



Good Manufacturing Practice (GMP) Helyes Gyógyszerártási Gyakorlat

Alap GMP oktatás





- Fontosabb alapfogalmak a gyógyszergyári minőségbiztosításban
- Mi a GMP?
- Hogyan épül fel?
- Miért kötelező betartani?





GLP: Helyes Laboratóriumi Gyakorlat

GCP: Helyes Klinikai Gyakorlat

GMP: Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat

GDP: Helyes Dokumentációs Gyakorlat

GVP: Helyes Validálási Gyakorlat

GEP: Helyes Műszaki Gyakorlat

GWP: Helyes Raktározási Gyakorlat

GAP: Helyes Auditálási Gyakorlat



- **Gyógyszer:** bármely anyag vagy azok keveréke, amelyet emberi betegségek megelőzésére vagy kezelésére állítanak elő.



- **Hatóanyag:** a gyógyszer gyártásában felhasználására szánt anyag vagy anyagkeverék, mely a gyógyszer gyártása során a gyógyszerkészítmény hatóanyagává válik.





U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting Your Health



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet



European Medicines Agency



The screenshot shows the FDA website interface. At the top, there's a navigation bar with the FDA logo and the text "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION". Below this is a search bar and a menu with categories like Home, Food, Drugs, Medical Devices, etc. The main content area features a large banner for "Rare Disease Day 2019" with images of people and a DNA helix. To the right of the banner is a sidebar with sections for "For Consumers", "For Patients", "For Health Professionals", "For Scientists & Researchers", and "For Industry". At the bottom, there's a taskbar with various application icons and system information like "HU", "94%", and "6:01 2019.03.07".

Warning Letters and Notice of Vi x

https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuti...

U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Drugs

Home > Drugs > Guidance, Compliance & Regulatory Information > Enforcement Activities by FDA > Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies

Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies

- Warning Letters 2019
- Warning Letters 2018**
- Warning Letters 2017
- Warning Letters 2016
- Warning Letters 2015

Warning Letters 2018

SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

These letters are supplied by the CDER Freedom of Electronic Information Office. This page only covers Office of Prescription Drug Promotion (formerly Division of Drug Marketing, Advertising and Communications) and CDER Headquarters Warning Letters. For District Office Warning Letters see the [Main FDA FOI Warning Letters Page](#). Some of the letters have been redacted or edited to remove confidential information. Matters described in FDA warning letters may have been subject to subsequent interaction between FDA and the recipient of the letter that may have changed the regulatory status of the issues discussed in the letter.

- [Office of Prescription Drug Promotion Letters](#)
- [Office of Compliance/Immediate Office](#)
- [Office of Manufacturing Quality Letters](#)
- [Office of Scientific Investigations Letters](#)
- [Office of Unapproved Drugs and Labeling Compliance](#)

Taskbar: Windows, File Explorer, Chrome, VS Code, Edge, Outlook, Adobe Reader, PowerPoint, Excel, Word, OneDrive, RSA, Help, HU, 95% battery, 6:05 2019.03.07

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
Tel.: (1) 8869-300, E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
1372 Postafiók 450.

ENGLISH

Közlemények Események Projektek Innovációs Iroda EMKI keresés

Jogszabályok, irányelvek

Pénzügy

Formanyomtatványok

JOGSZABÁLYOK, IRÁNYELVEK

PÉNZÜGY

FORMANYOMTATVÁNYOK

EU jogszabályok, irányelvek

Gyógyszerekkel kapcsolatos uniós jogszabályok

[Az Európai Parlament és a Tanács 726/2004/EK rendelete \(2004. március 31.\) az emberi illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról](#)

