riesgos de contaminación cruzada. Esto puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente:

Medidas Técnicas:

- i. Instalaciones dedicadas de fabricación (locales y equipos);
- ii. Áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas;
- iii. Diseño del proceso de fabricación, locales y equipos para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza;
- iv. Uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos;
- v. Uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención;
- vi. Eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo a través de una extracción localizada;
- vii. Dedicación de los equipos, dedicación de las partes en contacto con el producto o de las partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de mantenimiento;
- viii. Uso de tecnologías desechables de un solo uso;
- ix. Uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza;
- x. Uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante transmitido por el aire dentro de un área especificada;
- xi. Minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o insuficientemente tratado;
- xii. Uso de sistemas de limpieza automática *in situ* de eficacia validada;
- xiii. Para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento;

Medidas organizativas:

- i. Dedicar completamente la instalación de fabricación o una zona autónoma de producción en base a fabricación por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada;
- ii. Mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada;

- iii. La verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección para respaldar la eficacia de la aproximación de la gestión de riesgos para la calidad de los productos que se consideren que presentan mayor riesgo;
- iv. Dependiendo del riesgo de contaminación, la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de fabricación y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación transmitida por el aire o contaminación por transferencia mecánica;
- v. Medidas específicas para el manejo de residuos, aguas de aclarado contaminadas y vestimenta sucia.
- vi. Registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;
- vii. Diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;
- viii. Diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de fabricación;
- ix. Uso en base a campañas de zonas comunes de lavado general;
- x. Supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.

5.22 Deben revisarse periódicamente las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su eficacia de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Validación

5.23 Los estudios de validación deben reforzar las normas de correcta fabricación y deben realizarse conforme a procedimientos definidos. Debe registrarse sus resultados y conclusiones.

5.24 Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deben tomarse medidas para demostrar su idoneidad para el proceso en rutina. Debe demostrarse que el proceso definido, usando los materiales y equipos especificados, rinde consistentemente un producto de la calidad requerida.

5.25 Deben validarse las variaciones significativas del proceso de fabricación, incluso cualquier cambio en los equipos o en los materiales, que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso.

5.26 Los procesos y procedimientos deben someterse a una revalidación crítica periódica para asegurar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Materiales de partida

- 5.27 Debe documentarse como parte del sistema de calidad farmacéutico la selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de partida, junto con su adquisición y aceptación. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos que presentan los materiales individuales, teniendo en cuenta el origen, el proceso de fabricación, la complejidad de la cadena de suministro y el uso final al que se destina el material en el medicamento. Debe mantenerse la evidencia que respalda la aprobación de cada proveedor/material. El personal involucrado en estas actividades debe tener un conocimiento actualizado de los proveedores, la cadena de suministro y los riesgos asociados que conllevan. Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse directamente del fabricante del material de partida.
- 5.28 Los requerimientos de calidad de los materiales de partida establecidos por el fabricante deben discutirse y acordarse con los proveedores. Debe documentarse en un acuerdo formal de calidad o especificación los aspectos apropiados de producción, análisis y control, incluso el manejo, etiquetado, acondicionamiento y requerimientos de distribución, y procedimientos de reclamaciones, retiradas y rechazo.
- 5.29. Para la aprobación y mantenimiento de proveedores de sustancias activas y excipientes, se requieren los siguientes aspectos:

Sustancias activas¹

Debe establecerse la trazabilidad de la cadena de suministro y los riesgos asociados, desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado, deben evaluarse formalmente y verificarse periódicamente. Deben aplicarse medidas adecuadas para reducir los riesgos en la calidad de la sustancia activa.

Los registros de la cadena de suministro y de la trazabilidad para cada sustancia activa (incluidos los materiales de partida de la sustancia activa) deben estar disponibles y conservarse en el fabricante o el importador del medicamento del EEE.

