Ký bởi: Cổng Thông tin điện tử Chính phủ
Email: thongtinchinhphu@chinhphu.vn
Cơ quan: Văn phòng Chính phủ
Thời gian ký: 28.01.2019 10:30:30 +07:00

VĂN BẢN QUY PHẠM PHÁP LUẬT

BỘ Y TẾ

Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc

(Tiếp theo Công báo số 41 + 42)

Phụ lục II

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC SINH HỌC LÀ DẪN XUẤT TỪ MÁU VÀ HUYẾT TƯƠNG NGƯỜI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI

(Ban hành kèm theo Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuật ngữ và chữ viết tắt .....
1. Quản lý chất lượng.....
2. Nhân sự .....
3. Tài liệu .....
4. Nhà xưởng và thiết bị .....
5. Đánh giá và thẩm định.....
6. Quản lý vật liệu và thuốc thử.....
7. Sản xuất.....
8. Hợp đồng sản xuất, phân tích và dịch vụ.....

Thuật ngữ và chữ viết tắt

Các định nghĩa đưa ra dưới đây được áp dụng với các điều khoản sử dụng trong hướng dẫn này. Các thuật ngữ này có thể có ý nghĩa khác trong những hoàn cảnh khác.

Chiết tách (apheresis)

Là quá trình lấy một hoặc nhiều thành phần máu từ người hiến máu bằng cách lấy máu toàn phần, tách bằng ly tâm và/hoặc lọc thành các thành phần máu.

Tiếp nhận máu (blood collection)

Là quy trình mà một đơn vị máu được lấy cùng với chất chống đông máu và/hoặc dung dịch bảo quản, trong điều kiện tránh nhiễm khuẩn, tổn thương tế bào và/hoặc hoạt hóa đông máu có thể gây ra do việc tiếp nhận máu.

Thành phần máu

Thành phần máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, tủa lạnh và huyết tương) có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, trong điều kiện để có thể được sử dụng trực tiếp cho mục đích điều trị hoặc sử dụng như là nguyên liệu điều chế sản xuất tiếp theo.

Cơ sở cung cấp máu (blood establishment)

Bất kỳ tổ chức, cơ sở hoặc cơ quan chịu trách nhiệm về bất kỳ khía cạnh nào liên quan đến việc tiếp nhận máu, xét nghiệm, xử lý, lưu trữ, cho phép lưu hành và/hoặc phân phối máu hoặc các thành phần máu để sử dụng cho truyền máu hoặc tiếp tục sản xuất công nghiệp.

Các sản phẩm máu

Bất kỳ chế phẩm trị liệu có nguồn gốc từ máu người, bao gồm máu toàn phần, thành phần máu và các sản phẩm thuốc có nguồn gốc từ huyết tương.

Hiệu chuẩn

Là tập hợp các hoạt động, dưới những điều kiện đặc thù, nhằm thiết lập mối quan hệ giữa giá trị đo được bằng một thiết bị đo hoặc hệ thống đo lường, hoặc các giá trị thể hiện bằng một phương thức đo lường vật chất và tương ứng với giá trị đã biết của chuẩn tham chiếu.

CJD/vCJD

Bệnh Creutzfeld-Jakob/các biến thể của bệnh Creutzfeld-Jakob.

Hệ thống kín (close system)

Một hệ thống được thiết lập cho việc tiếp nhận máu, tách máu và thành phần máu dưới điều kiện vô trùng, sản xuất dưới điều kiện sạch, kín với môi trường bên ngoài và tiệt trùng bằng một phương pháp đã được thẩm định và phê duyệt.

Hệ thống máy tính

Một hệ thống bao gồm cả đầu vào của dữ liệu, xử lý điện tử và thông tin đầu ra được sử dụng hoặc để báo cáo hoặc điều khiển tự động.

Bên nhận hợp đồng

Cơ sở hoặc tổ chức thực hiện công việc đặc thù hoặc dịch vụ cụ thể theo một hợp đồng cho một tổ chức khác.

Bên giao hợp đồng

Cơ sở hoặc tổ chức giao phần công việc đặc thù hoặc dịch vụ cụ thể cho một tổ chức khác và thiết lập một hợp đồng xác định nhiệm vụ và trách nhiệm của mỗi bên.

Người hiến máu

Một người được xác định là có điều kiện sức khỏe tốt, tự nguyện hiến máu hoặc các thành phần máu, bao gồm cả huyết tương để phân đoạn.

Phân phối (distribution)

Các hoạt động cung cấp máu và thành phần máu cho các cơ sở sử dụng máu, ngân hàng máu bệnh viện hoặc cơ sở sản xuất sản phẩm y tế có nguồn gốc từ máu và huyết tương. Nó không bao gồm việc cấp phát máu hoặc các thành phần máu cho bệnh nhân để truyền máu.

Người hiến máu được xét nghiệm lần đầu

Một người hiến máu hoặc huyết tương được xét nghiệm lần đầu về các bệnh lây truyền ở cơ sở cung cấp máu.

Thực hành tốt sản xuất (GMP)

Tất cả các yếu tố trong hoạt động sản xuất nhằm tạo ra sản phẩm hay dịch vụ cuối cùng luôn đáp ứng tiêu chí kỹ thuật thích hợp và tuân thủ các nguyên tắc đã định.

HAV, viêm gan vi rút A

Là vi rút không vỏ sợi đơn RNA gây bệnh viêm gan A.

HBsAg, kháng nguyên bề mặt viêm gan vi rút B

Các kháng nguyên ngoại vi của virus viêm gan B.

HBV, vi rút viêm gan B

Là virus sợi kép DNA có vỏ gây bệnh viêm gan B.

HCV, virus viêm gan C

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây bệnh viêm gan C.

HIV, Virus gây suy giảm miễn dịch ở người

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

HTLV 1 và 2 (Human T-cell Lymphotropic Virus, types 1 and 2)

Là virus sợi đơn RNA có vỏ, điển hình là kết hợp với tế bào.

Sản xuất

Tất cả các quá trình hoặc các bước hoạt động - bao gồm việc mua hoặc lựa chọn nguyên liệu và sản phẩm, điều chế, kiểm soát chất lượng, cho phép xuất xưởng, lưu trữ và phân phối các sản phẩm và các kiểm soát liên quan - được sử dụng để sản xuất sản phẩm máu. Điều này cũng bao gồm quá trình tiếp nhận hiến máu.

Điểm hiến máu lưu động

Một đơn vị hoặc vị trí được sử dụng tiếp nhận hiến máu và/hoặc thành phần máu, hoạt động tạm thời hoặc tại các địa điểm di động nằm ngoài các điểm hiến máu cố định, thuộc trách nhiệm của cơ sở cung cấp máu.

Kỹ thuật khuếch đại acid nucleic (NAT)

Một phương pháp xét nghiệm để phát hiện sự có mặt của một vùng đích trên bộ gen của vi sinh vật có sử dụng các kỹ thuật khuếch đại chuỗi (PCR).

Yếu tố nguy cơ

Một việc, nếu không được phát hiện kịp thời, sẽ ảnh hưởng đến an toàn của người được truyền máu hoặc người hiến máu.

Cơ quan quản lý quốc gia (NRA)

Là thuật ngữ của WHO dành cho cơ quan quản lý y tế quốc gia. Cơ quan quản lý quốc gia ban hành và thực thi các quy định về y tế.

Huyết tương dành cho phân đoạn

Phần chất lỏng của máu người còn lại sau khi tách các thành phần tế bào từ máu toàn phần thu thập trong bình đựng chất chống đông máu, hoặc tách bằng cách lọc liên tục và/hoặc ly tâm máu được chống đông trong quy trình chiết tách, dự định để tiếp tục điều chế.

Xử lý (production)

Tất cả các hoạt động liên quan đến việc tạo ra các thành phần máu, từ tiếp nhận hiến máu thông qua xử lý cho tới khi hoàn thành sản phẩm (thành phần máu).

Đánh giá chất lượng (qualification)

Một tập hợp các hành động sử dụng để cung cấp bằng chứng là bất cứ thiết bị, nguyên liệu quan trọng hoặc thuốc thử sử dụng để sản xuất ra sản phẩm cuối cùng, có ảnh hưởng đến chất lượng, an toàn của một sản phẩm đều đáng tin cậy như dự định hoặc quy định và đều cho kết quả mong đợi.

Tiêu chuẩn chất lượng

Tập hợp các đặc tính của một thực thể có ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng yêu cầu đã được công bố và được nhắc đến, và hiệu suất nhất quán và đáng tin cậy của dịch vụ hoặc sản phẩm phù hợp với những yêu cầu đặc biệt. Những yêu cầu này gồm các thuộc tính an toàn và chất lượng của các sản phẩm dùng trong trị liệu và là nguyên liệu đầu vào cho quy trình sản xuất tiếp theo.

Đảm bảo chất lượng

Một phần của quản lý chất lượng tập trung vào việc cung cấp bằng chứng là các yêu cầu về chất lượng đã được đáp ứng.

Quản lý chất lượng

Các hoạt động phối hợp nhằm điều hành và kiểm soát một tổ chức về mặt chất lượng.

Hệ thống quản lý chất lượng

Hệ thống quản lý, điều hành, kiểm soát một tổ chức đảm bảo chất lượng và đảm bảo giám sát được các bước, quy trình, thủ tục và chính sách liên quan đến các hoạt động chất lượng.

Quản lý nguy cơ chất lượng (Quality Risk Management - QRM)

Một quá trình có tính hệ thống để đánh giá, kiểm soát, liên lạc và xem xét các nguy cơ đối với chất lượng của sản phẩm trong suốt chu trình của sản phẩm.

Biệt trữ

Tình trạng nguyên liệu ban đầu hoặc nguyên liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hoặc thành phẩm được cách ly vật lý hoặc bằng phương tiện khác nhau trong khi đợi quyết định cho phép xuất xưởng để sử dụng hoặc loại bỏ.

Người hiến máu thường xuyên

Người thường hiến máu, thành phần máu hoặc huyết tương đều đặn theo các khoảng thời gian tối thiểu ở cùng một cơ sở cung cấp máu.

Người hiến máu nhắc lại

Người đã từng hiến máu ở cùng một cơ sở cung cấp máu nhưng không đều đặn trong khoảng thời gian để được coi là hiến máu thường xuyên.

Phản ứng lặp lại

Lần hiến máu được coi là có phản ứng lặp lại, nếu có phản ứng trong xét nghiệm sàng lọc được kiểm tra lại bằng cùng loại kỹ thuật xét nghiệm, và có ít nhất có một xét nghiệm lặp lại cũng có phản ứng.

Thẩm định

Những hành động nhằm chứng minh hiệu năng quy trình, quá trình, hoạt động hoặc hệ thống cho ra kết quả mong đợi. Việc thẩm định thường được thực hiện theo một quy trình xác định đã được phê duyệt, trong đó mô tả các loại thử nghiệm và tiêu chí chấp nhận.

WNV, West Nile Virus

Là vi rút sợi đơn RNA có vỏ gây bệnh sốt sông Tây Nile.

1. Quản lý chất lượng

1.1. Nguyên tắc

Chất lượng là trách nhiệm của tất cả những người tham gia vào các quá trình khác nhau của cơ sở cung cấp máu. Việc quản lý cơ sở cung cấp máu là trách nhiệm giám sát một cách hệ thống về chất lượng, thực hiện và duy trì một hệ thống quản lý chất lượng. Một chương trình chất lượng phải được thiết kế để đảm bảo rằng mỗi sản phẩm (bao gồm huyết tương để phân đoạn) được sản xuất theo cùng một cách thức trong cả quá trình từ người hiến máu đến khi phân phối các sản phẩm cuối cùng.

Quản lý chất lượng bao gồm tất cả các hoạt động để xác định chính sách chất lượng, mục tiêu, trách nhiệm và thực hiện thông qua lập kế hoạch chất lượng, kiểm soát chất lượng, đảm bảo chất lượng, cải tiến chất lượng để đảm bảo chất lượng và an toàn đối với máu, thành phần máu.

Đạt được các chính sách và mục tiêu chất lượng là trách nhiệm của Lãnh đạo cơ sở cung cấp máu, đòi hỏi sự tham gia và cam kết của tất cả các nhân viên trong toàn bộ cơ sở cung cấp máu. Lãnh đạo cơ sở phải định kỳ xem xét lại hệ thống chất lượng để xác minh hiệu quả của nó và áp dụng biện pháp khắc phục nếu cần thiết.

Trong cơ cấu tổ chức của cơ sở cung cấp máu phải có một đơn vị quản lý chất lượng bao gồm một hoặc nhiều người. Cán bộ quản lý chất lượng phải có trách nhiệm đảm bảo có đủ bằng chứng ghi nhận rằng các chính sách, quy trình và thực hành chất lượng đang được thực hiện đầy đủ. Lãnh đạo cao nhất, phối hợp với đơn vị quản lý chất lượng phải xây dựng và thực hiện các chính sách đảm bảo chất lượng với mục tiêu cung cấp định hướng rõ ràng cho tất cả nhân viên. Chính sách và mục tiêu đảm bảo chất lượng phải được thiết kế để đảm bảo mức độ an toàn và chất lượng cao nhất của các thành phần máu được sản xuất từ mỗi đơn vị máu thu thập được. Các chính sách và quy trình phải tuân thủ các quy định và yêu cầu của quốc gia, và ở một số điểm thích hợp, phù hợp với các quy định và yêu cầu của quốc tế.

Nhân viên phải hiểu được các mục tiêu chất lượng và vai trò của mình trong việc hoàn thành các mục tiêu. Hiệu năng của hệ thống quản lý chất lượng phải được đánh giá định kỳ bằng cách xác định liệu các mục tiêu đã hoặc đang được đáp ứng. Nếu có những thiếu sót trong hệ thống chất lượng, phải thực hiện các điều chỉnh và đơn vị quản lý chất lượng phải chịu trách nhiệm giám sát các hành động khắc phục và duy trì sự tuân thủ.

Trong bất kỳ cơ sở cung cấp máu nào, cũng phải có cơ cấu chức năng độc lập cho thực hiện đảm bảo chất lượng và trách nhiệm kiểm soát chất lượng. Chức năng đảm bảo chất lượng phải độc lập với hoạt động sản xuất và phải đảm bảo rằng tất cả các quy trình được thực hiện và ghi hồ sơ. Chức năng đảm bảo chất lượng phải tham gia vào tất cả các vấn đề liên quan đến chất lượng, khi xem xét và phê duyệt tất cả các văn bản liên quan đến chất lượng.

1.2. Đảm bảo chất lượng

Đảm bảo chất lượng là một khái niệm rộng bao gồm tất cả các vấn đề chung hay riêng có ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm. Nó là toàn bộ các thỏa thuận được thực hiện với mục đích đảm bảo rằng sản phẩm đạt được chất lượng cần thiết đáp ứng mục đích sử dụng. Bởi vậy, đảm bảo chất lượng phải hợp nhất với GMP và các yếu tố khác, bao gồm cả những vấn đề nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này - chẳng hạn như thiết kế và phát triển *s*ản phẩm [7].

Đảm bảo chất lượng là một phần của quản lý chất lượng để đảm bảo rằng tất cả quy trình quan trọng được mô tả một cách phù hợp dưới dạng văn bản hướng dẫn (xem chương 5), được thực hiện theo các nguyên tắc GMP và tuân thủ các quy

định phù hợp. Hệ thống đảm bảo chất lượng phải được ghi chép đầy đủ, phân phối và giải thích cho tất cả mọi người tham gia trong quá trình sản xuất.

Tất cả các bộ phận của hệ thống đảm bảo chất lượng phải được cung cấp đủ nguồn lực với nhân viên có năng lực, nhà xưởng phù hợp, thiết bị, phương tiện đủ và phù hợp cho phép các bước sản xuất được hoàn thành một cách an toàn và tuân thủ chất lượng.

1.2.1. Thực hành tốt sản xuất tại các cơ sở cung cấp máu

GMP là một phần của đảm bảo chất lượng nhằm đảm bảo rằng các sản phẩm máu được sản xuất và kiểm soát một cách nhất quán theo tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng, theo yêu cầu của những tiêu chí kỹ thuật đã được xác định trước và theo giấy phép lưu hành, nếu có. GMP nhằm giảm bớt rủi ro vốn có trong bất kỳ hoạt động nào của cơ sở cung cấp máu - như nhiễm khuẩn (bao gồm nhiễm chéo), nhầm lẫn, lây truyền bệnh hay hậu quả xấu bất ngờ khác khi sử dụng các sản phẩm máu. GMP có liên quan đến cả sản xuất và kiểm soát chất lượng.

Các yêu cầu cơ bản của GMP gồm những điều sau đây:

• Tất cả các quy trình sản xuất được xác định rõ bởi các chính sách và quy trình thao tác chuẩn, được xem xét một cách hệ thống theo kinh nghiệm và được chứng minh là có khả năng sản xuất sản phẩm một cách nhất quán đáp ứng yêu cầu chất lượng theo tiêu chí kỹ thuật thích hợp.

• Đánh giá thiết bị, thuốc thử và thẩm định quy trình, phương pháp phải được thực hiện trước khi sử dụng trong sản xuất các sản phẩm dùng cho truyền máu hoặc để tiếp tục sản xuất.

• Tất cả các nguồn lực cần thiết được cung cấp - bao gồm cả nhân viên có năng lực thích hợp đã được đào tạo, cơ sở vật chất đầy đủ, trang thiết bị và nguyên vật liệu phù hợp, quy trình và hướng dẫn đã được phê duyệt, bảo quản và vận chuyển phù hợp.

• Một hệ thống có sẵn nhằm duy trì khả năng truy nguyên nguồn gốc của tất cả các sản phẩm được lưu hành để tạo điều kiện thu hồi, nếu cần, bất kỳ sản phẩm bị nghi ngờ không đáp ứng tiêu chuẩn và có hệ thống xử lý các khiếu nại của khách hàng.

• Một hệ thống có sẵn có chức năng và hoạt động nhằm cải tiến quy trình và chất lượng.

1.2.2. Kiểm soát chất lượng

Kiểm soát chất lượng là một phần của GMP có liên quan với các thông số kỹ thuật, lấy mẫu và thử nghiệm. Kiểm soát chất lượng cũng có liên quan đến cơ cấu tổ chức, hồ sơ văn bản và quy trình cho phép lưu hành sản phẩm nhằm bảo đảm thực hiện đủ xét nghiệm có liên quan cần thiết và không cho phép lưu hành các nguyên liệu, sản phẩm trước khi việc kiểm soát chất lượng của chúng được đánh giá là đạt yêu cầu [7]. Đối với các chương trình kiểm soát chất lượng trong các cơ sở cung cấp máu, tham chiếu phần 9.5 và 9.6.

1.3. Đánh giá chất lượng sản phẩm

Đánh giá chất lượng định kỳ đều đặn hoặc lần lượt phải được tiến hành với mục tiêu xác minh sự ổn định của quy trình hiện có và sự phù hợp của thông số kỹ thuật hiện hành để làm rõ các xu hướng và xác định những cải tiến cần thiết đối với cả sản phẩm và quy trình.

Đánh giá chất lượng sản phẩm cũng có thể được coi như một công cụ khảo sát tình trạng chất lượng tổng thể của mỗi thành phần máu và quy trình sản xuất, bao gồm việc tiếp nhận nguyên liệu ban đầu. Đánh giá như vậy thường phải được thực hiện hàng năm và phải được ghi hồ sơ. Đáp ứng các yêu cầu, khuyến nghị quốc tế và/hoặc Cơ quan quản lý nhà nước, có thể bao gồm:

- Đánh giá các nguyên liệu ban đầu;
- Đánh giá các điểm kiểm soát trọng yếu trong quy trình;
- Đánh giá các kết quả kiểm soát chất lượng và giám sát chất lượng;
- Đánh giá tất cả các thay đổi;
- Đánh giá thực trạng chất lượng thiết bị;
- Đánh giá các thỏa thuận kỹ thuật và hợp đồng;
- Đánh giá tất cả các sai lệch lớn, các lỗi, các vấn đề không tuân thủ và các hành động khắc phục đã thực hiện;
- Đánh giá những kết quả đánh giá nội bộ, các thanh tra, kiểm tra khác và các hành động khắc phục đã thực hiện;
- Đánh giá các khiếu nại và thu hồi sản phẩm;
- Đánh giá lại các tiêu chí chấp nhận hiến máu;
- Đánh giá việc trì hoãn hiến máu;
- Đánh giá các trường hợp hồi cứu.