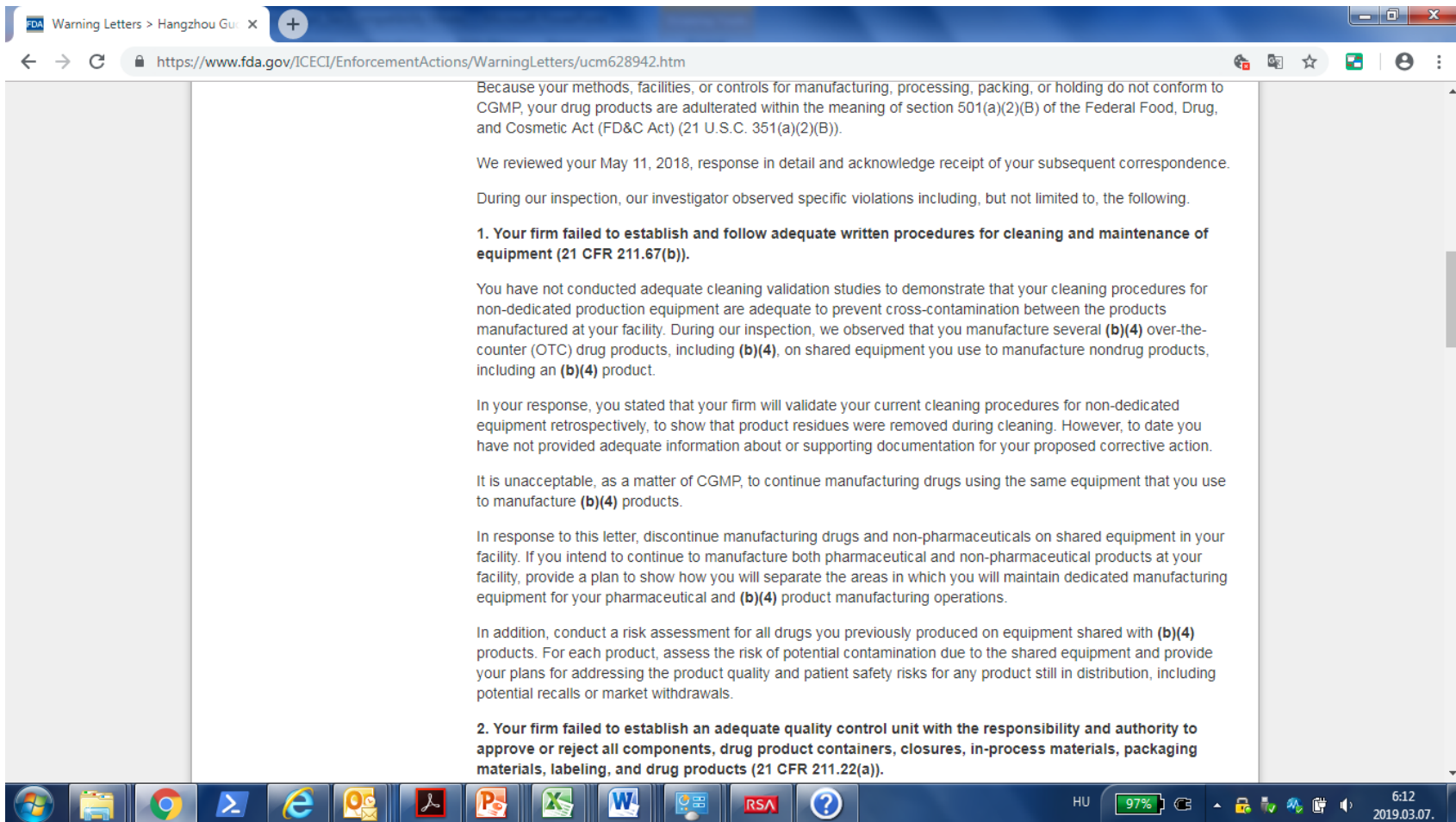
[Az Európai Parlament és a Tanács 1901/2006/EK rendelete \(2006. december 12.\) a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról](#)

[A Bizottság 1084/2003/EK rendelete \(2003. június 3.\) az emberi illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények egy tagállam illetékes hatósága által kiadott forgalomba hozatali engedélyben foglalt módosításának vizsgálatáról](#)

[A Bizottság 1234/2008/EK rendelete \(2008. november 24.\) az emberi illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó feltételek módosításainak vizsgálatáról](#)

[Az Európai Parlament és a Tanács 2001/20/EK irányelve \(2001. április 4.\) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről](#)

HU 90% 5:53 2019.03.07.



Warning Letters > Hangzhou Gu

https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm628942.htm

Because your methods, facilities, or controls for manufacturing, processing, packing, or holding do not conform to CGMP, your drug products are adulterated within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)).

We reviewed your May 11, 2018, response in detail and acknowledge receipt of your subsequent correspondence.

During our inspection, our investigator observed specific violations including, but not limited to, the following.

1. Your firm failed to establish and follow adequate written procedures for cleaning and maintenance of equipment (21 CFR 211.67(b)).

You have not conducted adequate cleaning validation studies to demonstrate that your cleaning procedures for non-dedicated production equipment are adequate to prevent cross-contamination between the products manufactured at your facility. During our inspection, we observed that you manufacture several (b)(4) over-the-counter (OTC) drug products, including (b)(4), on shared equipment you use to manufacture nondrug products, including an (b)(4) product.

In your response, you stated that your firm will validate your current cleaning procedures for non-dedicated equipment retrospectively, to show that product residues were removed during cleaning. However, to date you have not provided adequate information about or supporting documentation for your proposed corrective action.

It is unacceptable, as a matter of CGMP, to continue manufacturing drugs using the same equipment that you use to manufacture (b)(4) products.

In response to this letter, discontinue manufacturing drugs and non-pharmaceuticals on shared equipment in your facility. If you intend to continue to manufacture both pharmaceutical and non-pharmaceutical products at your facility, provide a plan to show how you will separate the areas in which you will maintain dedicated manufacturing equipment for your pharmaceutical and (b)(4) product manufacturing operations.

In addition, conduct a risk assessment for all drugs you previously produced on equipment shared with (b)(4) products. For each product, assess the risk of potential contamination due to the shared equipment and provide your plans for addressing the product quality and patient safety risks for any product still in distribution, including potential recalls or market withdrawals.

2. Your firm failed to establish an adequate quality control unit with the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging materials, labeling, and drug products (21 CFR 211.22(a)).