Deben llevarse a cabo auditorias a fabricantes y distribuidores de sustancias activas para confirmar que cumplen con los requisitos pertinentes de las normas de correcta fabricación y buenas prácticas de distribución. El titular de la autorización de fabricación verificará tal cumplimiento, ya sea por sí mismo o a través de una entidad que actúe en su nombre en virtud de un contrato. Para medicamentos veterinarios, las auditorias deben llevarse a cabo en base al riesgo. Las auditorias deben tener una duración y alcance apropiados para asegurar que se haga una evaluación completa y clara de las NCF; debe tenerse en cuenta la posibilidad de contaminación cruzada procedente de otros materiales de la instalación. El informe debe reflejar completamente lo que se hizo y vio en la auditoria con cualquier deficiencia claramente identificada. Deben implementarse cualquier acción correctiva y preventiva necesaria.

Deben emprenderse más auditorias a intervalos definidos por el proceso de gestión de riesgos para la calidad para asegurar el mantenimiento de estándares y el uso continuo de la cadena de suministro aprobada.

¹ Requerimientos específicos aplican a la importación de principios activos para uso en la fabricación de medicamentos de uso humano, art. 46b de la directiva 2001/83/CE.

Excipientes

Deben controlarse adecuadamente los excipientes y proveedores de excipientes, en base a los resultados de una evaluación formalizada de riesgos para la calidad conforme a las “Directrices sobre la evaluación formal de riesgos a efectos de determinar las prácticas de correcta fabricación apropiadas para los excipientes de medicamentos de uso humano” de la Comisión Europea.

- 5.30 En cada entrega de material de partida debe verificarse la integridad de los envases, incluso el precinto de seguridad cuando aplique, así como la correspondencia entre el albarán de entrega, la orden de compra, las etiquetas del proveedor y la información del fabricante y proveedor aprobados mantenida por el fabricante del medicamento. Deben documentarse las comprobaciones a la recepción de cada entrega.
- 5.31 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que considerarse por separado para el muestreo, ensayos y liberación.
- 5.32 Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deben etiquetarse de forma adecuada (véase el punto 13). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente información:
- i. El nombre designado del producto y el código interno de referencia, en su caso;
 - ii. Un número de lote dado en la recepción;
 - iii. En su caso, la estado del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado, rechazado);
 - iv. En su caso, fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo.

Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, toda la información anterior no debe necesariamente figurar de forma legible en la etiqueta.

- 5.33 Debe haber procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada envase de material de partida. Deben identificarse los envases de graneles de los que se hayan tomado muestras (véase el capítulo 6).
- 5.34 Solo deben utilizarse los materiales de partida que hayan sido liberados por el departamento de control de calidad y que estén dentro del período de reanálisis
- 5.35 Los fabricantes de productos terminados son responsables de cualquier ensayo de materiales de partida² como se describe en el expediente de autorización de comercialización. Pueden utilizar parcial o totalmente los resultados de los ensayos del fabricante aprobado del material de partida pero tienen que, como mínimo, realizar ensayos de identificación³ de cada lote de acuerdo con el anexo 8.
- 5.36 Deben justificarse y documentarse los motivos de la externalización de estos ensayos, y deben cumplirse los siguientes requisitos:

² Una aproximación similar debe aplicarse a los materiales de acondicionamiento como se estipula en el punto 5.45.

³ El test de identificación de los materiales de partida debe llevarse a cabo conforme a los métodos y especificaciones del expediente de autorización de comercialización pertinente.