1.4. Quản lý nguy cơ chất lượng (QRM)

Cơ sở cung cấp máu phải đảm bảo rằng các thành phần máu được sản xuất tại các cơ sở có chất lượng đáp ứng mục đích sử dụng, đáp ứng yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng và không gây nguy cơ cho người nhận do không đảm bảo an toàn, chất lượng, hiệu quả trong suốt vòng đời của sản phẩm. Để chắc chắn đạt được các mục tiêu chất lượng, phải có một hệ thống được thiết kế một cách toàn diện và thực hiện một cách chính xác công tác đảm bảo chất lượng, trong đó bao gồm GMP, kiểm soát chất lượng và quản lý nguy cơ chất lượng.

Phương thức quản lý nguy cơ chất lượng hiệu quả giúp đảm bảo chất lượng sản phẩm bằng cách cung cấp phương tiện chủ động để xác định và kiểm soát các vấn đề có thể xảy ra về chất lượng. Quản lý nguy cơ chất lượng cũng có thể tạo thuận lợi và cải thiện quy trình ra quyết định trong các trường hợp chất lượng có vấn đề hoặc sai lệch so với quy trình chuẩn. Thông số kỹ thuật phải được đánh giá, khi thay đổi phải được đánh giá lại.

Hai nguyên tắc cơ bản của quản lý nguy cơ chất lượng là:

• Việc đánh giá nguy cơ đối với chất lượng và an toàn phải được dựa trên kiến thức khoa học, gắn với việc bảo vệ an toàn cho người hiến máu và người nhận máu.

• Mức độ quan trọng, hình thức và tài liệu hướng dẫn của quy trình Quản lý nguy cơ chất lượng phải tương xứng với mức độ nguy cơ.

Ví dụ về các quy trình quản lý nguy cơ chất lượng và các ứng dụng có trong hướng dẫn Quản lý nguy cơ chất lượng, như Hướng dẫn ICH Q9 [8]. Hướng dẫn này mô tả quy trình, đề xuất lựa chọn phương pháp và các công cụ cho việc áp dụng các nguyên tắc quản lý nguy cơ chất lượng.

1.5. Kiểm soát thay đổi

Hệ thống kiểm soát thay đổi phải được thực hiện để lập kế hoạch, đánh giá và ghi hồ sơ tất cả các thay đổi có thể ảnh hưởng đến chất lượng, khả năng truy nguyên nguồn gốc và sự sẵn có của máu hoặc thành phần máu hoặc những yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự an toàn của máu, thành phần máu, người hiến máu hoặc người nhận máu. Hệ thống kiểm soát thay đổi phải được phê duyệt chính thức, trước khi thực hiện sự thay đổi. Hơn nữa phải đảm bảo rằng các tác động của các đề xuất thay đổi đã được đánh giá và rằng tất cả các biện pháp cần thiết - chẳng hạn như đánh giá chất lượng và thẩm định, đào tạo cán bộ, áp dụng các hướng dẫn làm việc, xem xét lại hợp đồng, đánh giá công tác bảo dưỡng, thông tin về bên thứ

ba và cơ quan có thẩm quyền - được đánh giá và hoàn thành tại thời điểm thay đổi có hiệu lực. Nhu cầu phải có thử nghiệm bổ sung, kiểm tra bổ sung và thẩm định được đánh giá trên cơ sở khoa học. Một phân tích nguy cơ có thể thích hợp như là một phần của Quản lý nguy cơ chất lượng.

Sau khi thực hiện một thay đổi nào đó, việc đánh giá sau khi thực hiện phải được tiến hành để xác định xem liệu việc áp dụng thay đổi có thành công và hiệu quả.

Việc đưa vào sử dụng các thiết bị, quy trình và phương pháp mới phải được coi là một sự thay đổi.

1.6. Đánh giá sai lệch và báo cáo

Bất kỳ sai lệch nào so với quy trình thao tác chuẩn, quy trình đã được thẩm định chất lượng, hoặc không tuân thủ với tiêu chí kỹ thuật hay yêu cầu khác liên quan đến chất lượng đều phải được ghi lại và điều tra. Các nguy cơ tiềm ẩn đối với chất lượng sản phẩm hoặc ảnh hưởng đến sản phẩm khác đều phải được đánh giá.

Phải ghi hồ sơ đánh giá nguyên nhân gây ra sai lệch và quy trình liên quan có thể ảnh hưởng đến sai lệch. Phòng đảm bảo chất lượng hoặc kiểm soát chất lượng phải xem xét, phê chuẩn và ghi hồ sơ các điều tra đã hoàn thành.

Tất cả những sai lệch và không tuân thủ phải được kết nối với một hệ thống cho phép dễ dàng xem xét dữ liệu. Đánh giá dữ liệu phải được thực hiện định kỳ cho phép theo dõi và đánh giá xu hướng của dữ liệu và tạo điều kiện cho cải tiến quy trình.

Việc xử lý các sai lệch và không tuân thủ phải được văn bản hóa. Hoạt động đó phải được thực hiện trong một khoảng thời gian hợp lý để để tránh bất kỳ tác động nào đến sản phẩm khác được sản xuất trong cùng cơ sở cung cấp máu.

Trong những trường hợp nhất định, sản phẩm có thể được chấp nhận sau khi đánh giá sai lệch. Các tài liệu phải bao gồm căn cứ hay lý do để chấp nhận sản phẩm đã sản xuất có sai lệch theo một yêu cầu cụ thể và phải có chữ ký của người có trách nhiệm.

1.7. Hành động khắc phục và phòng ngừa

Cần thiết lập, thực thi và duy trì hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa để đảm bảo hoạt động cải tiến liên tục tại cơ sở cung cấp máu. Các quy trình phải bao gồm việc quản lý sai lệnh và không tuân thủ, các khiếu nại, các

sự kiện và các phát hiện khi đánh giá hệ thống quản lý chất lượng, thanh tra và đánh giá, phải đảm bảo ghi nhận đầy đủ tất cả các hành động khắc phục và phòng ngừa được thực hiện.

Hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa phải đảm bảo rằng mỗi vấn đề chất lượng phải được giải quyết, sửa chữa và ngăn ngừa tái diễn. Các hoạt động này phải được thực hiện trong thời gian giới hạn hợp lý xác định trước. Ban lãnh đạo của cơ sở cung cấp máu phải tham gia vào việc xem xét các hành động khắc phục và phòng ngừa.

Cơ sở cung cấp máu phải có phương pháp và quy trình để thu thập, lưu hồ sơ và đánh giá dữ liệu về chất lượng. Các vấn đề về sản phẩm hoặc chất lượng phải được đưa vào hệ thống hành động khắc phục và phòng ngừa. Dữ liệu chất lượng bao gồm tất cả các lỗi, sai lệch, không phù hợp, các tai nạn, những sự cố suýt xảy ra và khiếu nại. Dữ liệu chất lượng cũng bao gồm kết quả thử nghiệm kiểm tra chất lượng và hoạt động giám sát. Dữ liệu chất lượng phải được đánh giá định kỳ để xác định vấn đề về sản phẩm và chất lượng phải thực hiện hành động khắc phục và xác định xu hướng bất lợi có thể phải yêu cầu hành động phòng ngừa.

1.8. Thanh tra nội bộ

Để giám sát việc thực hiện và tuân thủ hệ thống quản lý chất lượng, thanh tra nội bộ thường xuyên phải được thực hiện theo một quy trình đã được phê duyệt. Thanh tra nội bộ phải được tiến hành bởi những người được đào tạo, độc lập, có năng lực được giao trách nhiệm của phòng đảm bảo chất lượng thuộc cơ sở cung cấp máu.

Thanh tra nội bộ phải được sắp xếp theo lịch trình và bao phủ tất cả các bộ phận trong toàn bộ hoạt động, bao gồm cả hệ thống xử lý dữ liệu. Mỗi cuộc thanh tra phải được thực hiện theo kế hoạch thanh tra đã được phê duyệt trong đó đánh giá sự phù hợp với các yêu cầu nội bộ và các quy định quốc gia và/hoặc quốc tế.

Tất cả các kết quả thanh tra phải được ghi chép và báo cáo cho Lãnh đạo cơ sở.

Hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực hiện kịp thời với cách thức hiệu quả và phải được đánh giá hiệu quả sau khi thực hiện.

Phòng đảm bảo chất lượng thực hiện chức năng Thanh tra nội bộ không được tự đánh giá, mà phải được đánh giá độc lập.

Thanh tra nội bộ không thay thế cho việc thanh kiểm tra chính thức được thực hiện bởi các cơ quan Nhà nước có thẩm quyền thực hiện kiểm tra việc tuân thủ theo các quy định của mỗi quốc gia.

1.9. Khiếu nại và thu hồi sản phẩm

1.9.1. Khiếu nại

Phải có một hệ thống đảm bảo rằng tất cả các khiếu nại được xử lý theo quy trình thao tác chuẩn dưới dạng văn bản đã được phê duyệt. Việc xem xét các khiếu nại phải xác định liệu các khiếu nại có liên quan đến chất lượng sản phẩm máu. Cơ sở cung cấp máu xem xét việc có phải thu hồi sản phẩm hay không. Quy trình này phải được nêu trong quy trình thao tác chuẩn. Khiếu nại, tác dụng phụ hoặc phản ứng có hại, cũng như bất kỳ thông tin liên quan đến nguy cơ sản phẩm lỗi, phải được xem xét một cách cẩn thận và điều tra kỹ lưỡng để tìm ra nguyên nhân gốc rễ của vấn đề. Phải xem xét xác định liệu các sản phẩm khác có bị ảnh hưởng. Tất cả các cuộc điều tra và hành động phải được thực hiện một cách kịp thời để đảm bảo sự an toàn của người nhận không bị tổn hại và các sản phẩm khác được sản xuất trong cùng cơ sở đó không bị ảnh hưởng.

Hành động khắc phục phải được thực hiện ngay để giải quyết nguyên nhân gốc rễ của các vấn đề và các hành động phải được thực hiện để ngăn ngừa việc tái diễn. Phải chủ động theo dõi việc thực hiện các hành động khắc phục (xem phần 3.7).

Nhân viên được chỉ định phải có trách nhiệm quản lý các khiếu nại, phối hợp điều tra, các hành động và các biện pháp được thực hiện trong phạm vi thời gian cụ thể. Phòng đảm bảo chất lượng phải tham gia vào quy trình này.

Tất cả các khiếu nại, với các chi tiết ban đầu, phải được ghi lại. Hồ sơ phải được lưu giữ bao gồm tất cả các quyết định, các điều tra và biện pháp thực hiện sau mỗi khiếu nại. Hồ sơ khiếu nại phải được xem xét thường xuyên để kiểm tra xem có xu hướng không thuận lợi hoặc các vấn đề tái diễn và đảm bảo cải tiến chất lượng liên tục.

Phải báo cáo gửi Cơ quan quản lý quốc gia theo quy định của mỗi quốc gia.

1.9.2. Thu hồi

Một quy trình thu hồi bằng văn bản có hiệu lực phải được công bố, trong đó bao gồm mô tả về các trách nhiệm và hành động được thực hiện. Việc thu hồi luôn

phải được bắt đầu bất cứ khi nào phát hiện một sản phẩm không đáp ứng các tiêu chí xuất xưởng của cơ sở cung cấp máu và Cơ quan quản lý quốc gia. Điều này có thể xảy ra khi nhận được thông tin sau khi đã xuất xưởng sản phẩm và, nếu như thông tin này được biết trước, việc xuất xưởng chế phẩm máu có thể đã được ngăn chặn. Việc thu hồi cũng có thể được quyết định khi phát hiện nhân viên không tuân theo quy trình thao tác chuẩn. Hành động khắc phục phải được thực hiện trong khoảng thời gian đã định và phải bao gồm việc truy xuất nguồn gốc của các thành phần có liên quan và các quy trình hồi cứu, nếu có (xem phần 3.11).

Cơ sở cung cấp máu phải chỉ định một người có trình độ để đánh giá sự cần thiết phải thu hồi sản phẩm và triển khai, phối hợp và văn bản hóa những hành động cần thiết.

Hoạt động thu hồi phải được tiến hành ngay và vào bất cứ lúc nào. Do đó, quy trình thao tác chuẩn phải bao gồm thông tin liên lạc trong trường hợp khẩn cấp và "ngoài giờ làm việc". Cơ quan quản lý quốc gia phải được báo cáo theo quy định của mỗi quốc gia.

Sản phẩm thu hồi phải được tiêu hủy. Nếu sản phẩm thu hồi chưa tiêu hủy, phải được nhận dạng rõ ràng và lưu trữ riêng trong một khu vực an toàn.

1.10. Cải tiến quy trình

Ý tưởng về khả năng cải tiến cho bất kỳ hệ thống nào có thể đến từ các nghiên cứu, phát triển, suy luận hoặc từ việc quản lý các hành động không tuân thủ, các sự kiện và khiếu nại, từ kết quả thanh tra nội bộ hoặc thanh tra ngoài, từ các kết quả kiểm tra và từ các sai lệch được phát hiện trong quy trình giám sát chất lượng.

Quy trình này nên theo sát hành động khắc phục phòng ngừa đã được xây dựng và thực hiện. Việc kiểm tra tính hiệu quả phải được thực hiện để xác định tác động hay hiệu quả của bất kỳ thay đổi nào. Các hoạt động này phải được lưu trong hồ sơ và báo cáo tối thiểu là hàng năm cho lãnh đạo điều hành (trong báo cáo về đánh giá quản lý chất lượng).

1.11. Hồi cứu

Phải có một hệ thống văn bản về việc thực hiện quy trình hồi cứu. Quy trình này nên có thể theo dõi các sản phẩm thu thập được từ người hiến máu tới người nhận và từ người được nhận máu ngược trở lại người hiến máu, nên được thực hiện bởi một cơ sở dữ liệu máy tính.

Quy trình thao tác chuẩn này phải được thực hiện khi đã xác định được đơn vị máu hoặc huyết tương hiến nào phải được loại khỏi khu vực điều chế - ví dụ, vì các đơn vị máu được tiếp nhận từ một người hiến máu đã bị từ chối do có phản ứng với các chất đánh dấu (marker) vi rút, có hành vi gây nguy cơ cao, có tiếp xúc với bệnh CJD/vCJD hoặc những nguy cơ khác liên quan đến bệnh lây truyền (*hồi cứu người hiến máu*).

Nếu một người hiến máu đã được xác nhận mắc bệnh truyền nhiễm có thể lây truyền bằng sản phẩm máu hoặc có hành vi gây nguy cơ cao, thì người hiến máu phải được loại trừ vĩnh viễn không tiếp tục hiến máu nữa. Mọi đơn vị máu từ người hiến máu như vậy phải được truy nguyên và ngăn ngừa không được sử dụng hoặc tiếp tục được sản xuất trừ khi đã hết hạn và đã bị tiêu hủy. Nếu đơn vị máu đã được sử dụng hoặc tiếp tục điều chế, phải có sẵn quy trình để xác định các hành động thích hợp. Việc thông báo và tư vấn cho người hiến máu được khuyến khích với mục đích bảo vệ sức khỏe cho người hiến máu và cho sự an toàn của việc cung cấp máu.

Phải có một quy trình điều tra báo cáo nghi ngờ phản ứng liên quan đến truyền máu ở người nhận máu, để xác định người hiến máu liên quan (*hồi cứu người nhận máu*). Người hiến các sản phẩm có thể truyền bệnh hoặc gây tổn hại cho người nhận phải được loại trừ khỏi việc tiếp tục hiến máu. Mọi đơn vị máu từ người hiến máu có liên quan phải được truy nguyên và các thành phần máu phải được loại bỏ từ kho lưu trữ và được thu hồi nếu còn trong thời hạn sử dụng.

Tất cả các thông tin sau hiến máu phải được ghi hồ sơ và lưu giữ. Phải có một hệ thống để phản ứng và kịp thời loại bỏ sản phẩm chưa hết hạn từ khâu phân phối để đảm bảo sự an toàn cho người nhận.

Những người nhận bất kỳ sản phẩm nào được xác định trong quy trình hồi cứu phải được tư vấn về nguy cơ phơi nhiễm bệnh từ sản phẩm có nguy cơ và phải được xét nghiệm các dấu ấn bệnh, tư vấn và điều trị y tế nếu có chỉ định. Đối với huyết tương sử dụng cho phân đoạn, nhà sản xuất các sản phẩm thuốc phải được thông báo khi thực hiện hồi cứu.

2. Nhân sự

Nhân sự phải đủ về số lượng và phải đáp ứng chất lượng để thực hiện nhiệm vụ. Phải có trình độ, kinh nghiệm phù hợp và phải được đào tạo ban đầu và liên tục để đảm bảo chất lượng, an toàn máu và thành phần máu.

Chỉ những người có năng lực trong quy trình sản xuất và đã đọc, hiểu tất cả các quy trình thao tác chuẩn có liên quan mới được tham gia vào các quy trình sản xuất và phân phối, bao gồm tiếp nhận máu, kiểm soát chất lượng và đảm bảo chất lượng.

2.1. Tổ chức và trách nhiệm

Nhiệm vụ và trách nhiệm phải được viết dưới dạng văn bản rõ ràng và dễ hiểu. Nhân viên phải có bản mô tả công việc hiện tại rõ ràng và bằng văn bản. Phải có một sơ đồ tổ chức mô tả cấu trúc thứ bậc trong cơ sở cung cấp máu với phân định rõ ràng về thứ tự trách nhiệm và báo cáo.

Cán bộ chủ chốt bao gồm các chức năng, nhiệm vụ và người thay thế như sau:

- "Người chịu trách nhiệm" (xem chức năng và trình độ dưới đây);

- Người quản lý vận hành hoặc quản lý hoạt động, chịu trách nhiệm tất cả các quy trình và các hoạt động nghiệp vụ;

- Người quản lý kiểm soát chất lượng, chịu trách nhiệm cho tất cả các hoạt động kiểm soát chất lượng;

- Người quản lý đảm bảo chất lượng, báo cáo kết quả hoặc các vấn đề chất lượng trực tiếp cho người chịu trách nhiệm và được trao quyền ngừng hoạt động nếu chất lượng và kỳ vọng an toàn không được đáp ứng;

- Một kỹ thuật viên có trách nhiệm đảm bảo sự an toàn của người hiến máu và sự an toàn của các thành phần máu được phân phối.

Cơ sở cung cấp máu phải chỉ định một "Người chịu trách nhiệm" là người có trách nhiệm:

- Đảm bảo rằng các tiêu chí lựa chọn người hiến máu được phê duyệt đã được tuân thủ;

- Đảm bảo rằng tất cả các đơn vị máu hoặc thành phần máu được tiếp nhận, xét nghiệm, xử lý, lưu trữ và phân phối phù hợp với các quy định quốc gia hiện hành;

- Cung cấp thông tin cho cơ quan quốc gia có thẩm quyền;

- Đảm bảo rằng việc đào tạo ban đầu và liên tục theo yêu cầu cho các nhân viên được thực hiện;

- Đảm bảo rằng hệ thống quản lý chất lượng và hệ thống cánh báo nguy cơ truyền máu (đảm bảo truy xuất nguồn gốc, cũng như thông báo về các sự kiện tác dụng phụ nghiêm trọng và các phản ứng) được thực thi ở cơ sở cung cấp máu.

Người chịu trách nhiệm phải đáp ứng đầy đủ các yêu cầu năng lực trình độ theo các quy định quốc gia, hoặc phải đáp ứng điều kiện năng lực tối thiểu sau đây:

• Có văn bằng, chứng chỉ hoặc bằng chứng khác về trình độ chuyên môn chính quy trong lĩnh vực y học hay sinh học khi hoàn thành khóa học đại học hoặc một khóa học được công nhận tương đương.