Taskbar: Windows, File Explorer, Chrome, VS Code, Edge, Outlook, Adobe Reader, PowerPoint, Word, Teams, RSA, Help, HU, 97% battery, 6:12 2019.03.07.



The screenshot shows a web browser window displaying an FDA Warning Letter. The browser's address bar shows the URL: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm628942.htm>. The page content includes the FDA logo and the text: "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION", "10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993", "Via UPS Return Receipt Requested", "Warning Letter 320-19-08", "December 14, 2018", "Mr. Qicai Fu, General Manager, Hangzhou Guoguang Touring Commodity Co., Ltd., No. 8 Yushun Road, Jingshan Town, Yuhang District, Hangzhou, Zhejiang, 311116, CHINA", "Dear Mr. Fu:", "The U.S. Food and Drug Administration (FDA) inspected your drug manufacturing facility, Hangzhou Guoguang Touring Commodity Co., Ltd. at No. 8 Yushun Road, Jingshan Town, Yuhang District, Hangzhou, Zhejiang, from April 17 to 20, 2018.", "This warning letter summarizes significant violations of current good manufacturing practice (CGMP) regulations for finished pharmaceuticals. See 21 CFR, parts 210 and 211.", "Because your methods, facilities, or controls for manufacturing, processing, packing, or holding do not conform to CGMP, your drug products are adulterated within the meaning of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B))."

**INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF
TECHNICAL REQUIRMENTS FOR REGISTRATION OF
PHRMACEUTICALS FOR HUMAN USE**



**World Health
Organization**



**PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME**

Welcome to the ICH official website

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of drug registration. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to the increasingly global face of drug development. ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective, and high quality medicines are developed and registered in the most resource-efficient manner. On 23 October 2015, ICH announced organisational changes as it marks 25 years of successful harmonisation.

MedDRA Management Committee

The MedDRA Management Committee met in Charlotte, NC, USA on 10 & 11 November 2018. For more information on the meeting, see the [MedDRA Press Release](#).

Discover ICH Products

Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities... [\(more\)](#)

[View All Quality Guidelines](#)

Help to Shape the ICH Guidelines

Your contribution will be considered by ICH for the following documents currently under consultation:

- [Draft Guidelines](#)
- [Q&As](#)
- [GCP Renovation](#)

Recent News

6 February 2019
[Reflection Paper on Further Opportunities for Harmonization of Standards for Generic Drugs available now on the ICH website](#)

The ICH Reflection Paper on Further Opportunities for Harmonization of Standards for...

10 January 2019
[The minutes of the ICH Assembly meeting in Charlotte, NC, USA, in November 2018, available now on the ICH Website](#)

In November 2018, the ICH Assembly met in Charlotte, NC, USA for their bi-annual meeting....



- **Gyógyszergyártás:** olyan engedélyhez kötött termelőtevékenység, ahol ellenőrzött ipari körülmények között gyógyszert állítanak elő





1912: REX Pharmaceutical
Chemical Company



1952: Hajdúsági Pharmaceutical Factory

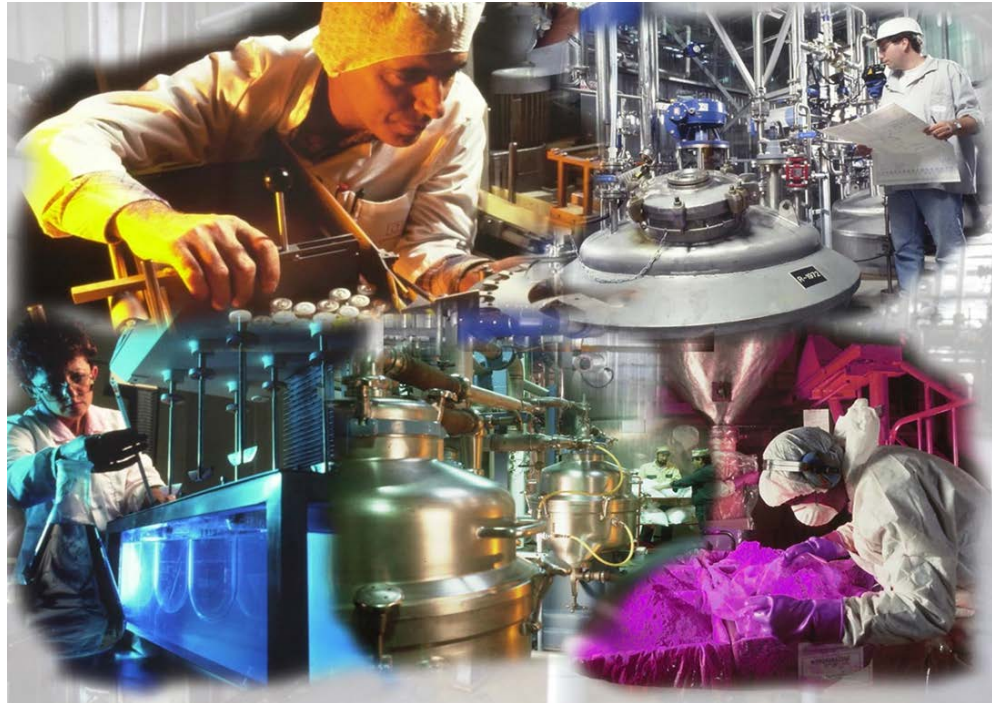
- 1960 BIOGAL
- 1995 TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.