- i. Debe prestarse especial atención a los controles en la distribución (transporte, venta al por mayor, almacenamiento y entrega) con el fin de mantener las características de calidad de los materiales de partida y para asegurar que los resultados de los ensayos siguen siendo aplicables al material entregado;
- ii. El fabricante del producto terminado debe realizar auditorías, por sí mismo o a través de terceros, a intervalos adecuados basados en el riesgo de la instalación (es) en las que se lleva a cabo el análisis (incluso el muestreo) de los materiales de partida con el fin de asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y las especificaciones y métodos de análisis descritos en el expediente de autorización de comercialización;
- iii. El certificado de análisis proporcionado por el fabricante/proveedor del material de partida deberá estar firmado por una persona designada con cualificación y experiencia apropiadas. La firma asegura que cada lote se ha revisado de conformidad con las especificaciones acordadas del producto, a no ser que dicha garantía se aporte por separado;
- iv. El fabricante del medicamento debe tener una experiencia adecuada en lo relativo al fabricante del material de partida (incluida la experiencia a través de un proveedor) que incluya la evaluación de los lotes recibidos previamente y el histórico de cumplimiento antes de reducir la analítica interna. Debe considerarse cualquier cambio significativo en los procesos de fabricación o de análisis;
- v. El fabricante del medicamento también debe realizar (o a través de un laboratorio aprobado independiente por contrato) un análisis completo a intervalos adecuados basados en el riesgo, y comparar los resultados con los del fabricante del material o con el certificado de análisis del proveedor con el fin de comprobar la fiabilidad de este último. Si este ensayo identifica cualquier discrepancia debe realizarse una investigación y tomarse las medidas apropiadas. Debe suspenderse la aceptación de los certificados de análisis del fabricante o del proveedor del material hasta que se completen estas medidas.

5.37 Los materiales de partida sólo deben dispensarse por personal designado, siguiendo un procedimiento escrito, para asegurar que los materiales correctos, se pesan o miden con exactitud en recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.

5.38 Cada material dispensado, así como su peso o volumen, debe comprobarse independientemente y esta comprobación debe registrarse.

5.39 Los materiales dispensados para cada lote deben mantenerse juntos y visiblemente etiquetados como tales.

Operaciones de procesamiento: productos intermedios y a granel

5.40 Antes de iniciar cualquier operación de procesamiento, deben tomarse medidas para asegurar que la zona de trabajo y los equipos están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, residuo de productos o documento no necesario para la operación en curso.

5.41 Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.

5.42 Los procesos críticos deben validarse (véase "Validación" en este capítulo).

5.43 Debe llevarse a cabo y registrarse cualquier control en proceso y ambiental necesario.

5.44 Debe registrarse e investigarse cualquier desviación significativa respecto del rendimiento previsto.

Materiales de acondicionamiento

- 5.45 La selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de acondicionamiento primario y material impreso recibirán una atención similar a la prestada a los materiales de partida.
- 5.46 Debe prestarse atención particular al material impreso. Este material debe almacenarse en condiciones de seguridad adecuadas para evitar el acceso no autorizado. Las etiquetas cortadas y demás materiales impresos sueltos deben almacenarse y transportarse en envases cerrados independientes para evitar confusiones. Los materiales de acondicionamiento sólo deben emitirse para uso por personal autorizado siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.
- 5.47 A cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario debe darse un número específico de referencia o una marca de identificación.
- 5.48 El material de acondicionamiento primario o impreso caducado u obsoleto debe destruirse y esta eliminación debe registrarse.

Operaciones de acondicionamiento

- 5.49 Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, debe prestarse especial atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución. No deben acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una separación física.
- 5.50 Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, deben tomarse medidas para asegurar que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el resto de equipos estén limpios y exentos de cualquier producto, material o documento utilizado previamente, si estos no son necesarios para la operación en curso. El despeje de la línea debe realizarse conforme a una lista de comprobaciones adecuada.
- 5.51 El nombre y número de lote del producto que se esté manipulando debe mostrarse en cada estación o línea de acondicionamiento.
- 5.52 Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben comprobarse en la entrega al departamento de acondicionamiento para comprobar su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.
- 5.53 Los recipientes para el llenado deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para evitar y eliminar cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
- 5.54 Normalmente, el llenado y cerrado deben ir seguidos lo más rápidamente posible por el etiquetado. Si este no es el caso, deben utilizarse procedimientos adecuados para asegurar que no ocurren confusiones o errores en el etiquetado.
- 5.55 Debe comprobarse y registrarse la correcta ejecución de cualquier operación de impresión (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad) que se lleve a cabo por separado o durante el acondicionamiento. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe reconfirmarse a intervalos regulares.
- 5.56 Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se lleve a cabo la sobrepresión fuera de la línea. Normalmente las etiquetas en bobina son preferibles a las etiquetas cortadas, para evitar confusiones.