• Có kinh nghiệm thực tế trong lĩnh vực liên quan, ít nhất là hai năm ở một hoặc nhiều cơ sở được phép thực hiện các hoạt động liên quan đến thu thập, xét nghiệm, điều chế, lưu trữ, phân phối máu và thành phần máu.

Tùy thuộc vào luật pháp quốc gia, tên của người chịu trách nhiệm có thể phải được thông báo cho cơ quan quản lý quốc gia.

Người quản lý đảm bảo chất lượng và người quản lý điều hành hoặc quản lý hoạt động phải khác nhau, hoạt động độc lập. Người quản lý đảm bảo chất lượng có trách nhiệm đảm bảo hệ thống có chất lượng phù hợp và có các phương thức đảm bảo an ninh và an toàn đối với tất cả các nguyên liệu, thiết bị, thuốc thử, máu và các thành phần máu.

Người quản lý điều hành hoặc quản lý hoạt động chịu trách nhiệm đảm bảo các quy trình, quy trình kỹ thuật và sản xuất được thực hiện trong sản xuất máu và thành phần máu.

Người kỹ thuật viên phải có bằng cấp y tế phù hợp được xác nhận hoàn thành khóa đại học và có đăng ký hoặc được cấp giấy phép theo yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền quốc gia.

Các trách nhiệm chỉ được ủy quyền cho những người đã được đào tạo đáp ứng công việc. Việc ủy quyền phải bằng văn bản và được xem xét thường xuyên.

2.2. Đào tạo

Nhân viên phải được đào tạo ban đầu và liên tục thích hợp với nhiệm vụ cụ thể của họ. Đào tạo này phải được thực hiện bởi nhân viên hoặc giảng viên có trình độ và phải tuân theo chương trình chuẩn bị trước bằng văn bản. Chương trình đào tạo được phê duyệt phải được thực hiện và phải bao gồm:

- Nguyên tắc có liên quan về y học truyền máu;

- GMP;

- Kiến thức có liên quan về vi sinh và vệ sinh.

Hồ sơ đào tạo phải được ghi lại và lưu giữ.

2.2.1. Đào tạo ban đầu

Các chương trình đào tạo ban đầu cho nhân viên mới được tuyển dụng hoặc nhân viên đảm nhận các chức năng mới phải xem xét tất cả nhiệm vụ và quy trình có liên quan, bao gồm các chủ đề chung như bảo đảm chất lượng, GMP và hệ thống máy vi tính. Các chủ đề và nguyên tắc tương tự áp dụng để đào tạo nhằm mục đích tái đào tạo nhân viên sau khi nghỉ việc lâu. Khung thời gian đào tạo phải được xác định.

Các hồ sơ đào tạo tối thiểu phải xác định danh tính các giảng viên, xác định tất cả các nhiệm vụ đặc thù (bao gồm cả các quy trình thao tác chuẩn có liên quan) và thời điểm đào tạo được hoàn thành. Những hồ sơ này phải có chữ ký của cả người được đào tạo và các giảng viên. Sau khi hoàn thành khóa đào tạo, các nhân viên phải có đủ năng lực trong các nhiệm vụ, mà họ đã được đào tạo. Hồ sơ đào tạo nhân viên phải được cập nhật hàng năm vào cơ sở dữ liệu.

2.2.2. Đào tạo liên tục

Chương trình đào tạo liên tục (đào tạo lý thuyết và/hoặc thực hành) phải được thực hiện nhằm đảm bảo nhân viên theo kịp các kỹ năng thực hiện nhiệm vụ được giao. Chương trình đào tạo phải xem xét bao gồm tiến bộ khoa học, kỹ thuật. Đào tạo cũng phải thực hiện khi có bất kỳ thay đổi nào trong quy trình thao tác chuẩn và các yêu cầu về nhân sự. Khóa đào tạo nội bộ và bên ngoài đều cần thiết trong đào tạo liên tục.

2.2.3. Năng lực

Năng lực tổng thể của nhân viên là kết quả của quá trình giáo dục, kinh nghiệm và đào tạo. Là yếu tố quan trọng đối với chất lượng và an toàn của máu và sản phẩm máu, năng lực phải được đánh giá cẩn thận và giám sát liên tục.

Sau khi hoàn thành việc đào tạo ban đầu, năng lực của các nhân viên phải được đánh giá và ghi hồ sơ. Sau khi xác định được năng lực ban đầu, phải có đánh giá định kỳ về năng lực. Các nội dung chương trình đào tạo và hiệu quả phải được định kỳ xem xét và đánh giá.

2.3. Vệ sinh cá nhân

Tất cả các nhân viên, trước khi được tuyển dụng và trong quá trình làm việc, phải đi kiểm tra sức khỏe. Bất kỳ người nào có biểu hiện bị bệnh hoặc vết thương hở có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng các sản phẩm và/hoặc sự an toàn của

người hiến máu, phải được đưa ra khỏi quy trình sản xuất của cơ sở cung cấp máu cho đến khi tình trạng của người đó không còn nguy cơ.

Tất cả các nhân viên phải được đào tạo về vệ sinh cá nhân. Đặc biệt, nhân viên phải được hướng dẫn để rửa và khử trùng tay trước, trong và sau khi làm các hoạt động như thu gom máu và sản xuất.

Đặc biệt chú ý nhằm bảo vệ người hiến máu, nhân viên và sản phẩm khỏi nhiễm khuẩn - đặc biệt là với máu và bất kỳ vật phẩm nào có nguồn gốc từ người.

Nhằm bảo vệ các sản phẩm, người hiến máu và nhân viên không bị nhiễm khuẩn, nhân viên phải mặc quần áo bảo hộ sạch sẽ và thích hợp cho các nhiệm vụ mà họ thực hiện. Quần áo bảo hộ bẩn, nếu tái sử dụng phải được lưu giữ trong thùng kín riêng biệt cho đến khi giặt và khử nhiễm, vô khuẩn nếu cần. Khi cần thiết, phải sử dụng găng tay dùng một lần hoặc vô trùng khi xử lý các vật phẩm tiếp xúc với máu hoặc thành phần máu.

Hút thuốc, ăn, uống, nhai và để cây cối, thực phẩm, đồ uống, thuốc lá, thuốc cá nhân là không được phép trong khu vực sản xuất, thử nghiệm, bảo quản, phân phối hoặc ở các khu vực có thể ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng sản phẩm. Quy trình vệ sinh cá nhân, bao gồm cả việc sử dụng quần áo bảo hộ và thiết bị thích hợp, phải áp dụng cho tất cả mọi người đi vào khu vực sản xuất.

3. Tài liệu

Lưu trữ các quy trình và hồ sơ là yếu tố thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng. Nó đảm bảo rằng công việc được thực hiện theo một cách chuẩn hóa và thống nhất, đảm bảo truy xuất nguồn gốc tất cả các hoạt động. Văn bản hướng dẫn phải bao gồm tất cả các phương pháp, quy trình được áp dụng và có thể truy cập bởi tất cả các nhân viên có thẩm quyền.

3.1. Quy trình thao tác chuẩn và ghi hồ sơ

3.1.1. Quy trình thao tác chuẩn

Tất cả các quy trình quan trọng - như mua, nhận nguyên liệu ban đầu, khám tuyển người hiến máu, lấy máu, điều chế các thành phần của máu, xét nghiệm trong phòng xét nghiệm và thử nghiệm liên quan đến kiểm soát chất lượng, ghi nhãn sản phẩm, lưu trữ, xuất xưởng, phân phối, vận chuyển và thu hồi sản phẩm - phải được quy định tại văn bản hướng dẫn phù hợp với các nguyên tắc của GMP và quy định quốc gia có liên quan. Quy trình đảm bảo chất lượng như điều tra

khiếu nại, quản lý sai lệch, thu hồi các sản phẩm không phù hợp, kiểm soát thay đổi và kiểm soát tài liệu phải được quy định tại văn bản hướng dẫn.

Tất cả các hoạt động phải được thực hiện theo các quy trình thao tác chuẩn. Các quy trình thao tác chuẩn và quy trình phải được thường xuyên rà soát và cập nhật khi cần thiết để cải thiện chất lượng sản phẩm và dịch vụ cung cấp. Quy trình rà soát tài liệu cũng phải được ghi hồ sơ cho chính nó.

3.1.2. Ghi hồ sơ

Mỗi hoạt động có thể ảnh hưởng đến chất lượng của máu và các thành phần máu phải được ghi hồ sơ tại thời điểm thực hiện. Các hoạt động thiết yếu phải được kiểm tra lại bởi một người thứ hai hoặc bằng kỹ thuật điện tử. Phải có tài liệu để đảm bảo công việc được thực hiện một cách chuẩn hóa theo quy trình thao tác chuẩn và tất cả các bước quan trọng trong quy trình này có thể truy nguyên được - đặc biệt là những hoạt động có nguy cơ ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm. Việc lưu trữ phải cho phép tất cả các bước và tất cả các dữ liệu được xác nhận bởi các xem xét độc lập. Tất cả các tài liệu phải chỉ rõ người thực hiện, ngày thực hiện và các thiết bị được sử dụng khi thực hiện, nếu có.

Hồ sơ phải rõ ràng, chính xác, đáng tin cậy, có các đề mục và phản ánh đúng kết quả thực tế. Tính rõ ràng của hồ sơ là rất quan trọng. Nhập dữ liệu bằng viết tay phải rõ ràng. Bất kỳ sửa chữa hồ sơ nào cũng được thực hiện theo cách cho phép đọc và xem xét nội dung đã ghi trước đó, nội dung điều chỉnh, ngày sửa chữa và người chịu trách nhiệm sửa chữa.

Hồ sơ sản xuất quan trọng và kết quả xét nghiệm phải được người quản lý hoặc người được chỉ định khác xem xét thường xuyên để kiểm soát sự đầy đủ, tính rõ ràng và độ chính xác, khi cần thiết.

3.2. Kiểm soát tài liệu

Tất cả các tài liệu phải được thiết lập một cách có trật tự với một tiêu đề và số tham chiếu duy nhất, phải có chỉ dẫn phiên bản và ngày hiệu lực. Nội dung của tài liệu phải rõ ràng và không có thông tin thừa. Tiêu đề, tính chất, mục đích và phạm vi phải có dàn ý rõ ràng. Tài liệu phải được xem xét, phê duyệt, ký tên và ghi ngày tháng bởi người có thẩm quyền. Việc xem xét truy vết phải chỉ rõ người chịu trách nhiệm từng bước kiểm soát tài liệu.

3.2.1. Quản lý tài liệu

Hệ thống quản lý tài liệu phải được thực hiện. Các tài liệu mô tả các bước sản xuất cụ thể hoặc các bước quan trọng khác phải có sẵn cho nhân viên thực hiện các nhiệm vụ này. Quy trình thao tác chuẩn về kiểm soát tài liệu phải hướng dẫn việc biên soạn, xem xét, phê duyệt, phân phối, thực hiện, sửa đổi và lưu trữ các tài liệu. Khi một tài liệu đã được chỉnh sửa, hệ thống quản lý tài liệu phải hoạt động nhằm ngăn chặn việc sử dụng vô ý các tài liệu cũ đã được thay thế.

Phải có hồ sơ phân phối mỗi tài liệu mà cho thấy các khu vực làm việc hoặc nhiệm vụ tối thiểu trong phạm vi ảnh hưởng bởi tài liệu. Tất cả những thay đổi văn bản phải thực hiện kịp thời và phải được xem xét, ghi ngày và có chữ ký của người được ủy quyền để thực hiện như vậy. Quy trình thao tác chuẩn phải được thiết kế, phát triển và được phê duyệt, nhân viên được đào tạo theo cách nhất quán, trước khi thực hiện.

3.2.2 Lưu giữ hồ sơ

Tất cả hồ sơ, bao gồm cả dữ liệu thô, quan trọng đối với sự an toàn và chất lượng của máu hoặc thành phần máu, phải được lưu giữ ở khu vực lưu trữ bảo mật theo quy định quốc gia, hoặc tối thiểu là 10 năm. Việc lưu giữ các hồ sơ trong thời gian dài hơn có thể được yêu cầu bởi cơ quan quản lý quốc gia, quốc tế hoặc theo thỏa thuận hợp đồng cụ thể. Hồ sơ về người hiến máu bị trì hoãn phải được giữ vô thời hạn.

Quy trình thao tác chuẩn lỗi thời cũng phải được lưu giữ trong hệ thống lịch sử hồ sơ. Tài liệu phải được lưu trữ trong một khu vực có an ninh và dễ dàng tiếp cận để tra cứu bởi người có thẩm quyền nếu có yêu cầu. Các quy trình lưu trữ và phục hồi, đặc biệt là nếu hệ thống máy tính được sử dụng, phải được thẩm định chất lượng để đảm bảo rằng tất cả các thông tin có thể được lấy và đọc tại bất kỳ thời gian nào cho đến khi hết thời hiệu quy định về việc lưu giữ.

4. Nhà xưởng và thiết bị

4.1. Nhà xưởng

4.1.1. Thiết kế và xây dựng

Cơ sở nhà xưởng phải được bố trí, xây dựng, áp dụng và duy trì cho phù hợp các hoạt động sẽ được thực hiện ở đó. Cơ sở nhà xưởng phải được thiết kế cho phép vệ sinh và bảo trì hiệu quả giảm thiểu nguy cơ nhiễm bẩn. Luồng công việc phải được thiết kế và bố trí hợp lý với tiến trình hoạt động của các nhân viên,

người hiến máu và các sản phẩm để giảm thiểu nguy cơ mắc lỗi. Khu vực làm việc không được sử dụng làm lối đi hay làm nơi lưu trữ.

Khu vực phụ trợ phải được tách biệt khỏi các khu vực người hiến máu, khu vực xét nghiệm sàng lọc, lấy máu và sản xuất. Máy giặt và nhà vệ sinh (nếu có) và nơi thay đồ hoặc ăn uống phải được duy trì trong điều kiện vệ sinh và ngăn nắp.

Khu vực sản xuất, xét nghiệm và lưu trữ phải được bảo vệ ngăn ngừa xâm nhập của người không có thẩm quyền.

Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió phải phù hợp và không ảnh hưởng xấu đến sản xuất hoặc lưu trữ. Cơ sở nhà xưởng phải được thiết kế và trang bị đủ khả năng bảo vệ tối đa ngăn ngừa xâm nhập của các loài động vật, bao gồm cả côn trùng.

Cơ sở nhà cửa phải được bảo trì cẩn thận, vệ sinh (xem phần 6.2.2 và 6.2.3) và khử trùng phù hợp theo quy trình thao tác chuẩn cụ thể. Hồ sơ vệ sinh phải được lưu giữ.

4.1.2. Khu vực người hiến máu

Khu vực người hiến máu phải được tách biệt khỏi tất cả các khu vực sản xuất và xét nghiệm.

Thiết kế của cơ sở nhà xưởng phải phù hợp để thực hiện hoạt động và phải cho phép luồng di chuyển hợp lý của người hiến máu, theo một chiều nếu có thể, do vậy người hiến máu được tiếp đón, khám tuyển sàng lọc và hiến máu sẽ không phải quay trở lại khu vực trước.

Khu vực khám tuyển người hiến máu phải cho phép các cuộc phỏng vấn cá nhân riêng tư diễn ra với mục đích đảm bảo an toàn cho người hiến máu và nhân viên.

Khu vực nghỉ ngơi và giải khát cho người hiến máu phải tách biệt khỏi khu vực hiến máu hoặc lưu trữ.

4.1.3. Khu vực sản xuất

Xử lý máu phải được thực hiện tại các cơ sở đầy đủ điều kiện phù hợp cho mục đích này. Các khu vực của người hiến máu, khu vực sản xuất và xét nghiệm phải được tách biệt nhau.

Hệ thống kín phải được sử dụng bất cứ khi nào có thể. Sử dụng máy nối vô trùng đã thẩm định để tạo hệ thống kín đảm bảo chức năng.

Khi hệ thống kín không thể sử dụng hoặc không thích hợp, phải giảm thiểu tối đa nguy cơ lây nhiễm hoặc nhiễm chéo. Vì thế, nhà xưởng dùng cho xử lý các thành phần máu trong quy trình hở phải được thiết kế và đủ điều kiện môi trường đạt cấp sạch A trong cấp sạch B, theo định nghĩa trong tiêu chuẩn GMP WHO dành cho sản phẩm dược phẩm vô trùng. Môi trường ít nghiêm ngặt hơn có thể được chấp nhận nếu việc điều chế sản phẩm được kết hợp trực tiếp với các biện pháp an toàn bổ sung - chẳng hạn như truyền ngay trong một khoảng thời gian xác định và hạn chế sau điều chế hoặc đặt các sản phẩm ngay vào điều kiện lưu trữ cho phép ngăn ngừa sự tăng sinh của vi sinh vật. Những người thực hiện điều chế trong quy trình hở phải mặc quần áo phù hợp (ví dụ như áo, mặt nạ hoặc găng tay phù hợp) và phải được đào tạo thường xuyên về thao tác vô trùng. Quy trình vô trùng phải được thẩm định. Phương thức giám sát môi trường phải được áp dụng và đánh giá bởi phòng đảm bảo chất lượng.

Nhà xưởng sử dụng để điều chế thành phần máu phải được duy trì trong điều kiện sạch sẽ và vệ sinh. Giám sát vi sinh phải được thực hiện trên các bề mặt thiết bị quan trọng, môi trường nơi phù hợp và theo đánh giá nguy cơ của quy trình. Ghi hồ sơ phải luôn có.

Khu vực vận hành và lưu trữ phải được bảo vệ ngăn ngừa sự xâm nhập của người không có thẩm quyền và chỉ được dùng cho các mục đích đã định.

4.1.4. Khu vực lưu trữ

Khu vực bảo quản phải đủ không gian, được sắp xếp một cách khô thoáng và trật tự các nguyên vật liệu được lưu trữ.

Điều kiện bảo quản phải được kiểm soát, theo dõi và ghi chép phù hợp với các tiêu chí kỹ thuật. Phải bảo đảm phân bố nhiệt độ đồng đều khắp khu vực lưu trữ và được ghi hồ sơ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các nguyên vật liệu thiết yếu được sử dụng trong điều chế máu và các thành phần máu. Kiểm tra nhiệt độ phải được thực hiện và ghi hồ sơ ít nhất hàng ngày. Phải có báo động phù hợp ở nhiệt độ trên và dưới giới hạn và phải được kiểm tra thường xuyên và ghi hồ sơ. Các hành động thích hợp khi có báo động phải được quy định bằng văn bản.

Kho trung chuyển và vận chuyển phải được thực hiện theo quy định với điều kiện đảm bảo đáp ứng các tiêu chí kỹ thuật.

Khu vực bảo quản phải đảm bảo phân định cách ly hiệu quả nơi chờ kiểm nghiệm và nơi xuất xưởng của nguyên vật liệu hoặc thành phần máu. Phải có một khu vực riêng biệt cho các thành phần máu và nguyên vật liệu chờ hủy.

4.1.5. Phòng xét nghiệm

Phòng xét nghiệm phải được thiết kế và xây dựng sao cho giảm thiểu nguy cơ mắc lỗi và nhiễm khuẩn. Khu vực phòng xét nghiệm phải tách biệt khỏi khu vực điều chế và khu vực bảo quản thành phẩm. Trường hợp làm xét nghiệm khuếch đại axit nucleic (NAT), khu vực làm xét nghiệm riêng biệt phải được xem xét sử dụng hệ thống lọc không khí để làm việc. Phải xem xét để xây dựng một phòng riêng dành cho lấy mẫu và phòng khác để khuếch đại và phát hiện axit nucleic nhằm giảm thiểu nguy cơ nhiễm chéo hoặc kết quả xét nghiệm dương tính giả.

4.1.6. Các điểm tiếp nhận hiến máu lưu động

Cơ sở dành cho các điểm lấy máu lưu động phải được bố trí thích hợp để làm việc và cho phép luồng hoạt động hợp lý cho nhân viên, người hiến máu và sản phẩm nhằm giảm thiểu nguy cơ sai sót. Việc tiếp nhận máu tại các điểm hiến máu lưu động phải được lập kế hoạch kỹ lưỡng. Khu vực phụ trợ (nghỉ ngơi và giải khát) phải được tách biệt với các khu vực hiến máu hoặc lưu trữ, nhưng phải đảm bảo quan sát được người hiến máu trong khu vực giải khát sau khi hiến máu.