Vállalat	Alapítás éve
Richter Gedeon	1901
Egis	1913
Chinoin	1910
Alkaloida	1927



- **Hatóanyag gyártás** : az vásárolt anyagok átvételétől a gyógyszerhatóanyag gyártásáig és csomagolásáig, kiszállításig végrehajtott összes műveletet magában foglalja.





- A **minőségbiztosítás** tervezett, és szervezett munkák összessége, melynek betartásával megvalósítható, hogy a gyógyszerek, és a hatóanyagok minősége megfeleljen a felhasználás céljára, vagyis betegeknek.





- **Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat** (GMP : Good Manufacturing Practice) betartásával elérhető, hogy a termékeket **mindenkor olyan minőségi követelmények szerint gyártsák és ellenőrizzék**, amelyek alkalmazása biztosítja, hogy ezek a termékek a forgalomba hozatali engedély követelményeinek eleget tegyenek és megfeleljenek arra a célra, amire szánták.

A gyógyszerhatóanyagok feleljenek meg a vonatkozó minőségi és tisztasági követelményeknek.

- A GMP követelményei a gyártáson kívül a minőségellenőrzésre, szállításra is vonatkoznak.



Szabályozások teszik kötelezővé



- A **gyógyszerek és gyógyszer-hatóanyagok** gyártásának GMP megfelelőségének megállapítása érdekében az OGYÉI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) helyszíni ellenőrzéseket végez. Az inspekció eredményét GMP igazolás (GMP Certificate) formájában tanúsítja.





- **Harmonizáció:** ICH (International Conference on Harmonisation, Nemzetközi Egységesítési Konferencia) Európai Unió, USA és Japán szabályozásának összehangolása
- **Eredménye:** **Q7 A gyógyszeralapanyag gyártás irányelveit tartalmazó dokumentum.** Alapját képezi egy hatósági inspekció ill. vevői audit egységes szempontrendszerének.
- **Európai Unió:** Q7-n alapuló EU Direktívák bevezetése
 - **Eudralex** The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
 - **Volume 4** EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
 - **Part II** Basic Requirements for Active Substances Used as Starting Materials



FDA Warning Letters > Hangzhou Gui x GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL x +

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf

Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plants	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical"	Establishment	Maintenance	Introduction of	Isolation	Physical

Windows taskbar showing icons for Internet Explorer, Google Chrome, Outlook, Adobe Reader, PowerPoint, Excel, Word, and other applications. System tray shows date 2019.03.07 and time 6:37.



Hazai szabályozás

- **2005. évi XCV. törvény**

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról

- **44/2005. (X. 19.) EüM rendelet**

„Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről” című EüM. rendelet teszi kötelezővé a Helyes Gyártási gyakorlat betartását.





I. rész Gyógyszerkészítményekre vonatkozó általános szabályok

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

II. rész Gyógyszerhatóanyagok gyártására vonatkozó alapkövetelmények

Part II - Basic Requirements for Active Substances Used as Starting Materials (ICH Q7)

III. rész A GMP-hez kapcsolódó dokumentumok

Part III - GMP related documents

(Gyártóhely alapadatok, Q9 Minőségügyi kockázatkezelés irányítás,
Q10 Gyógyszeripari minőségügyi rendszer)

Mellékletek

Annexes



- A **betegeknek!!!!!!!**

A gyógyszer biztonságos, hatásos, megfelelő minőségű legyen.



- Hatósági szabályozásoknak (hatósági inspekciókon OGYÉI, FDA....)

- A vevőknek (vevői auditokon).

- A piacoktól és partnerektől függően a vizsgálatokat európai, amerikai és egyéb gyógyszerkönyveknek megfelelően kell elvégezni.





A **thalidomid** (INN: *thalidomide*) csontvelőrák és lepra elleni gyógyszer. Az ötvenes évek végén jelent meg Nyugat-Németországban **Contergan** néven, mint recept nélkül kapható nyugtató. 1961-ben visszavonták, mivel súlyos fejlődési és idegrendszeri károsodást okozott. Sokan a modern idők egyik legnagyobb orvosi tragédiájának tartják.

Története

1957–1961 között sok országban forgalmazták. **1958-tól hirtelen megnőtt a végtag nélküli, illetve fejletlen végtaggal született újszülöttek száma** (phocomelia). Az áldozatok számát **10–20 ezer főre becsülik**. Az 1980-as években kiderült, hogy a racém formában gyártott szernek csak az egyik enantiomere okoz rendellenességet.^[1] Az utóbbi idők felfedezése, hogy az emberi szervezetben az enantiomerek egymásba tudnak alakulni.^[2]

A tragédia után megszigorították a gyógyszerek forgalomba hozását. Csak a hatékony enantiomer kerülhet a készítménybe,^[3] és külön meg kell vizsgálni a gyógyszerek hatását terhes nőkre.