- 5.57 Deben hacerse comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónicos, contadores de etiquetas o aparatos similares funcionan correctamente.
- 5.58 La información impresa y grabada en los materiales de acondicionamiento debe ser nítida y resistente al deterioro o borrado.
- 5.59 El control del producto en línea durante el acondicionamiento debe incluir al menos las siguientes comprobaciones:
- i. Aspecto general de los envases;
 - ii. Si los envases están completos;
 - iii. Si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;
 - iv. Si son correctas las sobreimpresiones;
 - v. Correcto funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no deben volver a la misma.

- 5.60 Los productos que hayan estado involucrados en un hecho extraordinario sólo deben reintroducirse en el proceso después de inspección especial, investigación y aprobación por personal autorizado. Deben conservarse registros detallados de esta operación.
- 5.61 Debe investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la liberación, cualquier discrepancia significativa o extraordinaria observada durante la reconciliación de la cantidad de producto a granel y materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades producidas.
- 5.62 Tras la finalización de una operación de acondicionamiento debe destruirse cualquier material de acondicionamiento no usado que haya quedado marcado con la información del lote y la destrucción, registrarse. Debe seguirse un procedimiento documentado si se devuelven a almacén materiales impresos sin código de lote.

Productos terminados

- 5.63 Los productos terminados deben retenerse en cuarentena hasta la liberación final en las condiciones establecidas por el fabricante.
- 5.64 En el capítulo 6 (control de calidad) se describe la evaluación de los productos terminados y de la documentación que es necesaria antes de la liberación para venta del producto.
- 5.65 Tras la liberación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante.

Materiales rechazados, recuperados y devueltos

- 5.66 Los materiales y productos rechazados deberán marcarse claramente como tales y almacenarse en zonas separadas y restringidas. Deben devolverse al proveedor o, en su caso, reprocesarse o destruirse. Cualquier medida adoptada debe aprobarse y registrarse por personal autorizado.

- 5.67 El reproceso de productos rechazados debe ser una medida excepcional. Sólo se permite si la calidad del producto final no está afectada, si se cumplen las especificaciones y si se hace conforme a un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos involucrados. Debe conservarse registro del reproceso.
- 5.68 La recuperación total o parcial, por incorporación en un lote del mismo producto en una etapa determinada de la fabricación, de lotes anteriores, conformes a la calidad requerida debe autorizarse de antemano. Esta recuperación debe llevarse a cabo conforme a un procedimiento definido tras evaluación de los riesgos involucrados, que incluyen cualquier posible efecto en su caducidad. La recuperación debe registrarse.
- 5.69 El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar análisis adicionales de cualquier producto terminado que haya sido reprocesado o al que se haya incorporado un producto recuperado.
- 5.70 Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, reetiquetarse o recuperarse en un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad conforme a un procedimiento escrito. En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución. En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización, aunque podría ser posible un reproceso químico básico para recuperar el principio activo. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

Desabastecimiento de producto debido a restricción de la fabricación

- 5.71 El fabricante debe comunicar al titular de la autorización de comercialización cualquier restricción en las operaciones de fabricación que pueda resultar en una limitación inusual el suministro. Debe hacerse a tiempo para facilitar la comunicación de la restricción en el suministro por el TAC, a las autoridades competentes pertinentes, de acuerdo con sus obligaciones legales⁴.

⁴ Artículos 23a y 81 de la Directiva 2001/83/CE