Trước khi cơ sở được chấp nhận đặt làm điểm hiến máu lưu động, phải đánh giá sự phù hợp dựa trên các tiêu chí sau:

- Diện tích đủ cho phép hoạt động thích hợp và đảm bảo sự riêng tư của người hiến máu;

- An toàn cho nhân viên và người hiến máu;

- Thông gió, cấp điện, chiếu sáng, phương tiện rửa tay, thông tin liên lạc đáng tin cậy, đủ không gian để lưu trữ máu và vận chuyển, điều kiện nhiệt độ thích hợp.

Mỗi điểm hiến máu phải có một kế hoạch chi tiết được phê duyệt bố trí tại chỗ. Việc thiết lập các điểm hiến máu lưu động phải được thực hiện theo kế hoạch đã được phê duyệt.

4.2. Trang thiết bị

4.2.1. Thiết kế và xây dựng

Tất cả các thiết bị phải được thiết kế và lắp đặt phù hợp với mục đích sử dụng và không có nguy cơ nào đối với người hiến máu, nhân viên hoặc các thành phần máu. Cho phép vệ sinh, khử trùng hiệu quả tất cả bề mặt tiếp xúc trực tiếp với hệ thống túi máu.

Thiết bị phải được đặt ở vị trí thích hợp (ví dụ: cân phải được đặt trên bề mặt phù hợp) không bị tác động xấu từ môi trường xung quanh (ví dụ: ánh nắng trực tiếp có thể ảnh hưởng tới dụng cụ quang học như hệ thống chiết tách hoặc hệ thống cân).

4.2.2. Bảo trì

Bảo trì, vệ sinh và hiệu chuẩn phải được thực hiện thường xuyên và phải được ghi hồ sơ. Bảo trì các thiết bị phải được thực hiện sau từng khoảng thời gian theo một lịch trình dưới dạng văn bản.

Các chương trình bảo trì phải được thiết lập trên cơ sở các hoạt động thẩm định. Thời gian định kỳ bảo dưỡng phải được xác định theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị. Trường hợp các nhà sản xuất thiết bị không xác định thời gian định kỳ bảo dưỡng, việc bảo trì phải được thực hiện ít nhất hàng năm. Thời gian định kỳ bảo dưỡng khác nhau có thể được xác định trên cơ sở đánh giá nguy cơ. Nếu không có khuyến cáo hoạt động bảo trì định kỳ của các nhà sản xuất, ít nhất phải có chức năng kiểm soát được thực hiện theo quy trình bằng văn bản. Tất cả các hoạt động bảo trì phải được ghi hồ sơ. Báo cáo bảo trì của dịch vụ kỹ thuật từ bên ngoài phải được kiểm tra và ký xác nhận bởi nhân viên của cơ sở cung cấp máu để ra quyết định hành động cần thiết dựa trên các kết quả bảo trì. Các tài liệu bảo dưỡng phải bao gồm đầy đủ thông tin để xác định những loại kiểm tra đã được thực hiện.

Bảo dưỡng cũng phải được thực hiện trên thiết bị không sử dụng thường quy, bao gồm cả hệ thống dự phòng.

Hướng dẫn sử dụng, bảo trì, vệ sinh và khử trùng phải có sẵn bằng ngôn ngữ mà người sử dụng có thể hiểu rõ. Phải có quy trình bằng văn bản đối với từng loại thiết bị, các hành động chi tiết được thực hiện khi xảy ra trục trặc hay hỏng hóc. Thiết bị bị lỗi, hoặc thiết bị không hoạt động, phải được dán nhãn rõ ràng và nếu có thể chuyển khỏi khu vực làm việc.

Việc bảo dưỡng các thiết bị nối vô trùng phải bao gồm việc kiểm tra độ bền kéo. Hơn nữa, vì nó là một phần rất quan trọng của thiết bị, phải thường xuyên kiểm tra chức năng đảm bảo sự toàn vẹn của các mối hàn ống dây.

Nói chung, kiểm tra chức năng cũng phải được xem xét đối với các phần khác của thiết bị - chẳng hạn như kiểm tra cân trước khi sử dụng sau khi vận chuyển đến điểm hiến máu lưu động.

Chương trình bảo trì thường xuyên, bao gồm những khoảng thời gian định kỳ thích hợp, phải đặt ra với tất cả các thiết bị xét nghiệm hoặc các hệ thống thiết yếu. Một quy trình phải được thực hiện để cho phép sử dụng thiết bị sau khi bảo trì hay can thiệp.

Nếu hợp đồng bảo dưỡng (ví dụ với nhà cung cấp), việc thực hiện phải được ghi hồ sơ. Thiết bị phải được đánh giá để xác định xem nó vẫn còn khả năng hoạt động theo yêu cầu trước khi cho phép sử dụng sản xuất thành phần máu.

4.2.3. Vệ sinh

Quy trình vệ sinh phải được thiết lập và mô tả trong quy trình thao tác chuẩn. Vệ sinh thiết bị phải tuân thủ theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Phải có lịch trình vệ sinh và khử trùng thường xuyên nếu cần thiết đối với các bề mặt trực tiếp tiếp xúc với hệ thống túi (ví dụ như máy ly tâm, tách chế phẩm, giá lưu trữ).

Phải sử dụng dung dịch khử khuẩn có hoạt tính kháng khuẩn đầy đủ và được phê duyệt. Kế hoạch vệ sinh phải quy định cụ thể các khoảng thời gian định kỳ phải vệ sinh và phương pháp vệ sinh được sử dụng cho các thiết bị, khu vực khác nhau. Quy trình vệ sinh không được làm ảnh hưởng xấu đến chất lượng thiết bị hoặc thành phần máu. Hoạt động vệ sinh phải được lưu trong hồ sơ.

4.2.4. Hiệu chuẩn

Các thiết bị đo lường và hệ thống đo lường sử dụng để tiếp nhận máu và tách thành phần máu, xét nghiệm, kiểm soát chất lượng phải được hiệu chuẩn thường xuyên theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. Hiệu chuẩn phải được thực hiện và lưu trong hồ sơ theo quy trình thao tác chuẩn và các quy định quốc gia. Hiệu chuẩn thường xuyên là cần thiết đối với đầu dò nhiệt kế (ví dụ trong tủ lạnh), pipet, cân, thiết bị đo thời gian và các thiết bị đo huyết sắc tố (sử dụng mẫu kiểm tra chất lượng và/hoặc ống chứng từ nhà sản xuất). Các dụng cụ dùng để hiệu chuẩn, chẳng hạn như kiểm soát trọng lượng được sử dụng để hiệu chỉnh cân, phải được chứng nhận về độ chính xác (bằng cách kiểm tra với một chuẩn biết trước). Nếu hiệu chuẩn bao gồm việc sử dụng một phương pháp đo lường so sánh với một thiết bị thứ hai, độ lệch tối đa cho phép giữa hai phép đo phải được xác định sau đó.

4.3. Hệ thống máy tính

Hệ thống máy tính có thể được mô tả như một đơn vị chức năng gồm một hoặc nhiều máy tính, thiết bị ngoại vi đầu vào và đầu ra, các phần mềm liên quan đến sử dụng lưu trữ chung cho tất cả hoặc một phần của chương trình và cho tất cả các

phần dữ liệu cần thiết thực hiện của chương trình. Một hệ thống máy tính thực hiện các chương trình do người dùng viết hoặc thiết kế, thực hiện thao tác dữ liệu do người dùng thiết kế (bao gồm các phép tính số học và logic) và có thể chạy chương trình cho phép tự sửa đổi trong khi hoạt động. Một hệ thống máy tính có thể là một máy đơn hoặc có thể bao gồm nhiều máy tính liên kết với nhau.

Phần cứng và phần mềm phải được bảo vệ tránh bị sử dụng hoặc thay đổi trái phép.

Hệ thống máy tính quan trọng phải được thẩm định trước khi sử dụng. Hệ thống được coi là quan trọng nếu:

- Nó liên quan trực tiếp đến quy trình ra quyết định cho sản phẩm máu, máu hoặc xét nghiệm sản phẩm máu (người hiến máu/người nhận máu), ghi nhãn và xuất xưởng;

- Nó được sử dụng để xử lý các thông tin có liên quan;

- Nó có tác động đến chất lượng sản phẩm, quản lý thông tin, lưu trữ hoặc các công cụ cho hoạt động ra quyết định và kiểm soát.

Tái kiểm tra định kỳ hoặc kiểm tra hàng năm để đảm bảo độ tin cậy phải có trên cơ sở đánh giá nguy cơ.

Phải có quy trình cho từng loại phần mềm và phần cứng, chi tiết hành động được thực hiện khi xảy ra trục trặc hay hư hỏng. Một quy trình sao lưu phải được thực hiện để ngăn chặn mất mát hồ sơ trong trường hợp tắt máy theo dự kiến hoặc bất ngờ hoặc hư hỏng. Quy trình lưu trữ và thu hồi phải được thẩm định để đảm bảo tính chính xác của các dữ liệu lưu trữ và tra cứu.

Khi đưa vào hoạt động thường xuyên, hệ thống máy tính quan trọng phải được duy trì trong một tình trạng được thẩm định. Bất kỳ thay đổi nào cũng phải được xử lý thông qua hệ thống chính thức kiểm soát sự thay đổi bao gồm hoạt động xác nhận chất lượng và/hoặc thẩm định. Tài liệu hướng dẫn phải được xem xét cập nhật và nhân viên phải được đào tạo trước khi thay đổi được áp dụng thường quy. Bất kỳ cập nhật phần mềm nào cũng phải được đánh giá trước và phải có các quy trình thẩm định hoặc xác minh việc chấp nhận cài đặt bản cập nhật.

Việc nhập các dữ liệu quan trọng, như kết quả xét nghiệm, phải xác minh và ban hành bởi một người thứ hai độc lập. Khi một hệ thống máy tính được sử dụng, phải đảm bảo khả năng đánh giá truy nguyên.

5. Đánh giá và thẩm định

5.1. Thẩm định thiết bị

Tất cả thiết bị phải được thẩm định và sử dụng theo quy trình đã thẩm định.

Thiết bị mới và sửa chữa phải thẩm định đạt yêu cầu khi lắp đặt và phải được phép trước khi sử dụng. Kết quả thẩm định phải được ghi hồ sơ.

Mức độ thẩm định phụ thuộc vào đặc tính quan trọng và sự phức tạp của thiết bị. Đối với một số thiết bị, thẩm định lắp đặt và hiệu chuẩn phải đầy đủ. Thiết bị phức tạp có thể phải đánh giá, thẩm định toàn diện và phải bao gồm thiết bị, vận hành và các phần mềm liên quan.

Hướng dẫn chi tiết về đánh giá và thẩm định được quy định trong hướng dẫn của WHO về thẩm định và trong hướng dẫn của PIC/S Kế hoạch thẩm định tổng thể, thẩm định lắp đặt, vận hành, thẩm định quy trình không vô trùng, thẩm định vệ.

5.2. Thẩm định quy trình sản xuất

Tất cả các quy trình quan trọng trong sản xuất máu và thành phần máu phải được thẩm định trước khi thực hiện theo đề cương về thử nghiệm và tiêu chí chấp nhận. Các quy trình quan trọng bao gồm tuyển chọn người hiến máu, điều chế thành phần máu, xét nghiệm sàng lọc máu về các bệnh lây nhiễm (xem thêm phần 7.3), nhóm máu ABO và sàng lọc kháng thể, nếu áp dụng (ví dụ đối với khối hồng cầu), ghi nhãn, bảo quản và phân phối.

Nghiên cứu thẩm định, bao gồm lấy mẫu dựa trên thống kê khi có thể, phải thực hiện để đảm bảo rằng các sản phẩm được sản xuất phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng. Tiêu chí chấp nhận phải dựa trên tiêu chuẩn chất lượng quy định cho mỗi thành phần máu, bao gồm bộ xét nghiệm kiểm tra chất lượng - như đo trọng lượng tương ứng với thể tích, các tế bào máu tồn dư (tùy thông số kỹ thuật sản phẩm), hemoglobin và các yếu tố đông máu có liên quan (ví dụ như yếu tố VIII) và/hoặc protein/IgG toàn bộ nếu có - được thiết lập bởi cơ sở cung cấp máu hoặc Cơ quan quản lý quốc gia (xem thêm phần 9.4.3 và 9.6). Dữ liệu phải có sẵn để đảm bảo rằng sản phẩm cuối cùng có khả năng đáp ứng tiêu chí kỹ thuật.

Tương tự như vậy, hệ thống phân tách, bao gồm cả các phần mềm, phải có đủ chất lượng và được bảo dưỡng. Quy trình phân tách phải được thẩm định. Tiêu chí thẩm định liên quan đến chất lượng của thành phần máu, tùy thuộc sản phẩm, có thể bao gồm trọng lượng, hiệu suất, nồng độ các bạch cầu tồn dư, hemoglobin và yếu tố đông máu có liên quan. Nghiên cứu thẩm định quy trình phân tách mới cũng

phải đánh giá nguy cơ có thể gây hoạt hóa đông máu, tiêu fibrin và các hệ thống bổ thể có khả năng gây ra bởi các vật liệu tiếp xúc với máu. Những nghiên cứu này thường được thực hiện bởi các nhà sản xuất hệ thống phân tách để hỗ trợ cho việc cấp phép bởi cơ quan quản lý.

5.3. Lựa chọn hệ thống xét nghiệm thích hợp để sàng lọc bệnh lây truyền

Chất lượng sàng lọc máu hiến về các dấu hiệu (marker) bệnh lây truyền phụ thuộc vào một số điều kiện:

• Chỉ có hệ thống thiết bị được thiết kế và được xác nhận chất lượng để sàng lọc người hiến máu mới được sử dụng. Các hệ thống khác, chẳng hạn như các xét nghiệm được thẩm định dành cho mục đích chẩn đoán, không được phép sử dụng để xét nghiệm sàng lọc.

• Tất cả các hệ thống xét nghiệm phải được thẩm định bởi nhà sản xuất.

• Trước khi thực hiện một hệ thống xét nghiệm để vận hành hàng ngày, các phòng xét nghiệm phải chứng minh bằng cách thẩm định rằng thông số kỹ thuật của nhà sản xuất đã được đáp ứng (nguyên tắc này cũng được áp dụng đối với xét nghiệm do phòng xét nghiệm tự phát triển).

• Các phòng thí nghiệm phải chứng minh rằng khi sử dụng hệ thống xét nghiệm hàng ngày, các tiêu chí kỹ thuật luôn đạt và được duy trì.

Sàng lọc máu hiến thường đòi hỏi các hệ thống xét nghiệm như vậy nhằm mục đích đạt độ nhạy cao, trong khi vẫn đạt độ đặc hiệu cao. Mặc dù điều này có thể dẫn đến một tỷ lệ cao kết quả dương tính giả, việc các thành phần máu với kết quả dương tính thực sự được phát hiện và không được xuất xưởng là rất quan trọng. Trong trường hợp xét nghiệm hoặc kỹ thuật mới, phải xây dựng tiêu chí kỹ thuật chính xác bằng cách xét nghiệm các quần thể mẫu thích hợp (ví dụ như người hiến máu, người nhận, người có chuyển đổi huyết thanh) và bằng cách so sánh các kết quả được tạo ra bởi hệ thống thử nghiệm hiện có và so sánh kết quả thu được giữa hệ thống đang sử dụng và hệ thống mới.

Thẩm định một hệ thống xét nghiệm bao gồm bốn yếu tố chính:

- Thuốc thử xét nghiệm phải bao gồm các tài liệu kiểm soát chất lượng (ví dụ mẫu kiểm soát chất lượng dương tính, mẫu kiểm soát chất lượng âm tính, chất hiệu chuẩn);

- Trang thiết bị;

- Phần mềm, nếu áp dụng;

- Quy trình và xử lý (phương pháp xét nghiệm).

Hồ sơ thẩm định không chỉ phải chứng minh rằng phạm vi và tiêu chí kỹ thuật yêu cầu được đáp ứng, mà còn phải cung cấp mô tả chính xác tất cả các tài liệu thiết yếu, thiết bị chính và các điều kiện xử lý (ví dụ, nhiệt độ và thời gian ủ, tốc độ ly tâm trong một phút). Ngoài ra, phải có hướng dẫn xử lý và thực hiện, đáp ứng tiêu chí kỹ thuật dưới dạng văn bản cho hệ thống xét nghiệm.

Các tiêu chí kỹ thuật của hệ thống xét nghiệm phải được thiết lập và/hoặc đáp ứng bởi nhà sản xuất là:

- Tính đặc hiệu;

- Độ nhạy;

- Độ chính xác (độ gần đúng với giá trị thực của các phép đo);

- Độ lặp (việc lặp lại các kết quả);

- Độ tái lặp (lần lặp lại của các kết quả, thay đổi theo người thực hiện, theo ngày hoặc theo lô thuốc thử);

- Nhiễu đã biết (ví dụ, huyết thanh tan máu, váng mỡ);

- Giới hạn trên và dưới của ngưỡng phát hiện (pha loãng hàng loạt).

Ngoài xét nghiệm quần thể người hiến máu/người nhận thích hợp, tài liệu tham khảo phù hợp phải được sử dụng để xác định các tiêu chí kỹ thuật thực hiện của hệ thống xét nghiệm. Các tài liệu tham khảo phải theo tiêu chuẩn hoặc thuốc thử tham chiếu quốc tế của WHO, nếu có.

Các tài liệu cần thiết có sẵn cho mỗi hệ thống xét nghiệm và phải bao gồm ít nhất các thông tin sau:

- Mô tả các hệ thống thử nghiệm (thuốc thử, chất chuẩn, thiết bị, v.v), thiết bị và dung dịch hòa loãng (nếu có);

- Những chỉ dẫn an toàn;

- Mô tả các nguyên tắc xét nghiệm;

- Thông số kỹ thuật;

- Mô tả quy trình lấy mẫu, kế hoạch lấy mẫu, xử lý mẫu và quy trình xét nghiệm;

- Kiểm soát chất lượng nội bộ (mẫu dương và mẫu âm), sử dụng với mỗi loạt mẫu của người hiến máu;

- Vật liệu hiệu chuẩn được khuyến nghị và tần xuất hiệu chuẩn (ví dụ: khi thay đổi lô thuốc thử);

- Giá trị đo lường (ví dụ, mật độ quang học);

- Giải thích kết quả đo và/hoặc chuyển đổi kết quả;

- Tiêu chuẩn chấp nhận, giá trị ngưỡng, giá trị tham khảo, giới hạn đo, hiện tượng vùng, khoảng nghi ngờ.

Nếu có thể, hệ thống xét nghiệm sàng lọc máu phải được cơ quan quản lý quốc gia phê chuẩn.

5.4. Thẩm định hoạt động xét nghiệm

Ngoài việc thẩm định chất lượng hệ thống xét nghiệm bởi nhà sản xuất, việc thẩm định chất lượng hệ thống xét nghiệm tại chỗ phải được thực hiện trước khi sử dụng xét nghiệm thường quy. Xác nhận này phải chứng minh rằng:

- Phòng xét nghiệm đáp ứng được các tiêu chí kỹ thuật hoạt động của hệ thống do nhà sản xuất bộ thuốc thử xét nghiệm thiết lập;

- Nhân viên phòng xét nghiệm được hướng dẫn kỹ lưỡng, được đào tạo và có năng lực vận hành hệ thống xét nghiệm.

Trước khi sử dụng lần đầu, thiết bị thiết yếu bao gồm hệ thống máy tính có liên quan phải có đủ điều kiện chất lượng. Thẩm định lắp đặt, thẩm định vận hành, thẩm định hiệu năng phải được thực hiện và có đầy đủ tài liệu. Công việc này có thể liên quan đến các nhà cung cấp và/hoặc bên thứ ba. Điều được khuyến nghị là bất kỳ thẩm định hiệu năng nào đều phải được thực hiện bởi người sử dụng cuối (không phải bởi một bên thứ ba) vì điều đó chứng minh rằng quy trình này hoạt động như được thiết kế.