1964-ben a Jeruzsálemi Héber Egyetem kórházában felfedezték, hogy a szer javít a leprában szenvedő betegek állapotán. Azóta felújult az érdeklődés az anyag iránt. 1998-ban az FDA^[4] is jóváhagyta a szer lepra elleni használatát.

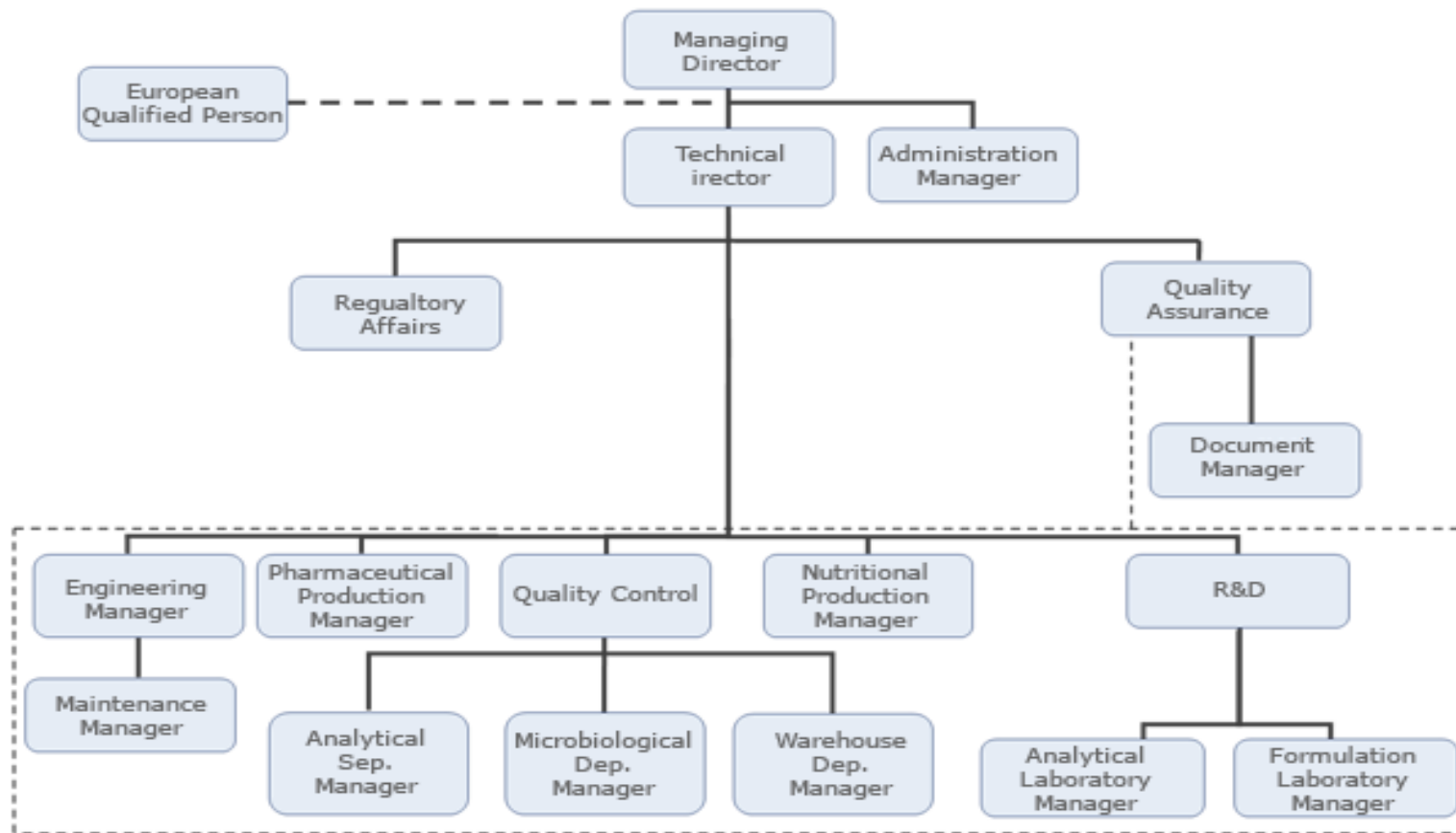


1. Fejezet Minőségirányítás
2. Fejezet Személyzet
3. Fejezet Helyiségek és berendezések
4. Fejezet Dokumentáció
5. Fejezet Gyártás
6. Fejezet Minőség-ellenőrzés
7. Fejezet Szerződésen alapuló gyártás és analízis (bérmunka)
8. Fejezet Panaszok és forgalomból való kivonás
9. Fejezet Önellenőrzés



Minőségirányítási alapelvek megadása

- A minőségért a gyártásban részt vevő **összes személynek** viselnie kell a felelősséget.
- Hibátlanul működő minőségbiztosítási rendszer , minőségügyi egységek létrehozása szükséges, melyek függetlenek a termeléstől.
- A minőségbiztosítás (Q.A.), a gyógyszerkészítmények helyes gyártása (GMP) és a minőség-ellenőrzés (Q.C.) alapelvei szoros összefüggésben vannak egymással.





A GMP alapkövetelmények definiálása

- Jól definiált és rendszeresen felülvizsgált gyártási folyamat szükséges.
- A gyártás kritikus lépéseit, és a komolyabb változásokat validálni kell.
- **Megfelelően képzett és elegendő gyakorlattal rendelkező személyzet szükséges.**
- Alkalmas helyiségek és elegendő hely szükséges (tárolás , gyártás , ellenőrzés).
- Célszerű berendezések és ellátórendszerekre van szükség.
- Hibátlan anyagokkal, csomagolásokkal, címkékkel kell dolgozni.
- Jóváhagyott előírások, utasítások alapján kell dolgozni
- Helyes raktározás, szállítási gyakorlat betartása szükséges.



- Világos és félreérthetetlen nyelvezettel leírt előírások és utasítások szükségesek.
- Úgy kell oktatni a munkaerőt, hogy feladatukat hibátlanul végezzék.
- Gyártási és ellenőrzési adatokat dokumentálni kell.
- Szokásostól eltérő adatok kivizsgálása szükséges.
- **Adatok megőrzése és visszakereshetősége szükséges.**
- Minőségromlás elkerülése (GDP) a kiszállításkor minimális legyen.
- Visszahívási rendszer kidolgozása szükséges.
- A piacra került termékekkel kapcsolatos panaszokat ki kell vizsgálni.
- Szabályozás: SOP-k -ban megadva.



ELVEK

- A gyógyszerek hibátlan gyártása, valamint a jó minőségbiztosítási rendszer létrehozása és működtetése az emberek megbízhatóságán alapszik.
- A gyártó felelős azért, hogy a személyzet a feladatok végrehajtásához kellően képzett legyen. Minden egyes személy számára tegyék világossá, hogy ő miért felelős, és ezt írják le.
- **A személyzet minden tagjának ismernie kell a GMP elveiből az ő munkájára vonatkozó részeket. Mindenki részesüljön kezdeti és fenntartó oktatásban, amelybe tartozzanak bele a helyi követelményeknek megfelelő higiénés rendszabályok is.**



ÁLTALÁNOS SZEMPONTOK

- Elegendő számú, kellően képzett és megfelelő gyakorlattal rendelkező személyzet szükséges (**feladatköre ne érje el azt a mértéket, amely már a minőség rovására mehet**).
- Mindenkinek legyen munkaköri leírása, definiált feladatokkal és felelőségi körrel. A vezetőknek legyen megfelelő képzettségű helyettesük.
- Kulcsemberek a termelésvezető és a minőség-ellenőrzés/minőségbiztosítás vezetője.



OKTATÁS

- Mindazok, akiknek a munkája a termék minőségét befolyásolhatja, oktatásban kell részesüljenek.
- Alap GMP oktatás mindenkinek szükséges, ez alapfeltétele a munka elkezdésének.

Idézet a GMP-ből:

Ne engedjenek a gyártótérbe vagy a minőség-ellenőrzés területére látogatókat vagy olyan személyeket, akik nincsenek kiképezve az ott folyó feladatra. Ha ez valamiért elkerülhetetlen, úgy előre világosítsák fel őket, különösen a személyi higiénével és a védőöltözetek hordásával kapcsolatban. Ezeket a személyeket szigorúan tartsák szemmel (2.11.).



HIGIÉNE

- A személyzetnek helyes higiéniai és egészségügyi magatartást kell tanúsítania.
- A gyógyszerkészítmények gyártásával foglalkozó személyeknek ne legyen fertőző betegsége, és ne legyen nyílt seb a fedetlen bőrfelületükön.
- A személyzetnek az általa végzett gyártási tevékenységhez alkalmas tiszta ruházatot kell viselnie, és ezt a ruházatot megfelelő időben váltani kell. Szükség esetén a köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok szennyeződéstől való védelme érdekében további - pl. fejet, arcot, kezet, kart is fedő - védőruházatot kell viselni.