Ngoài ra, chứng minh tiêu chí kỹ thuật hệ thống xét nghiệm đáp ứng ổn định khi xét nghiệm thường quy trên người hiến máu là đạt yêu cầu. Các phương thức có thể giúp đạt được điều này là:

- Bao gồm các nguyên vật liệu để kiểm tra chất lượng nội bộ và bên ngoài với mỗi thử nghiệm;

- Mẫu xét nghiệm được sử dụng để kiểm soát chất lượng định kỳ;

- Giám sát đo lường mẫu chứng (ví dụ, vẽ biểu đồ Levi-Jennings);

- Thiết lập quy tắc thống kê độ lệch chuẩn của mẫu chứng;

- Thực hiện các quy định về độ lệch (phạm vi cảnh báo, phạm vi kiểm soát, quy tắc Westgard) để hướng dẫn hành động khắc phục;

- Theo dõi xu hướng trong kết quả đo mẫu chuẩn bên ngoài hoặc mẫu tham khảo;

- Tham gia đầy đủ các chương trình đánh giá chất lượng bên ngoài (thử nghiệm thành thạo) bởi tất cả các nhân viên có năng lực.

6. Quản lý vật liệu và thuốc thử

6.1. Nguyên vật liệu và thuốc thử

Chỉ được sử dụng các thuốc thử và nguyên vật liệu từ các nhà cung cấp được phê duyệt đáp ứng yêu cầu về tài liệu và thông số kỹ thuật… Nguyên vật liệu và thuốc thử phải đáp ứng các yêu cầu pháp lý cho các vật dụng y tế. Quy trình quản lý đối với nguyên vật liệu, thuốc thử phải xác định các tiêu chí kỹ thuật chấp nhận đối với bất kỳ yếu tố nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng của các thành phần máu. Hồ sơ tiếp nhận các nguyên vật liệu quan trọng phải chỉ rõ các tiêu chí kỹ thuật và tên người tiếp nhận.

6.2. Tiếp nhận và biệt trữ

Kiểm tra sự phù hợp (ví dụ, có giấy chứng nhận chất lượng, ngày hết hạn, số lô, các sai lỗi) phải được thực hiện đối với hàng hóa tiếp nhận để xác nhận rằng chúng đáp ứng với đơn hàng và các tiêu chí kỹ thuật. Nếu bao chứa bị hư hỏng phải kiểm tra cẩn thận để phát hiện nguyên vật liệu có thể bị ảnh hưởng. Nguyên vật liệu thiết yếu được chuyển đến (như dung dịch vô trùng, hệ thống túi máu và thuốc thử xét nghiệm) phải được biệt trữ ngay về thực thể hoặc hành chính sau khi tiếp nhận, cho đến khi chúng được phép sử dụng. Trong trường hợp tình trạng biệt trữ thực hiện bằng việc lưu trữ trong khu vực riêng biệt, khu vực này phải được đánh dấu rõ ràng và việc tiếp cận nơi này hạn chế chỉ trong số nhân viên được ủy quyền. Khi nhãn được dán vào các thùng đựng chỉ dẫn tình trạng của chúng, việc sử dụng màu sắc khác nhau có thể là hữu ích. Bất kỳ hệ thống thay thế cho cách ly vật lý (ví dụ như một hệ thống máy tính) cũng phải đảm bảo tương đương về an ninh.

6.3. Sử dụng nguyên vật liệu sản xuất và thuốc thử xét nghiệm

Nguyên vật liệu thiết yếu phải được tiếp nhận và biệt trữ, sau đó đánh giá việc chấp nhận sử dụng. Sau khi quyết định chấp nhận, các nguyên vật liệu phải được người có thẩm quyền cho phép sử dụng trong hoạt động sản xuất. Chấp nhận sử

dụng thực tế có thể được thực hiện bởi người có thẩm quyền hoặc theo chỉ dẫn của hệ thống máy tính được thẩm định. Tiêu chuẩn tối thiểu cho việc chấp nhận sử dụng là phải có Giấy chứng nhận hoặc hồ sơ tương đương của nhà sản xuất và chứa đầy đủ thông tin để xác định việc chấp nhận. Tương tự như vậy, mỗi lô mới của bộ dụng cụ xét nghiệm phải được đánh giá bởi phòng xét nghiệm để kiểm tra việc tuân thủ các tiêu chuẩn hoạt động xác định trước khi chấp nhận sử dụng cho xét nghiệm hàng ngày.

Các nhà sản xuất nguyên vật liệu vô trùng (ví dụ như hệ thống túi máu, dung dịch chống đông) phải cung cấp một giấy chứng nhận lưu hành cho mỗi lô sản phẩm. Cơ sở cung cấp máu phải xác định tiêu chí bằng văn bản chấp nhận giấy chứng nhận và phải bao gồm tối thiểu tên của nguyên vật liệu, nhà sản xuất, phù hợp với các yêu cầu liên quan (ví dụ, dược điển hoặc quy định về vật dụng y tế) và khẳng định rằng vật liệu vô trùng và không có chất pyrogen.

6.4. Lưu trữ

Vật liệu và thuốc thử phải được lưu trữ theo các điều kiện xác định bởi nhà sản xuất và theo một cách thức cho phép phân biệt theo lô và thứ tự bảo quản. Lưu trữ và sử dụng phải làm theo nguyên tắc FEFO (hết hạn trước phải được sử dụng trước) và nguyên tắc FIFO (nhập vào kho trước phải được sử dụng trước).

Nơi điều kiện về nhiệt độ được yêu cầu, phải đảm bảo, kiểm tra và giám sát thường xuyên.

6.5. Truy xuất nguồn gốc nguyên liệu và thuốc thử

Hồ sơ kiểm kê phải được lưu giữ để truy xuất nguồn gốc. Các hồ sơ phải ghi nhận lô nguyên vật liệu hoặc thuốc thử đã được sử dụng cho tiếp nhận, xử lý hoặc xét nghiệm các đơn vị máu hoặc các thành phần máu. Hồ sơ kiểm kê nguyên vật liệu quan trọng như nhãn hiến máu với số sêri phải được kiểm tra chặt chẽ để tránh lẫn lộn hoặc nhầm do nhãn dư thừa không được kiểm soát.

6.6. Quản lý nhà cung cấp/người bán hàng

Tất cả các nguyên liệu và thuốc thử có liên quan đến chất lượng sản phẩm phải được mua hoặc tiếp nhận chỉ từ các nhà cung cấp đủ điều kiện. Mối quan hệ giữa hai bên (hợp đồng giữa người cung cấp và người tiếp nhận) phải được xác định trong hợp đồng. Cơ sở cung cấp máu là người giao hợp đồng chịu trách nhiệm việc đánh giá năng lực các nhà cung cấp (bên nhận hợp đồng).

Quy trình ký kết hợp đồng bao gồm:

- Xác nhận chất lượng trước khi trao hợp đồng để đảm bảo rằng các nhà cung cấp đáp ứng các nhu cầu của tổ chức và tuân thủ theo các yêu cầu GMP;

- Thiết lập tiêu chí kỹ thuật phù hợp để xác định đầy đủ chất lượng của dịch vụ, hàng hóa;

- Kiểm tra hàng hóa nhận được để khẳng định đáp ứng các tiêu chí kỹ thuật;

- Kiểm tra để đảm bảo rằng hàng hóa khi sử dụng tiếp tục đáp ứng tiêu chí kỹ thuật;

- Thông báo những thay đổi so với yêu cầu từ một trong hai bên trước khi thực hiện bất kỳ thay đổi nào có thể ảnh hưởng đến chất lượng các dịch vụ hoặc hàng hóa được cung cấp;

- Thường xuyên liên lạc với nhà cung cấp để giúp hiểu và giải quyết các vấn đề.

7. Sản xuất

7.1. Đăng ký hiến máu

Sau khi có mặt tại cơ sở máu, người hiến máu phải xác nhận bản thân bằng cách nêu rõ họ tên, địa chỉ, ngày tháng năm sinh của họ. Mỗi người hiến máu cũng phải cung cấp bằng chứng về nơi ở thường trú, bao gồm số điện thoại phù hợp, để có thể liên lạc sau khi hiến máu, nếu cần.

Bằng chứng chứng minh cá nhân có ảnh - như chứng minh nhân dân, hộ chiếu hoặc giấy phép lái xe - phải được cung cấp, đặc biệt là trong trường hợp người hiến máu lần đầu. Kiểm tra cẩn thận về danh tính của người hiến máu phải được lặp đi lặp lại trước mỗi bước có liên quan đến chất lượng của sản phẩm và sự an toàn của người hiến máu, ít nhất là trước khi khám tuyển người hiến máu và chọc tĩnh mạch.

Nếu sử dụng cơ sở dữ liệu điện tử để lưu giữ thông tin người hiến máu, phải thực hiện việc kiểm tra kép hoặc một phương pháp thẩm định khác để khẳng tính chính xác của thông tin nhập liệu bằng tay.

7.2. Lựa chọn người hiến máu

Máu và thành phần máu phải được lấy từ người hiến máu khỏe mạnh được lựa chọn cẩn thận theo một quy trình có hệ thống và được thẩm định bao gồm đánh giá sức khỏe của người hiến, lịch sử hành vi quan hệ xã hội (bộ câu hỏi dành cho

người hiến máu) và kiểm tra y tế. Việc đánh giá và kết quả các xét nghiệm sàng lọc bệnh lây truyền, phải đảm bảo người hiến máu không gây tăng nguy cơ lây nhiễm trước khi phân phối máu cho người nhận. Cơ quan quản lý quốc gia có vai trò chủ chốt trong việc thiết lập khuôn khổ hài hòa cho bộ tiêu chí lựa chọn người hiến máu, có tính đến loại sản phẩm, những nguy cơ lây nhiễm có liên quan và các dữ liệu dịch tễ học về tần xuất nhiễm bệnh ở trong nước. Việc xem xét các số liệu tổng hợp có thể được sử dụng trong việc xây dựng các tiêu chí lựa chọn người hiến máu. Cơ quan quản lý quốc gia phải góp phần trong quy trình quyết định tiêu chuẩn lựa chọn người hiến máu và quy trình xét nghiệm đơn vị máu.

Cơ quan quản lý và tổ chức nghề nghiệp có các quy định tương ứng được công bố và khuyến nghị về các tiêu chí lựa chọn người hiến máu toàn phần và các thành phần máu (ví dụ, Hội đồng châu Âu có *Hướng dẫn hoạt động điều chế, sử dụng và đảm bảo chất lượng các thành phần máu*) có thể được dùng làm tài liệu tham khảo. Tài liệu hướng dẫn xác định các điểm kiểm soát trọng yếu phải được xem xét khi điều chế máu và các thành phần máu.

Việc hiến máu phải được thực hiện thông qua hệ thống tiếp nhận người hiến máu thường xuyên và lặp lại. Tiếp nhận máu từ người hiến thường xuyên và người hiến máu lặp lại có một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo có được thông tin y tế đầy đủ về người hiến máu nhằm phát hiện các yếu tố nguy cơ tiềm năng.

7.2.1. Giám sát dịch tễ học quần thể người hiến máu

Đề bảo đảm an toàn lâu dài cho các thành phần máu, các cơ sở cung cấp máu phải duy trì giám sát dịch tễ liên tục quần thể người hiến máu. Mục tiêu của giám sát này là để biết càng chính xác càng tốt tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ nhiễm mới và các xu hướng tương ứng của các chỉ số chỉ điểm lây nhiễm có liên quan đến sự an toàn của thành phần máu. Điều này cho phép có biện pháp đối phó thực hiện một cách kịp thời. Hệ thống này có thể thu thập dữ liệu dịch tễ học không chỉ ở cấp quốc gia/khu vực mà còn trong quần thể người hiến máu, cung cấp máu ở mỗi cơ sở trong phạm vi một quốc gia hay khu vực. Phải xem xét các mô hình đi lại của người hiến máu khi xem xét việc nhiễm các bệnh lây truyền (ví dụ như bệnh sốt rét, bệnh Chagas, vCJD, v.v).

Hơn nữa, các thông tin từ giám sát dịch tễ có thể được sử dụng:

- Trong quần thể người hiến máu của các trung tâm tiếp nhận máu khác nhau, để phát hiện sự khác biệt có thể gắn với sự khác biệt về chỉ số chỉ điểm virus trong quần thể người hiến máu;

- Để phát hiện sự khác biệt trong việc lựa chọn người hiến máu và các quy trình sàng lọc tại trung tâm tiếp nhận máu;

- Để phát hiện các xu hướng các chỉ số chỉ điểm lây nhiễm, có thể phản ánh một thay đổi về tỷ lệ nhiễm virus trong quần thể chung hay độ lệch có thể có trong việc lựa chọn người hiến máu hoặc quy trình sàng lọc tại các điểm tiếp nhận máu cụ thể;

- Để đánh giá sự phù hợp của bất kỳ biện pháp phòng ngừa như quy trình lựa chọn người hiến máu được củng cố, tiêu chí trì hoãn thêm, hoặc thực hiện các xét nghiệm sàng lọc để tránh nhiễm bẩn các thành phần máu.

Đơn vị máu từ người hiến máu lần đầu được sử dụng để điều chế thành phần máu, số liệu dịch tễ học trên nhóm người hiến máu cụ thể này phải được xem xét khi đánh giá nguy cơ đối với các bệnh lây truyền qua đường máu. Kinh nghiệm cho thấy rằng người hiến máu lần đầu, đôi khi trong đó có thể có người hiến máu để được xét nghiệm, có thể tạo thành một nhóm mà trong có nhiều khả năng nhiễm các chỉ số chỉ điểm virus lây truyền qua đường máu cao hơn so với các người hiến máu thường xuyên, là những người đã trải qua một quy trình lựa chọn và trì hoãn.

Khuyến khích thu thập và phân tích dữ liệu dịch tễ học tại các điểm tiếp nhận máu về HIV1/HIV2, viêm gan virus C (HCV) và virus viêm gan B (HBV) do có thể đại diện có tính hồi cứu tiền sử về những nguy cơ gây bệnh quan trọng liên quan đến các thành phần máu. Đây là trách nhiệm của cơ quan quản lý quốc gia để xác định liệu danh mục tiêu chuẩn này phải được sửa đổi hay phải bổ sung tiêu chí về các tác nhân lây nhiễm đang nổi lên, dựa trên cơ sở dịch tễ địa phương hay khu vực.

Đối với ba chỉ số chỉ điểm virus phải được kiểm soát hiện tại, chỉ phải ghi nhận, báo cáo và phân tích các kết quả dương tính đã được khẳng định (đó là mẫu có kết quả phản ứng lặp lại trong xét nghiệm sàng lọc và có kết quả dương tính ít nhất một xét nghiệm khẳng định).

7.2.2. Thông tin về người hiến máu

Những người hiến máu tiềm năng phải được thông báo (lý tưởng nhất là cả bằng lời nói và văn bản), điều này là cần thiết để trả lời những câu hỏi về tiền sử sức khỏe và hành vi cá nhân của họ để có thể xác định liệu họ có đủ điều kiện để hiến máu. Thông tin bằng văn bản có thể là một tờ rơi giải thích những nguy cơ lây nhiễm liên quan đến các sản phẩm máu và tác động của các hành vi xã hội có liên

quan đến nguy cơ lây nhiễm hoặc yếu tố nguy cơ lây nhiễm. Thông tin này thường được cung cấp bởi bác sĩ hoặc bởi người có trình độ dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ. Các thông tin phải giải thích rõ ràng các tiêu chí không đạt tiêu chuẩn để trì hoãn hiến máu hoặc hiến huyết tương. Điều quan trọng là đảm bảo rằng những người hiến máu tiềm năng phải hiểu rõ về những lý do hoãn lại việc hiến máu.

Các người hiến máu tiềm năng được yêu cầu ký vào một biểu mẫu đồng ý hiến máu, trong đó họ thừa nhận hiểu rõ về trách nhiệm đạo đức, pháp lý và nguy cơ có thể liên quan đến hiến máu, cũng như những biến chứng có thể xảy ra. Bản đăng ký đồng ý cũng phải có một tuyên bố rằng người hiến máu cho phép sử dụng máu, thành phần máu của họ dùng để truyền máu hoặc tiếp tục sản xuất.

Người hiến máu phải được thông báo để liên lạc với các cơ sở cung cấp máu nếu có một sự kiện bất ngờ xảy ra sau hiến máu, chẳng hạn như mắc bệnh hoặc phát hiện thông tin mới chưa được tiết lộ trong lúc kiểm tra sức khỏe.

7.2.3. Bảng câu hỏi và phỏng vấn

Việc đánh giá từng người hiến máu bằng phỏng vấn phải được thực hiện bởi người có đủ năng lực được đào tạo sử dụng bảng câu hỏi đã được thẩm định để đánh giá các tiêu chí lựa chọn người hiến máu với những câu hỏi trực tiếp, nếu cần. Để có được thông tin có liên quan và phù hợp về tiền sử y tế của người hiến máu (liên quan đến bệnh tật và sử dụng thuốc) và sức khỏe nói chung, người hiến máu phải xem xét, hoàn thành và ký vào bảng hỏi được xác định trước tùy theo loại người hiến máu (ví dụ, như người hiến máu lần đầu hoặc người hiến máu nhắc lại).

Bảng hỏi phải bao gồm các câu hỏi về tiền sử y tế người hiến máu, thói quen đi lại, hành vi nguy cơ, sử dụng thuốc và điều trị y tế khác. Phải hỗ trợ cung cấp một danh sách các quốc gia để người hiến máu hoàn thành các câu hỏi liên quan đến nơi cư trú hoặc đi du lịch trước đây.

Tương tự như vậy, một danh sách các loại thuốc có thể gây nguy cơ cho người nhận hoặc có thể là dấu hiệu của sức khỏe kém ở người hiến máu. Cơ quan quản lý quốc gia có thể cung cấp danh sách được yêu cầu như vậy.

Các câu hỏi phải được soạn thảo theo cách mà người hiến máu có thể dễ dàng tự nhận định được sức khỏe của họ. Bảng hỏi có thể được sử dụng nhiều cách khác nhau, như:

- Một người đọc câu hỏi cho người hiến máu và ghi lại các câu trả lời;
- Người hiến máu tự đọc các câu hỏi và ghi lại các câu trả lời;

- Những câu hỏi bằng văn bản hiện trên màn hình máy tính và người hiến máu trả lời câu hỏi;

- Bằng máy tính đọc các câu hỏi cho người hiến máu và người hiến máu ghi các câu trả lời;

- Bằng các phương pháp khác được thẩm định có thể đảm bảo rằng người hiến máu hiểu câu hỏi, biết cách trả lời đầy đủ câu hỏi và biết cách ghi lại các trả lời.

Phải có mối liên kết giữa người hiến máu, bảng hỏi người hiến máu và các thành phần máu đã thu nhận. Sau khi xem xét tiền sử người hiến máu, các thành phần đã thu thập phải được xác định thông qua mối liên kết giữa sản phẩm với tiền sử sức khỏe, nhưng đảm bảo tính bảo mật cho người hiến máu. Các sản phẩm phải được xác định bởi mã số hiến máu duy nhất gắn với tên người hiến máu, nhưng thông tin trên nhãn sản phẩm không được gắn tên người hiến máu, ngoại trừ theo yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia trong trường hợp như hiến máu tự thân.

Sau khi đọc các thông tin dành cho người hiến máu và/hoặc trả lời các câu hỏi, người hiến máu có nguy cơ mắc bệnh lây truyền nhiễm qua đường máu phải được tự trì hoãn tự nguyện và bảo mật. Tự trì hoãn bí mật như vậy phải có thể thực hiện cả sau khi hiến máu (ví dụ như bằng điện thoại). Phải có cách thức ghi lý do tự trì hoãn và quyết định của nhân viên y tế về việc trì hoãn hiến máu tạm thời hoặc vĩnh viễn. Những hồ sơ này phải được lưu giữ đối với tất cả hồ sơ khám tuyển người hiến máu theo cách thức ổn định.