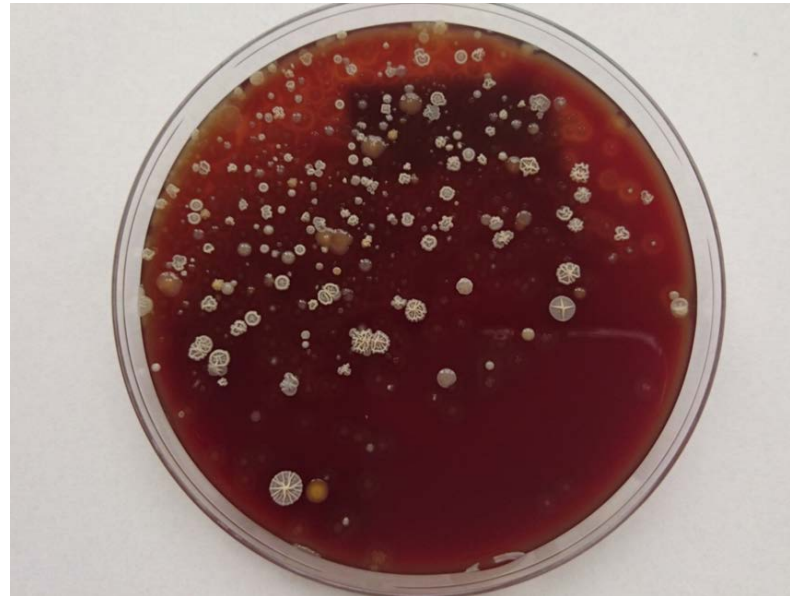


HIGIÉNE

- A személyzetnek kerülnie kell a közvetlen érintkezést köztitermékekkel, vagy gyógyszerhatóanyagokkal.
- A dohányzást, étkezést, ivást, rágógumi rágást és élelmiszerek tárolását a gyártóterületektől elválasztott, kijelölt, meghatározott terekre kell korlátozni.
- Se a terméket, se a gépnek azt a részét, amelyik a termékkel közvetlenül találkozik, ne érintse meg kézzel a gép kezelője.
- Kézmosó eszközök helyes használatát be kell tartani.

Kézlenyomat





Tüsszentés

Egy tüsszentéssel akár 200.000 mikroorganizmust permetezünk szét.



Tanácsadók

- A köztitermékek és gyógyszerhatóanyagok gyártásáról és ellenőrzéséről tanácsot adó szakértőknek megfelelő képzettséggel, gyakorlattal és tapasztalattal vagy ezek valamelyikével kell rendelkezniük ahhoz, hogy tanácsot adjanak abban a tárgykörben, amelyhez szolgálataikat igénybe vették.
- A szakértők nevét, címét, szakképesítését és az általuk nyújtott szolgáltatás fajtáját tartalmazó nyilvántartást kell vezetni.





SZERZŐDÉSES PATRNEREK oktatása

- Alap GMP + biztonságtechnikai oktatás a munka kezdése előtt mindenkinek kötelező.
- Az oktatás írásbeli visszakerdezéssel zárul.
- Min 80 % -nak kell lenni a visszakerdezés eredményének.
- Az alap GMP és a biztonságtechnikai oktatást évente ismételni kell.





A gyártóterületen fontos

- **Keresztszennyeződés megakadályozása (multifunkciós üzemek miatt)**
- **Porképződés minimalizálása**
- **Szennyeződés veszélyek minimalizálása.**
- **Tisztíthatóság biztosítása.**
- **Berendezések státusza állapotjelölő táblán jelölve kell legyen, ugyanígy a tiszta helyiségek állapota is.**
- **Világítás, hőmérséklet, nedvességtartalom, légcseré megfelelő legyen.**
- **Rovarok és rágcsálók bejutásának megakadályozása szükséges.**
- **Mindenki csak oda mehet ahová van belépési engedélye..**



- Raktárterületre vonatkozó alapelvárások
 - Különböző anyagok rendezett, tiszta tárolása szükséges
 - Karantén kialakítása szükséges azoknak az anyagoknak melyeket nem lehet még a gyártásban felhasználni
 - Mintavételezés szabályozása





- Mindenkinnek ismerni kell az adott területre vonatkozó szabályozást ahol dolgozik. **A területen dolgozóknak tudni kell róla ha külsős dolgozó érkezik .**
- A gyártó területen a tiszta rendezett állapot fenntartása szükséges.





- Különböző tisztasági fokú területek vannak, melyek speciális beöltözési szabályok betartását igénylik.
- Tiszta , ellenőrzött területen ahol a hatóanyagok letöltése és gyógyszerek gyártása történik , speciális védőöltözet viselése kötelező. Ezek a területek zsilippel vannak elválasztva a külső környezettől.





Mérlegek és mérő műszerek

- A mérő-, a súlymérő-, a kijelző- és az ellenőrző berendezéseket előre megadott időnként megfelelő módszerrel kalibrálni kell.
- A kalibrálást kontraktorok végzik. A kalibrálás után kalibrálási bizonyítvány kiadása szükséges. Ezt követően zöld címke kerül a műszerre, mely a kalibrálás idejét és érvényességét is tartalmazza.





- **Gyártási folyamat**
 - Előírások szerint kell menjen.
 - Képzett személyzet vehet részt a gyártásban.
 - Készülékek, tartályok jelölése a termék nevével, gyártási számával.
 - Napi feljegyzéseknek elérhetőnek kell lenni.
 - **Egyidejű dokumentálás szükséges.**

- **Teendő visszautasított anyagok esetén**
 - Jelölés, elkülönítés szükséges
 - Javítás módja: visszadolgozás, átdolgozás
 - Megsemmisítés



A dokumentációs rendszer felépítése





- A kézzel írt adatokat **kék színű tollal** kell dokumentálni.



- Ceruza, fekete toll, radírozás, lefestés Tilos.
- Hiba javítása: **szabályosan** (*egy vonallal át kell húzni a nem megfelelő adatot, dátum és aláírás, lehetőség szerint magyarázat szükséges*).

Szabálytalan javítás:

hőmérséklet: ~~25°C~~

Szabályos javítás:

hőmérséklet: 2/4°C*

* téves adat. Helyesen 25°C
javította: RME 2018.07.10.



- Gyártáskísérő lapok tartalmi követelményei
 - Terméknév, gyártási tétel száma, mérete
 - Gyártási lépések neve, időpontja
 - Gyártó készülékek
 - Nyersanyagok azonosító jelölése
 - Gyártásközi ellenőrzések feljegyzései
 - Eltérések dokumentálása aláírással, dátummal
 - Felszabadítási vagy elutasítási döntés
 - Anyagok nyomon követése



- **Tisztítási sarzslapokon, helyiségnaplókban, készülék naplókban** dokumentálhat külső vállalkozó dolgozója is pl: tartálytisztítások.
- Új sarzslap kiadása esetén mindenki oktatásban kell részesüljön, aki részt vesz a gyártási/tisztítási folyamatban és a sarzslapon dokumentál. Amennyiben kenetmintát is vesz a dolgozó / szerződéses partner munkavállalója, erről is kell oktatásban részesüljön. Kizárólag tiszta védőruhában lehet bemenni a tiszta készülékbe + biztonságtechnikai ismeretek szükségesek.



- **A karbantartások doklumentálása** készüléknaplókban / gépcsoportnaplókban (HU-API-16-11) történik.
- Az egyes gyártási folyamatok főbb készülékei, készülékcsopotjai esetében az utasításokban meghatározott tevékenységek elvégzését készüléknaplókban kell dokumentálni.
- A készüléknaplókban fel kell tüntetni az adott készülékben végzett tevékenységeket (gyártás, karbantartás, javítás, stb.) időrendi sorrendben. Karbantartási tevékenységet kettős aláírással kell ellátni, az üzem és a karbantartó részéről is alá kell írni a dokumentumot.



- **Egyidejű dokumentálás:** Az adatokat mindig akkor kell feljegyezni, amikor az egyes műveleteket végzik, a műveletek kezdetén és végén, annak a személynek kell dátumozni és aláírni, aki felelős volt az elvégzésükért.





Feladatok:

- Minőségi előíratok készítése
- Laboratóriumi vizsgálatok végrehajtása és dokumentálása
- Stabilitás vizsgálatok koordinálása
- Dokumentumok jóváhagyása
- Kivizsgálások koordinálása
- Változtatások kezelése
- Felszabadítás / elutasítási döntés
- Reklamációk kezelése
- Gyártási dokumentumok (alapanyag, IPC, késztermék, stabilitás) és ellenminták megőrzése.



- Reklamációk kezelése : írásos utasítás alapján történik.
- Kivizsgálások, tények írásos rögzítése és nyomon követése szükséges.
- Meg kell tervezni azt a rendszert , melynek segítségével a már kiszállított terméket ismert vagy vélt hibája miatt azonnal és hatékonyan vissza lehet hívni.





Belső audit

- Célja: minőségügyi rendszer felülvizsgálata .
- Rendszeres és független vizsgálat.
- Szakértői csoport végzi a Q7 és EU direktívák útmutatása alapján.





➤ **ALCOA** – Az FDA elvárásai szerint

Minden adatnak:

- **A** ttributable: **Köthető**nek kell lennie: ki észlelte az adatot vagy végezte el a cselekvést és mikor
- **L** egible: **Olvasható**nak kell lennie: az adat olvasható és érthető
- **C** ontemporaneous: **Egyidejű**nek kell lennie: az adatokat abban az időpontban kell rögzíteni, amikor a megfigyelést teszik
- **O** riginal: **Eredeti**nek kell lennie: az esemény első megjelenésekor kell képződnie vagy annak hiteles másolata
- **A** ccurate: **Pontos**nak kell lennie: pontosan, hibától mentesen írja le az eseményt, minden módosítás dokumentált



- **ALCOA+** - Az EU elvárásai szerint a fentieken túl az adatoknak:
- **Teljesnek** (Complete): Minden adatot rögzíteni kell, beleértve az újra vizsgálatokat is.
 - **Következetesnek** (Consistent): Az adatoknak időben megfelelő módon kell követnie egymást.
 - **Tartósnak** (Enduring): Az előírásoknak megfelelő naplókban vagy elektronikus módon kell rögzíteni az adatokat, és védetten kell tárolni azokat.
 - **Elérhetőnek** (Available): Az adat életciklusa során (a keletkezésétől a megsemmisítéséig) elérhetőnek kell lennie a felülvizsgálatokra és auditokra. kell lennie.

HU-API-29-01 Adatintegritás

„5.1.4 Az adat integritás megsértését súlyosnak tekintjük és a TEVA Magatartási kódexének megsértését jelenti. Szándékos adat integritás megsértést nem tűrünk meg, és ez fegyelmi intézkedést eredményez, beleértve akár a felmondást is



KÖSZÖNJÜK FIGYELMÉT!!!!!!