Định danh và các thông tin về người hiến máu, phỏng vấn khám tuyển chọn người hiến máu và đánh giá người hiến máu phải thực hiện trước mỗi lần hiến máu. Cơ sở nhà cửa và bố trí của cơ sở cung cấp máu (hoặc đơn vị lấy máu lưu động) phải duy trì bảo mật đầy đủ trong các cuộc phỏng vấn người hiến máu và quy trình lựa chọn nhằm khuyến khích người đăng ký hiến máu trả lời câu hỏi về hành vi của cá nhân hoặc riêng tư; nếu không, có thể ảnh hưởng đến an toàn của việc hiến máu.

Các khoảng tối thiểu giữa hai lần hiến máu phải được xác định và phải được kiểm tra hoặc xem xét sự phù hợp với khoảng thời gian nghỉ trước mỗi lần hiến máu.

7.2.4. Chính sách trì hoãn và tiêu chí trì hoãn

Là một phần của quy định ở cơ sở cung cấp máu, phải xác định rõ, công bố công khai và lồng ghép trong các tài liệu, thông tin cho người hiến máu và các quy trình của cơ sở một danh mục tiêu chí trì hoãn tạm thời hoặc vĩnh viễn áp dụng cho

người hiến máu tiềm năng. Phải xác định bất kỳ lý do trì hoãn nào trong quá khứ, để có thể quyết định chấp nhận việc hiến máu vào thời điểm hiện tại. Người hiến máu bị trì hoãn phải được thông báo về lý do trì hoãn, được tư vấn để không hiến máu ở nơi khác trong thời gian bị trì hoãn và có thể thông báo, chia sẻ lý do trì hoãn với các chuyên gia y tế khác hoặc các cơ quan chính phủ, theo khuyến cáo cơ quan quản lý quốc gia hoặc các yêu cầu pháp lý khác.

Cả tiêu chuẩn chấp nhận và trì hoãn hiến máu phải được quy định bởi Cơ quan quản lý quốc gia và phải được áp dụng trên toàn quốc. Cơ quan quản lý quốc gia phải củng cố các tiêu chí quốc gia như vậy trong phạm vi vai trò thiết lập, thực hiện các quy định quốc gia có hiệu quả.

Các ví dụ về các tiêu chí chủ yếu về trì hoãn vĩnh viễn thường có trong các quy định quốc tế bao gồm:

- Có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm mắc các bệnh lây truyền qua đường máu chẳng hạn như nhiễm cấp tính hoặc mạn tính với HIV, HCV hoặc HBV (ở một số khu vực, người hiến máu với nồng độ cao anti-HBs có thể chấp nhận hiến máu);

- Quá khứ hoặc hiện tại tiêm chích ma túy;

- Nhiễm trùng dai dẳng do vi khuẩn hoặc do đơn bào.

Các tiêu chí trì hoãn vĩnh viễn hay tạm thời khác, có thể bao gồm:

- Có quan hệ tình dục đồng giới giữa nam giới;

- Người có tham gia mại dâm, cả nam hoặc nữ;

- Người mắc bệnh hemophilia hoặc các thiếu hụt yếu tố đông máu khác;

- Người có quan hệ tình dục với bất kỳ đối tượng nào kể trên hoặc đối tượng có thể có các yếu tố nguy cơ nêu trên;

- Vàng da trong vòng 12 tháng trước khi hiến máu, vì đây có thể là một dấu hiệu lâm sàng của viêm gan A, B, C;

- Truyền máu, thành phần máu, sản phẩm huyết tương, sản phẩm trị liệu tế bào hoặc ghép mô có nối mạch máu trong vòng 12 tháng trước hiến máu, do truyền máu và cấy ghép là những yếu tố nguy cơ với tất cả các bệnh lây truyền qua đường máu;

- Tiếp xúc với máu của người khác, bao gồm bị vô tình đâm kim 12 tháng trước khi hiến;

- Xăm mình, tạo sẹo, xỏ lỗ tai hoặc châm cứu trong 12 tháng trước khi hiến máu (do những điều này có thể lây truyền các bệnh do virus), trừ khi bằng chứng rõ ràng rằng nó đã được thực hiện trong điều kiện vô trùng;

- Các yếu tố nguy cơ nhiễm virus Human T-cell lymphotropic (HTLV);

- Các yếu tố nguy cơ lây nhiễm bệnh sốt rét (ví dụ, du lịch ở các nước có tỷ lệ mắc cao);

- Tiền sử gia đình được khẳng định mắc bệnh CJD;

- Bị giam giữ dài hơn ba ngày trong vòng 12 tháng trước khi hiến máu.

Phải có sẵn một quy trình cụ thể cho nhân viên được đào tạo khi thực hiện khôi phục việc hiến máu ở người bị trì hoãn tạm thời. Phải xác định tiêu chí trì hoãn đó chỉ là tạm thời (chừng nào yếu tố nguy cơ còn tồn tại), nhưng chỉ có thể khôi phục sau khi có kiểm tra bổ sung với người hiến máu hoặc đảm bảo rằng đã quá thời hạn trì hoãn. Cơ quan quản lý quốc gia có thể đề nghị hoặc xác định tiêu chí và thời gian trì hoãn khác nhau, ví dụ như khi thực hiện xét nghiệm NAT cho những virus có liên quan.

7.2.5. Khám lâm sàng, tiêu chuẩn sức khoẻ hiến máu và việc chấp nhận người hiến máu

Khám sức khỏe thực thể phải được thực hiện bởi bác sĩ được cấp phép theo một quy định thiết lập trước khi hiến máu lần đầu và trước mỗi lần hiến máu tiếp theo sau đó và cả trong trường hợp chương trình đặc biệt gạn tách apheresis đều đặn. Tùy thuộc quy định quốc gia thiết lập bởi Cơ quan quản lý quốc gia, việc khám lâm sàng có thể được thay thế bởi bác sĩ có học vấn và được đào tạo phù hợp dưới sự giám sát của một bác sĩ có giấy phép. Thông thường, sau khi tham khảo ý kiến với trung tâm máu, Cơ quan quản lý quốc gia quyết định tiêu chuẩn sức khỏe và giới hạn chấp nhận được khi khám lâm sàng - chẳng hạn như đo hemoglobin, huyết áp, cân nặng, tuổi tác, nhịp tim và nhiệt độ, hoặc bất kỳ tiêu chí nào khác được xem là liên quan đến sự an toàn của máu, thành phần máu hoặc các người hiến máu.

Cơ sở cung cấp máu phải có sẵn văn bản quy trình thao tác chuẩn dựa trên tiêu chí chấp nhận/trì hoãn có liên quan để kiểm soát việc chấp nhận hiến máu và các tiêu chí trì hoãn, phù hợp với Cơ quan quản lý quốc gia. Những phát hiện bất thường gặp ở người hiến máu phải được chuyển đến các bác sĩ có trách nhiệm quyết định cuối cùng về điều kiện của người hiến máu trên cơ sở kiến thức y học

hiện hành và quy định quốc gia. Nếu bác sĩ có bất kỳ nghi ngờ gì về điều kiện của người hiến máu, người hiến máu phải bị trì hoãn.

Phải có sẵn một hệ thống quản lý bằng máy tính phù hợp (nếu không, sử dụng một hệ thống thủ công) cho các hồ sơ hiến máu (bao gồm cả tiền sử y tế và tình trạng sức khỏe) và đảm bảo mục đích truy xuất nguồn gốc của tất cả các lần hiến máu. Những thông tin này cung cấp tình trạng tiền sử sức khỏe của người hiến máu, bao gồm việc trì hoãn tạm thời trước đó và góp phần tăng cường sự giám sát về việc hiến máu có thể tạo ra nguy cơ đến chất lượng và an toàn của các thành phần máu.

Hồ sơ phải được lưu giữ cho từng hoạt động liên quan đến việc lựa chọn người hiến máu. Hồ sơ phải phản ánh quyết định chấp nhận người hiến máu, có xem xét đến tiền sử y tế, lịch sử trì hoãn người hiến máu, các khoảng thời gian giữa các lần hiến, các câu trả lời trong phỏng vấn hoặc câu hỏi và kết quả của việc kiểm tra lâm sàng. Việc từ chối người hiến máu và lý do trì hoãn phải được ghi lại. Người phỏng vấn có thẩm quyền phải ký biên bản tuyển chọn người hiến máu và đánh giá cuối cùng về sự phù hợp của người hiến máu.

Như với tất cả các bước sản xuất khác theo GMP, tuyển chọn người hiến máu và quy trình chấp nhận phải luôn được tuân thủ với phương pháp được xác nhận. Bất kỳ sai lệch so với các quá trình và quy trình đã thiết lập có thể gây ra các sản phẩm không đáp ứng tiêu chí kỹ thuật, bởi vậy sản phẩm đó được coi là không phù hợp và không được cho phép lưu hành để phân phối.

7.3. Lấy máu

7.3.1. Tiếp nhận máu toàn phần

Người hiến máu phải được xác nhận danh tính (bằng một phương pháp như kiểm tra tên và ngày tháng năm sinh) ngay trước khi chọc tĩnh mạch. Ngoài ra trước khi chọc tĩnh mạch, phải kiểm tra để đảm bảo rằng các túi lấy máu được sử dụng không bị hư hỏng hoặc bị nhiễm bẩn và thích hợp cho mục đích lấy máu. Độ ẩm hoặc sự đổi màu bất thường cho thấy một khiếm khuyết và trong trường hợp này, phải loại bỏ túi lấy máu đó. Một cuộc điều tra phải được tiến hành để đánh giá mức độ của vấn đề và hành động khắc phục thích hợp phải được thực hiện. Các túi lấy máu phải được sử dụng phù hợp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Phải có sẵn quy trình khử trùng tay, vệ sinh cá nhân thích hợp và phải được thực hiện bởi các nhân viên trước mỗi lần lấy máu.

Một quy trình chuẩn hóa và được thẩm định cho việc xử lý da nơi chọc ven phải được thực hiện bằng cách sử dụng biện pháp khử trùng thích hợp và phải để khô tùy thuộc vào loại chất khử trùng. Thời hạn sử dụng của các chất khử trùng phải được kiểm tra. Nếu chai đựng được tái sử dụng, chúng phải được vệ sinh trước khi được nạp lại. Ngày sản xuất và ngày mở lọ chất khử trùng phải được ghi trên nhãn. Vùng da xử lý sau khi khử trùng không được đụng đến cho đến trước khi chọc kim. Phải cẩn thận không đè lên hoặc nói chuyện phía trên mặt da được khử trùng.

Mẫu máu xét nghiệm phải được thu nhận vào thời điểm lấy máu trong mỗi lần hiến máu. Quy trình phải được thiết kế để giảm thiểu nguy cơ nhiễm vi khuẩn cho đơn vị máu, chẳng hạn như lấy ít nhất 10 ml máu đầu tiên vào ống nghiệm để xét nghiệm. Phải có biện pháp để giảm thiểu sự hư hỏng mẫu, như làm lạnh mẫu theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống mẫu hoặc bộ sinh phẩm xét nghiệm. Quy trình ghi nhãn mẫu máu phải gồm các bước (như ghi nhãn các ống ở ghế lấy máu) để ngăn chặn việc lấy sai mẫu. Các mẫu thử phải được dán nhãn ngay để liên kết người hiến máu, các mẫu và các thành phần máu mà không vi phạm tính riêng tư của người hiến máu.

Ngay sau khi quá trình lấy máu bắt đầu, trộn đều máu với chất chống đông máu để đảm bảo tránh những nguy cơ hoạt hóa dòng thác đông máu. Túi lấy máu phải trộn nhẹ nhàng theo chu kỳ đều đặn. Việc lắc túi máu có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cân lắc trộn liên tục tự động hoặc bằng cách lắc thủ công định kỳ đơn vị tiểu cầu ít nhất 90 giây mỗi lần. Việc lấy một đơn vị máu toàn phần tiêu chuẩn phải đạt được trong vòng 12 - 15 phút (tùy thuộc vào thành phần máu được điều chế sau này), do thời gian kéo dài dẫn đến hoạt hóa các yếu tố đông máu và các thành phần tế bào máu.

Hồ sơ phải được lưu giữ theo từng hoạt động liên quan đến việc hiến máu, trong đó có việc xác định người thực hiện chọc tĩnh mạch. Hồ sơ cũng phải ghi nhận bất kỳ lần hiến máu không thành công, phản ứng phụ hoặc sự kiện bất thường nào.

Thời gian lấy máu tối đa đối với sự chấp nhận đơn vị máu để điều chế thành phần máu phải được xác định và kiểm soát. Lần lấy máu vượt quá khoảng thời gian tối đa phải được ghi lại và đơn vị máu đó không điều chế thành phần máu.

Các đoạn dây của túi lấy máu phải được hàn từ đầu đến cuối càng gần túi máu càng tốt và sau đó loại bỏ.

Một hệ thống mã số hiến máu duy nhất phải được sử dụng để định danh người hiến máu và đơn vị máu có liên quan, tất cả các thành phần liên quan, các mẫu máu và hồ sơ, cũng như liên kết đơn vị máu này với đơn vị máu khác.

Khi hiến máu xong, tất cả hồ sơ, túi máu và mẫu xét nghiệm phải được kiểm tra về mã số đơn vị máu hiến. Nhãn có mã số hiến máu chưa được sử dụng phải được loại bỏ bằng quy trình có kiểm soát. Phải có sẵn quy trình loại trừ nhận dạng sai. Sau khi lấy máu, túi máu phải được xử lý theo cách duy trì chất lượng của máu (xem phần 9.4.3.1).

Phải có sẵn quy trình thao tác chuẩn trong đó mô tả các hành động được thực hiện sau lần hiến không thành công. Phải xác định cách xử lý các hồ sơ được dán nhãn và các tình huống mà có thể thực hiện lần chọc tĩnh mạch thứ hai.

Như với các bước khác của sản xuất GMP, quy trình lấy các sản phẩm của người hiến máu phải được luôn tuân theo bằng cách sử dụng các phương pháp đã thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào từ các quá trình và quy trình đã thiết lập này có thể làm cho sản phẩm không đáp ứng tiêu chí kỹ thuật và do đó sản phẩm như vậy phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được xuất xưởng để phân phối.

7.3.2. Tiếp nhận máu gạn tách apheresis

Bằng quy trình tự động, máu toàn phần được lấy từ người hiến máu, trộn với chất chống đông máu và chảy qua một thiết bị gạn tách tự động. Các thành phần máu được tách ra và các thành phần khác của máu được truyền trả lại người hiến máu trong một loạt các chu kỳ lấy/tách và truyền lại. Các thông số hoạt động của hệ thống chiết tách phải được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị và phù hợp với các yêu cầu an toàn của Cơ quan quản lý quốc gia. Nói chung, các chất chống đông máu - thường là dung dịch sodium citrate 4% hay chống đông ACD-A - được phối hợp theo một tỷ lệ xác định giữa chất chống đông và máu. Thể tích các thành phần máu lấy từ người hiến máu trong một quy trình và trong một khoảng thời gian phải được quy định bởi các chính sách nội bộ dựa trên kiến thức y tế hiện tại và các quy định quốc gia theo Cơ quan quản lý quốc gia. Số chu kỳ lấy/tách và truyền lại cho từng người hiến máu phụ thuộc vào tổng thể tích thành phần máu được thu hoạch. Để xác định số chu kỳ được thực hiện, các thiết bị phải lập trình với dữ liệu đầu vào như trọng lượng người hiến, chiều cao và giá trị hemoglobin, số lượng tiểu cầu trước hiến máu nếu cần thu thập tiểu cầu. Thời gian cần thiết cho quy trình hiến máu tùy thuộc vào số chu kỳ. Phải có bác sĩ được đào tạo đầy đủ phải trong khi chiết tách.

Quy trình chiết tách máu phải được luôn tuân thủ và với các phương pháp được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với các quy trình có thể dẫn đến các sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật và do đó chúng phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được lưu hành để phân phối.

7.3.3. An toàn cho người hiến máu

Tất cả các biện pháp phải được thực hiện để tránh bất cứ điều gì có thể ảnh hưởng xấu đến người hiến máu trước, trong và sau khi hiến máu. Phải đặc biệt chú ý để tránh những nguy cơ tiềm tàng lây truyền bệnh hoặc nhiễm trùng trong hiến máu và quy trình lấy mẫu.

Người hiến máu phải được hướng dẫn sau hiến liên quan đến giai đoạn phục hồi, chẳng hạn như việc hạn chế các hoạt động nhất định trong một thời gian, uống nhiều nước hơn bình thường và đảm bảo ăn một cách thích hợp sau khi hiến máu. Người hiến máu phải được tư vấn để hạn chế các hoạt động như nâng vác nặng, điều hành các thiết bị lớn và hoạt động gắng sức trong một khoảng thời gian cho đến khi khối lượng máu của họ đã hồi phục. Người hiến máu cũng phải được cung cấp các thông tin về cách để được tư vấn y tế nếu họ gặp phản ứng bất lợi ở người hiến máu sau khi rời khỏi cơ sở hiến máu.

Người hiến máu phải được theo dõi trong suốt quá trình lấy máu hoặc thành phần máu. Nhân viên phải được đào tạo để hỗ trợ thích hợp người hiến máu trong trường hợp có bất kỳ phản ứng bất lợi nào. Người hiến máu phải được giám sát sau khi hiến máu (ví dụ trong 15 phút hoặc hơn) trước khi rời cơ sở hiến máu và phải được cung cấp nước giải khát thay thế dịch cơ thể bị mất. Nếu có yêu cầu về y tế, nước uống có thể được cung cấp cho người hiến máu trong khi hiến máu. Người hiến máu phải được theo dõi các phản ứng dự kiến cho đến khi chắc chắn rằng họ cảm thấy khỏe và không phải được chăm sóc. Phải chăm sóc ngay lập tức cho người hiến máu nếu họ có phản ứng phụ. Thông tin liên quan đến phản ứng của người hiến máu, quy trình theo dõi và xu hướng tiến triển của phản ứng phải được đánh giá về số lượng, loại, mức độ nghiêm trọng của các phản ứng. Thông tin này phải được sử dụng để cải thiện an toàn người hiến máu.

7.4. Điều chế thành phần máu

Chất lượng của các thành phần máu được đảm bảo bằng cách kiểm soát tất cả các giai đoạn của sản xuất, bao gồm xác định người hiến máu, hiến máu, tách thành phần, dán nhãn, lưu trữ, đóng gói và chuyển phát. Quy trình thao tác chuẩn

phải mô tả chi tiết kỹ thuật các vật liệu có ảnh hưởng đến chất lượng các thành phần máu cuối. Đặc biệt, phải có tiêu chí kỹ thuật cho máu và thành phần máu (các thành phần trung gian và cuối cùng), vật liệu ban đầu, các dung dịch bổ sung, vật liệu đóng gói (túi) và thiết bị.

Các quy trình thao tác chuẩn điều chế thành phần máu phải được tuân thủ mọi lúc bằng cách sử dụng các phương pháp được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với những quá trình và quy trình được thiết lập có thể làm cho sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật và các sản phẩm như vậy phải được coi là sản phẩm không phù hợp và không được lưu hành để phân phối.

7.4.1. Nguyên liệu ban đầu

Các nguyên liệu ban đầu để điều chế thành phần máu là máu hiến từ người hiến máu phù hợp. Điều kiện bảo quản, vận chuyển và thời gian trước khi chế biến là yếu tố góp phần vào chất lượng sản phẩm. Sự chậm trễ trong việc điều chế hoặc các điều kiện không thích hợp của lưu trữ hoặc vận chuyển có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng. Máu và thành phần máu phải được thực hiện trong điều kiện có kiểm soát, được thẩm định càng sớm càng tốt sau khi chọc tĩnh mạch.

Đơn vị máu và mẫu máu phải được vận chuyển đến nơi xử lý phù hợp với các quy trình để đảm bảo nhiệt độ hằng định được phê duyệt và lưu giữ an toàn. Điều này đặc biệt quan trọng khi máu được vận chuyển từ các điểm tiếp nhận ở xa.

Vận chuyển sản phẩm ở nhiệt độ thích hợp và giám sát nhiệt độ là rất quan trọng để đảm bảo chất lượng tối ưu. Một cách để đảm bảo nhiệt độ sản phẩm là sử dụng phương pháp đóng gói được thẩm định để giữ máu trong giới hạn nhiệt độ yêu cầu. Phải có dữ liệu được thẩm định để chứng minh rằng phương thức vận chuyển duy trì máu trong phạm vi nhiệt độ quy định suốt thời gian vận chuyển. Ngoài ra, các máy ghi nhiệt độ cầm tay có thể được dùng để ghi lại nhiệt độ trong quá trình vận chuyển máu đến địa điểm xử lý. Trường hợp máu không được vận chuyển bởi các bản thân các cơ sở cung cấp máu, trách nhiệm của các công ty vận tải phải được xác định rõ ràng và đánh giá định kỳ phải được tiến hành để đảm bảo sự tuân thủ.

7.4.2. Phương pháp sản xuất

Thành phần máu có thể được điều chế sử dụng bước ly tâm tiếp theo tách các thành phần, bằng cách sử dụng phương pháp điều chế được thẩm định, hoặc bằng kỹ thuật chiết tách trong khi lấy máu.

Mặc dù việc sử dụng các hệ thống kín được khuyến khích cho tất cả các bước trong điều chế thành phần máu, các hệ thống hở có thể đặc biệt cần thiết thực hiện trong một môi trường được thiết kế đặc biệt để giảm thiểu nguy cơ nhiễm khuẩn. Khi hệ thống mở được sử dụng, phải cẩn trọng khi thực hiện quy trình vô trùng.

Trường hợp các thiết bị nối vô trùng được sử dụng để duy trì chức năng như hệ thống kín, chúng phải được sử dụng một cách chính xác theo quy trình được thẩm định. Các mối hàn phải được kiểm tra đảm bảo mối nối phù hợp và thẩm định tính toàn vẹn.

Các thiết bị quan trọng được sử dụng cho việc điều chế các thành phần máu phải có thể được truy xuất đến hồ sơ sản xuất tương ứng.

7.4.2.1. Ly tâm

Các thông số ly tâm (tốc độ vòng phút, nhiệt độ, thời gian, khả năng tăng tốc, giảm tốc) rất quan trọng đối với các thành phần máu và đặc trưng cho các thành phần cụ thể. Những tiêu chí quan trọng phải được xác định trên cơ sở dữ liệu thẩm định chứng minh rằng quy trình luôn tạo ra các sản phẩm có chất lượng. Đối với mỗi lần vận hành, hồ sơ ly tâm phải xác minh người vận hành và khẳng định rằng quá trình ly tâm được thực hiện theo tiêu chí kỹ thuật.

7.4.2.2. Tách thành phần máu

Sau khi ly tâm, hệ thống túi được lấy ra từ máy ly tâm và đặt vào một bàn ép huyết tương hoặc hệ thống tách thành phần máu. Các lớp thành phần máu khác nhau (tế bào hồng cầu, tiểu cầu, huyết tương) phải được chuyển vào các túi vệ tinh trong hệ thống kín, theo cách thiết kế tối ưu hóa việc thu thập các thành phần mong muốn trong khi giảm thiểu việc lẫn các thành phần khác.

Ngoài ra, các thành phần máu có thể được tách ra trong kỹ thuật chiết tách (xem mục 9.3.2.).

7.4.2.3. Đông lạnh

Đông lạnh là một bước xử lý quan trọng có ảnh hưởng đến chất lượng, đặc biệt là huyết tương. Tốc độ xảy ra tiền đông lạnh và nhiệt độ lõi đều được coi là thông số quan trọng. Đông lạnh nhanh huyết tương giúp ngăn ngừa hoặc làm giảm sự mất mát của các thành phần quan trọng như yếu tố VIII trong huyết tương đông lạnh điều chế từ máu toàn phần hoặc thu được bằng gạn tách.

Một hệ thống phải có sẵn để đảm bảo rằng huyết tương đông lạnh đến nhiệt độ lõi cụ thể trong thời gian giới hạn, lưu ý rằng tốc độ đông lạnh sẽ bị ảnh hưởng bởi các loại bình chứa huyết tương, thiết bị đông lạnh và kiểu đông lạnh, cũng như thể tích của huyết tương. Thẩm định quy trình đông lạnh phải xem xét các kịch bản trường hợp xấu nhất, xem xét cả tải trọng tối thiểu, tối đa và vị trí trong tủ đông lạnh. Ghi nhiệt độ các đơn vị huyết tương và thời gian đông lạnh trong quy trình đông lạnh cho phép đánh giá khả năng đông lạnh của thiết bị và đảm bảo một quy trình làm lạnh tiêu chuẩn hóa. Phải có sẵn nghiên cứu thẩm định và phải chứng minh rằng nhiệt độ của một túi huyết tương đông lạnh đạt đến nhiệt độ bảo quản đề xuất theo các tiêu chí kỹ thuật. Như đã nêu ở trên, mục đích là đạt được đông lạnh nhanh chóng và sau đó giảm thiểu sự thay đổi nhiệt độ trong huyết tương đông lạnh.

Đông lạnh các thành phần tế bào như hồng cầu hoặc liệu pháp tế bào phải thực hiện theo một quy trình xác định, được thẩm định đảm bảo sự phục hồi và khả năng tồn tại của các sản phẩm tế bào trong các bước tan đông và các bước điều chế cuối cùng.

7.4.2.4. Giảm bạch cầu

Máu toàn phần có thể được lọc để giảm bạch cầu trước khi ly tâm. Lọc máu toàn phần làm giảm lượng tiểu cầu và bạch cầu tồn dư trong các chế phẩm huyết tương và khối hồng cầu. Ngoài ra, các thành phần máu (ví dụ, khối hồng cầu, khối tiểu cầu) có thể được lọc sau khi tách. Việc thực hiện bất kỳ quy trình giảm bạch cầu bằng lọc hoặc kỹ thuật ly tâm đặc biệt phải được thẩm định cẩn thận có xem xét các quy định quốc gia liên quan.

Ngoài đặc tính của hệ thống lọc, kết quả cuối cùng của lọc còn bị ảnh hưởng bởi nhiều thông số của quy trình lọc (ví dụ, tốc độ dòng chảy, nhiệt độ và rửa bộ lọc) và các thuộc tính của các thành phần được lọc (ví dụ, tiền sử lưu trữ các thành phần máu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu tồn dư). Quy trình lọc phải kết hợp thông số kỹ thuật sản xuất chẳng hạn như chênh lệch chiều cao (của túi chế phẩm được lọc và đã lọc), nhiệt độ. Phương pháp lọc phải được thẩm định trong điều kiện sử dụng. Phải chú ý cẩn thận về tốc độ lọc. Tốc độ lọc nhanh hay chậm có thể là dấu hiệu quy trình không đạt chất lượng.

Kỹ thuật ly tâm đặc biệt hoặc kỹ thuật lọc giảm bạch cầu đã được sử dụng trong một số hệ thống chiết tách. Khi một quy trình chuẩn hóa được thiết lập trên hệ thống chiết tách, phương pháp này phải được thẩm định trong các điều kiện sử dụng.

Phải sử dụng một phương pháp phù hợp đếm bạch cầu sau khi làm giảm bạch cầu. Phương pháp đó phải được thẩm định để đảm bảo kết quả tuyến tính, chính xác và lặp lại.

7.4.2.5. Chiếu xạ

Phải thường xuyên lập bản đồ liều của thiết bị chiếu xạ. Thời gian chiếu xạ phải được thiết lập để đảm bảo rằng máu và các thành phần máu nhận liều tối thiểu được khuyến nghị, không có phần nào nhận nhiều hơn liều tối đa được khuyến cáo. Liều khuyến cáo tối thiểu thông thường là 25 Gy (2500 cGy).

Phải cẩn thận về việc tăng thất thoát kali từ hồng cầu sau khi chiếu xạ, hoặc phải giới hạn thời gian sử dụng khối hồng cầu hoặc bằng bước rửa sau đó.

Đối với các nguồn phóng xạ, việc cấp phép phải được thực hiện ít nhất mỗi năm đối với nguồn phân rã. Phải sử dụng một thiết bị đo thời gian độc lập thứ hai để theo dõi thời gian chiếu xạ.

Nhãn chiếu xạ phải được dùng làm công cụ để phân biệt giữa máu và thành phần máu đã chiếu xạ và không được chiếu xạ. Một quy trình xác định phải đảm bảo việc phân biệt các đơn vị được chiếu xạ với những đơn vị không được chiếu xạ và phải đảm bảo chúng có nhãn phân biệt.

7.4.3 Máu và thành phần máu

Thành phần máu có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp mô tả trong phần 9.4.2. Tuy nhiên, trình tự và sự kết hợp của các phương pháp được sử dụng trong việc sản xuất các thành phần của máu có thể khác nhau từ sản phẩm này đến sản phẩm khác.

Quy trình tiếp nhận hiến máu bản thân nó rất quan trọng đối với chất lượng các thành phần máu. Các biện pháp như tay sạch (arm-cleaning) và quy trình khử trùng đáng tin cậy, sử dụng các hệ thống kín và vô trùng và thích hợp với kiểm soát vi sinh vật phải được thực hiện. Giới hạn thời gian phải xác định cho việc xử lý các thành phần máu.

Có các khuyến nghị chi tiết liên quan đến việc điều chế và đảm bảo chất lượng thành phần máu. Ví dụ *Hướng dẫn việc điều chế, sử dụng và đảm bảo chất lượng các thành phần máu* của Hội đồng châu Âu. Một số ví dụ các thành phần quan trọng nhất được mô tả trong các phần sau. Thành phần máu phải tuân theo các yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia. Thông số kỹ thuật của một số sản phẩm được mô tả dưới đây.

7.4.3.1. Máu toàn phần

Máu toàn phần để truyền máu được lấy từ người hiến máu là những người được đánh giá và phù hợp đáp ứng tiêu chí chấp nhận của cơ sở cung cấp máu và Cơ quan quản lý quốc gia. Máu toàn phần được thu thập trong bình đựng vô trùng và không có pyrogen với chất chống đông phù hợp. Nó có thể được sử dụng mà không phải điều chế thêm. Trong một số trường hợp, máu toàn phần để truyền cũng có thể được dùng sau khi giảm bạch cầu.

Nhiệt độ lưu trữ máu toàn phần cho truyền máu phải kiểm soát trong khoảng 1° đến 6°C hoặc trong một phạm vi nghiêm ngặt hơn theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia. Thời gian lưu trữ tùy thuộc vào dung dịch chống đông/dung dịch bảo quản đã sử dụng.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, các tiêu chí quan trọng sau phải được kiểm tra trong các thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Hemoglobin hoặc hematocrit;
- Tan máu vào cuối thời gian lưu trữ.

Máu toàn phần sử dụng chính làm nguồn vật liệu cho việc điều chế các thành phần máu. Việc vận chuyển và quy trình sản xuất tiếp theo phải được phát triển để tối đa hóa số lượng các thành phần có thể được sản xuất từ một đơn vị máu toàn phần. Sau khi thu thập, máu toàn phần phải được giữ ở nhiệt độ kiểm soát phù hợp với thành phần máu dự định sản xuất và phải được gửi đến các điểm sản xuất càng nhanh càng tốt. Nếu máu toàn phần được thu thập xa với các điểm sản xuất, hệ thống vận chuyển được thẩm định phải đảm bảo nhiệt độ chính xác duy trì trong suốt quá trình và sản phẩm được giao trong vòng 24 giờ. Giai đoạn giữa tiếp nhận và xử lý phụ thuộc vào chủng loại sản phẩm nhưng không được vượt quá 24 giờ.

Máu toàn phần cũng có thể được lọc để giảm lượng bạch cầu trước điều chế tiếp theo.

Các thành phần máu phải được điều chế bằng phương pháp được thẩm định đáp ứng tiêu chí kỹ thuật sản phẩm được xác định trước.

7.4.3.2. Khối hồng cầu (Red-cell concentrate)

Khối hồng cầu được lấy từ máu toàn phần bằng cách ly tâm và loại bỏ huyết tương có hoặc không kèm lớp bạch - tiểu cầu (buffy coat), tùy thuộc vào thông số

ly tâm. Sau khi bổ sung tiếp lượng dung dịch dinh dưỡng thích hợp, khối hồng cầu phải được bảo quản ở 1-6°C càng sớm càng tốt. Ngoài ra, khối hồng cầu có thể thu được bằng hệ thống chiết tách và cũng được lưu trữ tương tự ở 1 - 6°C. Đơn vị khối hồng cầu lưu trữ ở nhiệt độ vượt quá 10°C phải được loại bỏ. Khối hồng cầu có thể sử dụng cho truyền máu mà không phải điều chế thêm.

Để có được khối hồng cầu giảm bạch cầu, lọc bạch cầu có thể được áp dụng trước khi tách máu toàn phần hoặc sau khi tách khối hồng cầu. Một quy trình được thẩm định đầy đủ phải được thiết lập để xác định các điều kiện tối ưu cho việc sử dụng phương pháp giảm bạch cầu.

Khối hồng cầu được lưu trữ ở điều kiện bảo quản như máu toàn phần. Thời gian lưu trữ tùy thuộc vào chất chống đông/dung dịch bảo quản đã sử dụng.

Phương pháp điều chế tiếp sau, chẳng hạn như chiếu xạ hoặc rửa, được áp dụng để có được sản phẩm khối hồng cầu cụ thể, tùy thuộc vào các chỉ định lâm sàng.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Các thông số đo lường phụ thuộc vào loại sản phẩm khối hồng cầu thu được. Ở mức tối thiểu, các thông số quan trọng sau đây phải được kiểm tra bằng các thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Hemoglobin hoặc hematocrit;
- Tan huyết ở cuối kỳ lưu trữ;
- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu có thực hiện giảm bạch cầu.

7.4.3.3. Khối tiểu cầu (Platelet concentrate)

Khối tiểu cầu có nguồn gốc từ máu toàn phần hoặc thu được bằng gạn tách.

Sau khi thu thập, máu toàn phần có thể được bảo quản đến 24 giờ trong điều kiện phù hợp với việc điều chế huyết tương (xem phần 9.4.3.4.) và duy trì nhiệt độ được thẩm định từ 20°C đến 24°C, theo khuyến nghị quốc tế hoặc Cơ quan quản lý quốc gia. Các đơn vị máu toàn phần được ly tâm sao cho lượng tối ưu tiểu cầu vẫn còn trong lớp huyết tương (phương pháp huyết tương giàu tiểu cầu - PRP). Khối tiểu cầu sau đó được thu được bằng cách ly tâm mạnh PRP và sau đó được huyền dịch trở lại.

Tuy nhiên, nếu máu toàn phần được ly tâm để tiểu cầu trong máu lắng chủ yếu trong lớp bạch - tiểu cầu (buffy coat), lớp này được tách và tiếp tục xử lý để được

khối tiểu cầu. Lớp bạch - tiểu cầu từ một đơn vị máu đơn hoặc một tập hợp bạch - tiểu cầu từ nhiều đơn vị máu được pha loãng với huyết tương hoặc một dung dịch dinh dưỡng thích hợp và được tiếp tục ly tâm để tách khối tiểu cầu. Lượng tiểu cầu trong mỗi đơn vị tùy thuộc vào phương pháp điều chế. Tương tự như vậy, lượng bạch cầu tồn dư sẽ thay đổi tùy theo các thông số ly tâm.

Khối tiểu cầu (tách từ máu toàn phần) phải được lưu trữ trong điều kiện đảm bảo rằng các khả năng sống và hoạt tính đông máu được bảo quản một cách tối ưu. Nhiệt độ lưu trữ phải đạt 20 - 24°C. Lắc nhẹ nhàng liên tục khối tiểu cầu trong thời gian lưu trữ cần thiết để đảm bảo lượng oxy cho các tiểu cầu (phải nhẹ nhàng càng tốt). Thời gian lưu trữ phải được xác định phù hợp với quy định quốc gia theo Cơ quan quản lý quốc gia; thông thường không quá năm ngày nếu không có các biện pháp bổ sung.

Trong trường hợp đặc biệt, việc giảm thể tích, chia tách, rửa hoặc chiếu xạ khối tiểu cầu có thể được điều chế cho chỉ định điều trị cụ thể.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, thông số quan trọng sau phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;
- Số lượng tiểu cầu;
- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu thực hiện giảm bạch cầu;
- pH, đo vào cuối thời hạn sử dụng.

7.4.3.4. Huyết tương cho truyền máu và huyết tương để phân đoạn

Huyết tương để truyền được điều chế từ máu toàn phần hoặc từ huyết tương thu được từ chiết tách và được đông lạnh trong một thời gian xác định và duy trì nhiệt độ phải đủ để các yếu tố đông máu trong tình trạng đủ chức năng, phù hợp với mục đích sử dụng huyết tương. Đặc biệt, nồng độ yếu tố VIII là quan trọng như là một chỉ số chất lượng và chỉ số đảm bảo hiệu quả của đông lạnh.

Nếu huyết tương được tách từ một đơn vị máu toàn phần được làm lạnh đến 4°C, tốt nhất ly tâm phải thực hiện trong vòng tám giờ sau tiếp nhận máu.

Nếu đơn vị máu toàn phần được nhanh chóng làm lạnh tới 20 - 24°C và duy trì ở mức nhiệt độ không đổi này sau khi thu thập, việc điều chế có thể diễn ra trong vòng 18-20 giờ do điều kiện như vậy đã được biết là an toàn cho yếu tố VIII.

Nếu huyết tương được thu thập bởi chiết tách, quy trình đông lạnh phải bắt đầu càng sớm càng tốt và tốt nhất là không quá sáu giờ sau khi hoàn thành quy trình chiết tách. Phải xem xét các khung thời gian xử lý tùy theo chất chống đông và thiết bị được sử dụng và các sản phẩm được sản xuất phù hợp với yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia.

Quy trình đông lạnh phải được thẩm định và phải thực hiện trong một hệ thống cho phép đông lạnh hoàn toàn đến một nhiệt độ lõi được định trước trong một thời gian xác định (xem mục 9.4.2.3).

Sự ổn định của sản phẩm phụ thuộc vào nhiệt độ lưu trữ. Nhiệt độ và thời gian lưu trữ tùy thuộc vào mục đích sử dụng của sản phẩm. Nhiệt độ bảo quản tối ưu khi lưu trữ dài hạn (hơn một năm) là ở âm 25°C hoặc lạnh hơn.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, tiêu chí quan trọng sau đây phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng:

- Thể tích;

- Hoạt tính yếu tố VIII (đặc biệt là nếu huyết tương được sử dụng để điều trị các bệnh lý thiếu hụt yếu tố VIII);

- Lượng bạch cầu tồn dư, nếu thực hiện giảm bạch cầu;

- Rò rỉ bao đựng;

- Thay đổi bề ngoài đơn vị chế phẩm.

Bất hoạt virus và/hoặc cách ly huyết tương để truyền được áp dụng ở một số nước. Hướng dẫn bổ sung có liên quan với bất hoạt virus có trong *Hướng dẫn của WHO về bất hoạt và quy trình loại bỏ virus nhằm đảm bảo sự an toàn sản phẩm huyết tương đối với virus trong máu người* và các ấn phẩm khác.

Huyết tương để truyền cũng phù hợp làm nguồn nguyên liệu để sản xuất các sản phẩm phân đoạn và đặc biệt là khối cô đặc yếu tố VIII hoặc các yếu tố kém bền khác. Huyết tương điều chế theo những cách khác phải đáp ứng các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất phân đoạn huyết tương, các yêu cầu của dược điển và Cơ quan quản lý quốc gia. Hướng dẫn bổ sung đối với việc sản xuất huyết tương cho phân đoạn có trong *Khuyến nghị của WHO cho sản xuất, kiểm soát và quản lý huyết tương người cho phân đoạn*.

7.4.3.5. Tủa lạnh (Cryoprecipitate) và Huyết tương đã tách tủa lạnh (Cryo-poor plasma)

Tủa lạnh là phần globulin kết tủa trong huyết tương và có chứa phần lớn yếu tố VIII, yếu tố Willebrand, fibrinogen, yếu tố XIII và Fibronectin có trong huyết tương. Tủa lạnh thu được từ huyết tương tươi đông lạnh được điều chế theo cách bảo vệ sự ổn định yếu tố VIII. Huyết tương được phép làm giã đông qua đêm ở 2 - 6°C hoặc bởi kỹ thuật giã đông nhanh. Sau giã đông, phần huyết tương đã tách tủa lạnh và tủa lạnh được tách ra bằng cách ly tâm mạnh. Các huyết tương đã tách tủa lạnh được ép vào túi chuyển. Hai thành phần này được đông lạnh trở lại với nhiệt độ thích hợp.

Sự ổn định trong bảo quản phụ thuộc vào nhiệt độ lưu trữ. Nhiệt độ và thời gian sử dụng tùy thuộc vào mục đích sử dụng sản phẩm. Nhiệt độ bảo quản tối ưu khi lưu trữ dài hạn (trong hai năm hoặc lâu hơn) là âm 25°C hoặc lạnh hơn.

Kiểm soát chất lượng định kỳ phải được thực hiện trên các sản phẩm cuối để đảm bảo rằng quy trình sản xuất là phù hợp (xem 9.6). Ở mức tối thiểu, thông số quan trọng sau phải được kiểm tra trong thử nghiệm kiểm soát chất lượng của tủa lạnh:

- Thể tích;
- Hoạt tính yếu tố VIII;
- Nồng độ Fibrinogen có thể làm đông;
- Hoạt tính yếu tố Willebrand (nếu áp dụng).

Bất hoạt virus và/hoặc cách ly được áp dụng ở một số nước.

Trong những trường hợp nhất định, có thể sử dụng các chế phẩm trộn số lượng nhỏ tủa lạnh (bằng cách trộn nhiều đơn vị tủa lạnh tách từ mỗi đơn vị máu).

7.5. Xét nghiệm

7.5.1. Xét nghiệm sàng lọc các chỉ số chỉ điểm bệnh lây truyền

7.5.1.1. Các yêu cầu xét nghiệm

Tất cả các cơ quan quản lý nhà nước đều coi các xét nghiệm sau đây là bắt buộc, có liên quan đến việc điều chế các thành phần máu và phải được thực hiện trên từng lượt hiến máu:

- Xét nghiệm được phê duyệt với kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg);

- Xét nghiệm được phê duyệt với anti-HIV1/HIV2;

- Xét nghiệm được phê duyệt với anti-HCV.

Tất cả ba xét nghiệm này phải âm tính. Đơn vị máu có phản ứng xét nghiệm lần đầu phải được lặp lại với cùng loại xét nghiệm. Sản phẩm từ đơn vị máu phản ứng lặp lại không được sử dụng cho điều trị và thông thường bị tiêu hủy trừ khi sử dụng cho mục đích không điều trị hoặc để nghiên cứu. Mẫu máu hiến phải được đánh giá bằng xét nghiệm khẳng định. Phải có hệ thống thông báo và tư vấn người hiến máu nếu xét nghiệm khẳng định dương tính. Phương cách xét nghiệm quốc gia phải được xây dựng và sử dụng cho phép phân định sự phù hợp khi các kết quả mâu thuẫn/không xác định hoặc chưa được thẩm định.

Ở một số nước, xét nghiệm huyết thanh học được yêu cầu bổ sung - ví dụ, xét nghiệm anti-HBc có thể được thực hiện trên đơn vị máu toàn phần để tiếp tục làm giảm nguy cơ phơi nhiễm của người nhận đối với HBV do máu hoặc các thành phần máu bị nhiễm. Xét nghiệm bổ sung cho các tác nhân hoặc các chỉ số chỉ điểm khác - chẳng hạn như anti-HTLV I/II, anti-T.cruzi hoặc West Nile Virus (WNV) - có thể được Cơ quan quản lý quốc gia yêu cầu, có tính đến tình hình dịch tễ học ở khu vực hoặc quốc gia hoặc tần số hiến máu. Ngoài xét nghiệm các dấu ấn bệnh lây truyền bằng kỹ thuật hóa miễn dịch - huyết thanh học, xét nghiệm NAT các đơn vị máu hiến về các bộ gen virus đã được thực hiện ở một số nước để tăng cơ hội xác định người hiến máu nhiễm bệnh.

Trong quá trình lây nhiễm tự nhiên, virus xuất hiện trong máu thường xảy ra tại một điểm sớm hơn đáng kể so với dấu ấn hóa miễn dịch (kháng thể) có thể phát hiện được trong huyết thanh nhiễm bệnh. Do đó, lây nhiễm có thể được phát hiện bởi NAT tới 50 - 60 ngày trước khi xảy ra chuyển đổi huyết thanh (như với HCV). Xét nghiệm sự hiện diện của axit nucleic có thể được thực hiện cho các loại virus như viêm gan C, HBV, HIV, HAV, WNV (nếu áp dụng) và/hoặc parvovirus B19 và các ứng dụng của công nghệ này có thể được mở rộng đối với các vi sinh vật có khả năng lây truyền khác. NAT đòi hỏi một điều kiện phòng xét nghiệm hoàn hảo, thiết bị đặc biệt và nhân viên phòng thí nghiệm được huấn luyện đặc biệt. Điều này phần lớn là do nguy cơ có kết quả dương tính giả bất thường do cái gọi là "Carry-over" (lây nhiễm chéo của sản phẩm khuếch đại DNA đối với các mẫu máu), do đó đòi hỏi việc xử lý và hậu phải bắt buộc rất nghiêm ngặt.

Ngược lại với xét nghiệm các dấu ấn huyết thanh ở từng mẫu máu người hiến riêng lẻ, xét nghiệm NAT có thể được thực hiện bằng cách trộn số lượng nhỏ các mẫu khác nhau. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi một hệ thống thẩm định đầy đủ các nhãn mẫu/nhận dạng mẫu, một chiến lược và quy trình trộn mẫu được thẩm định và một phương cách thẩm định để giải quyết kết quả mẫu trộn cho từng người hiến máu riêng biệt. Do đó, một hệ thống hậu phải cụ thể phải được thiết lập không chỉ trong phòng xét nghiệm, mà còn ở toàn bộ cơ sở cung cấp máu để thu thập mẫu và dán nhãn phù hợp. Điều đó là một thách thức đặc biệt do việc đòi hỏi khả năng truy vết mẫu kế tiếp nhau thông qua toàn bộ quá trình từ người hiến máu, trộn mẫu (nếu có), xét nghiệm và cho phép lưu hành đơn vị máu hiến.

Phải có một hệ thống phê duyệt hệ thống xét nghiệm trong nước hoặc trong khu vực, đó là hệ thống phê duyệt chính thức của Cơ quan quản lý quốc gia hoặc một phòng xét nghiệm được ủy quyền. Cơ quan quản lý quốc gia phải xác định các yêu cầu tối thiểu về độ nhạy của các xét nghiệm tìm kháng nguyên/kháng thể hoặc axit nucleic khác nhau.

7.5.1.2. Xử lý mẫu và dữ liệu

Nhiều mẫu máu có thể được thu thập từ một người hiến máu để đáp ứng các yêu cầu xét nghiệm (ví dụ, định nhóm ABO, chỉ số chỉ điểm virus, xét nghiệm NAT). Phải có quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản mô tả rõ việc lấy máu, vận chuyển và ghi nhãn mẫu máu người hiến (ví dụ, máu toàn phần, huyết thanh, chống đông, ống nghiệm, v.v), trong đó xác định quy trình lấy mẫu thực hiện trên chất liệu để xét nghiệm (ví dụ, cách làm và người thực hiện, chuyển mẫu, trách nhiệm chất lượng mẫu máu). Tất cả các hoạt động sàng lọc, xử lý mẫu, lấy mẫu, phân tích và xử lý dữ liệu người hiến máu phải được tách biệt với xét nghiệm chẩn đoán bệnh nhân.

Ghi nhãn mẫu tại điểm lấy máu và định danh trong tất cả các bước xử lý tiếp theo là rất quan trọng và phải được kiểm soát ở mọi thời điểm. Mỗi bước xử lý và thực hiện phải được mô tả, như điều kiện xử lý trước khi xét nghiệm mẫu (ví dụ ly tâm), lưu trữ và vận chuyển (thời gian, nhiệt độ, loại thùng đựng, lưu trữ sau khi xét nghiệm).

Xét nghiệm huyết thanh học phải được thực hiện xét nghiệm trên các mẫu lấy trực tiếp từ các ống mẫu ban đầu.

Mẫu thứ cấp có thể được sử dụng cho xét nghiệm NAT của mẫu trộn số lượng nhỏ từ từng mẫu riêng biệt.

Những hành động thực hành sau đây phải được xem xét để đảm bảo truy xuất nguồn gốc và tính toàn vẹn của mẫu và dữ liệu:

• Tại nơi nhận mẫu ở phòng xét nghiệm, nhận dạng chủ động các mẫu nhận được đối chiếu với những danh sách phải thực hiện xét nghiệm. Tính toàn vẹn của mẫu phải được kiểm tra sự phù hợp theo khuyến nghị của các nhà sản xuất các bộ sinh phẩm xét nghiệm.

• Mẫu chia để xét nghiệm phải được lấy từ mẫu của người hiến máu, tốt nhất là bằng các thiết bị lấy mẫu tự động.

• Phải sử dụng hệ thống mã vạch để đảm bảo nhận dạng đúng các khâu (đơn vị máu, mẫu máu người hiến, mẫu chia xét nghiệm, v.v). Do đó, mã vạch phải được sử dụng cho ghi nhãn bắt đầu với việc lấy máu. Trong trường hợp hệ thống đọc mã vạch và/hoặc xử lý dữ liệu tự động bị hỏng hóc, phải có sẵn hướng dẫn sử dụng một hệ thống thích hợp và truy tìm dữ liệu trong suốt toàn bộ quy trình cho đến khi cho phép lưu hành đơn vị máu hiến cho truyền máu. Việc xử lý dữ liệu thủ công phải bao gồm nhập cơ sở dữ liệu lặp lại và độc lập; các định dạng dữ liệu phải bao gồm một phương cách kiểm tra chữ số hoặc kiểm tra tự động định danh của hai bộ dữ liệu.

• Các thiết bị trộn mẫu và máy phải được thẩm định trước khi sử dụng thường xuyên và phải có sẵn báo cáo thẩm định.

• Hiệu chuẩn thiết bị trộn mẫu phải được thực hiện định kỳ và phải được ghi hồ sơ.

7.5.1.3. Quy trình xét nghiệm và sau phân tích

Xét nghiệm các thành phần máu phải được thực hiện phù hợp với các khuyến nghị của nhà sản xuất thuốc thử và bộ sinh phẩm xét nghiệm. Các sửa đổi so với hướng dẫn hoặc thuốc thử của nhà sản xuất cho xét nghiệm sàng lọc người hiến máu phải được thẩm định. Khi có yêu cầu, phải có chấp thuận trước của Cơ quan quản lý quốc gia trước khi các phương pháp sửa đổi được sử dụng để cho phép lưu hành thành phần máu. Thuốc thử phòng xét nghiệm sử dụng dài ngày phải được ghi ngày điều chế, ngày hết hạn, điều kiện lưu trữ cụ thể và chữ ký của người xử lý. Hướng dẫn sử dụng và bảo quản phải được tuân thủ.

Phương cách sàng lọc phải được xác định chính xác bằng văn bản (tức là quy trình thao tác chuẩn) để xử lý với các mẫu phản ứng lần đầu và để giải quyết sự mâu thuẫn trong các kết quả sau khi xét nghiệm lại. Tất cả các biện pháp có sẵn

phải được thực hiện để đảm bảo rằng máu và thành phần máu có phản ứng lặp lại khi sàng lọc dấu ấn bệnh lây truyền được loại trừ khỏi sử dụng điều trị. Đơn vị máu có phản ứng lặp lại phải được lưu trữ cách biệt với tất cả các thành phần máu khác trong một khu vực lưu trữ chuyên dụng riêng biệt. Đơn vị máu đó phải được tiêu hủy để tránh vô ý lẫn vào dây chuyền xử lý.

Phương cách xét nghiệm phải cung cấp chi tiết thực hiện xét nghiệm khẳng định thích hợp. Trong trường hợp có kết quả phản ứng lặp lại, phải tuân thủ hướng dẫn quy định rõ ràng theo sau đó. Hoạt động này bao gồm:

- Thông báo và trì hoãn người hiến máu;
- Xử lý các đơn vị máu và các sản phẩm liên quan;
- Truy vết và tiêu hủy các sản phẩm chưa hết hạn.

Nếu các sản phẩm từ các người hiến máu đã được xử lý để sản xuất tiếp nữa, phải có một quy trình đánh giá sự an toàn của sản phẩm đã sản xuất và việc cần thiết thu hồi sản phẩm.

Quy trình hồi cứu người hiến máu và/hoặc người nhận máu trước đó cũng phải được xác định. Việc hồi cứu phải được thiết kế theo cách mà dây chuyền từ người hiến máu (hoặc sản phẩm máu) đến người nhận có thể dẫn đến việc tái cấu trúc hệ thống. Các quy trình phải bao gồm thông báo và hành động tư vấn khi phải.

Các điểm thực tế sau đây phải được xem xét để đảm bảo rằng các thiết bị dùng để xét nghiệm virus học thực hiện một cách thích hợp:

• Phải có một cơ chế để đảm bảo nhận diện mẫu dương tính và mối liên hệ với người hiến máu. Phương pháp được sử dụng nhiều là ống mẫu có mã vạch.

• Lý tưởng nhất, việc bổ sung các thuốc thử, các mẫu xét nghiệm và quy trình xét nghiệm phải được tự động hóa, để giảm thiểu nguy cơ sai lỗi của nhân viên và đảm bảo truy xuất đầy đủ nguồn gốc trong quá trình xét nghiệm.

• Nếu bổ sung các thuốc thử, các mẫu xét nghiệm hoặc điều chế các đĩa xét nghiệm thủ công, phải lưu giữ đầy đủ hồ sơ mỗi bước, đảm bảo định danh các đĩa xét nghiệm và vị trí của các phản ứng.

7.5.1.4. Phân tích và theo dõi kết quả mẫu phản ứng

Việc chuyển dữ liệu và phân tích các dữ liệu thô là một bước thiết yếu phải được ghi hồ sơ và xem xét bởi người có trách nhiệm, như đối với các tiêu chí xét nghiệm. Phải đảm bảo truy nguyên nguồn gốc và lưu trữ các dữ liệu thô (xem phần 5.2).

Người phụ trách phải kiểm soát các dữ liệu, hoặc do một người khác được ủy quyền làm việc đó trước khi được chính thức chấp nhận. Nếu hệ thống máy tính được sử dụng, dữ liệu được chấp nhận phải được lưu giữ trực tiếp vào máy chủ, hoặc phải có một hệ thống an toàn tải thủ công để đảm bảo việc cho phép lưu hành thực hiện đúng. Không khuyến khích việc chép tay kết quả do có thể mắc sai sót. Phải xác định tiêu chí chấp nhận và từ chối.

Những vấn đề sau đây phải được quan tâm đặc biệt:

• Kết quả phản ứng lần đầu phải được xác định bằng một hệ thống an toàn và được thẩm định.

• Phải có sẵn một hệ thống được chấp nhận để thẩm định lại kết quả phản ứng, bao gồm lấy mẫu, ghi nhãn, xét nghiệm, nhập kết quả.

• Phương cách hoạt động của máy tính phải thẩm định được tình trạng phản ứng lặp lại, hoặc việc thẩm định được thực hiện bởi hai nhân viên có thẩm quyền.

• Một hệ thống trì hoãn thích hợp phải áp dụng cho kết quả phản ứng lặp lại.

• Có hồ sơ thích hợp minh chứng việc cho phép tái hiến máu ở người đã từng bị trì hoãn.

• Người hiến máu phải được thông báo lý do trì hoãn, được tư vấn về hành vi xã hội và tình trạng của họ đối với việc hiến máu trong tương lai.

7.5.2. Định nhóm máu

Mỗi đơn vị máu phải được xét nghiệm nhóm máu ABO và RhD và ít nhất đối với tất cả những người hiến máu lần đầu phải được xét nghiệm kháng thể bất thường có ý nghĩa lâm sàng với hồng cầu. Khi huyết tương được sử dụng cho phân đoạn, nó phải được xét nghiệm phù hợp với các tiêu chí kỹ thuật của máy phân đoạn với sự đồng ý của các Cơ quan quản lý có liên quan.

Xét nghiệm phải được thực hiện phù hợp với các khuyến nghị của nhà sản xuất thuốc thử và bộ dụng cụ xét nghiệm. Phương pháp phân tử có thể được sử dụng để xác định nhóm máu, khi cần thiết. Nhóm máu ABO và RhD phải được xác định trên từng lần hiến máu. Phải so sánh với nhóm máu xác định trong tiền sử. Nếu có sự khác biệt, các thành phần của máu liên quan không được lưu hành cho đến khi sự khác biệt được giải quyết rõ ràng.

Người hiến máu có tiền sử truyền máu hoặc mang thai kể từ khi hiến cuối cùng phải được xét nghiệm kháng thể hồng cầu bất thường có ý nghĩa lâm sàng. Nếu phát

hiện thấy kháng thể hồng cầu có ý nghĩa lâm sàng, các thành phần máu hoặc máu phải được dán nhãn phù hợp, nếu có thể.

Cơ quan quản lý quốc gia có thể thiết lập các yêu cầu khác (cao hơn).

Việc ghi nhãn ABO/RhD của khối hồng cầu của tất cả đơn vị máu hiến lần đầu phải được dựa trên hai xét nghiệm ABO/RhD độc lập.

7.5.3. Lưu giữ mẫu

Theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia, phải lưu giữ mẫu tách từ ống xét nghiệm ban đầu liên kết với mỗi đơn vị máu và được lưu trữ trong điều kiện được khuyến nghị bởi nhà sản xuất xét nghiệm đó, cho phép xét nghiệm lại nếu có chỉ định. Các quy trình xét nghiệm bổ sung phải được thẩm định để đảm bảo tính toàn vẹn của mẫu (bao gồm điều kiện bảo quản) và các kết quả xét nghiệm. Thể tích mẫu, lọ đựng mẫu, loại mẫu (huyết thanh hoặc huyết tương), các điều kiện bảo quản và thời gian lưu trữ phải được xác định và phải được bao gồm khi thẩm định để đảm bảo tính toàn vẹn của kết quả xét nghiệm.

7.6. Giám sát chất lượng máu và các thành phần máu

Dữ liệu kiểm soát chất lượng phải chứng minh rằng quy trình sản xuất thiết yếu được kiểm soát. Máu và thành phần máu phải đáp ứng với thông số kỹ thuật và xét nghiệm phải được thực hiện bằng phương pháp xét nghiệm được chấp thuận của Cơ quan quản lý.

Tất cả quy trình - bao gồm truyền dữ liệu và hệ thống máy tính - có ảnh hưởng tới chất lượng của các sản phẩm trong lĩnh vực thu gom, điều chế hoặc xét nghiệm máu và thành phần máu phải được thẩm định. Đối với quy trình thiết yếu như đông lạnh nhanh huyết tương, nhu cầu tái thẩm định phải được quy định.

Kiểm tra chất lượng máu và thành phần máu phải được thực hiện theo một kế hoạch lấy mẫu được xác định dựa trên phương pháp thống kê. Các kế hoạch lấy mẫu phải xem xét sự khác nhau về địa điểm tiếp nhận, sản xuất, vận chuyển, phương pháp điều chế và thiết bị sử dụng. Tiêu chí chấp thuận phải dựa trên đặc điểm kỹ thuật được xác định đối với từng loại thành phần máu. Ví dụ như huyết tương tươi đông lạnh, những dữ liệu này có thể bao gồm giám sát trọng lượng/thể tích, vô khuẩn, hoạt tính yếu tố VIII và số lượng tế bào tồn dư (tiểu cầu, bạch cầu, hồng cầu). Kế hoạch lấy mẫu xét nghiệm máu hoặc máu thành phần phải tính đến hầu hết các thành phần máu có nguồn gốc từ một người hiến máu và phải được xem như một lô duy nhất.

Máu toàn phần hoặc thành phần máu không được lưu hành để sử dụng nếu xét nghiệm kiểm soát chất lượng cho thấy sự toàn vẹn của sản phẩm bị ảnh hưởng.

Hồ sơ làm việc phải xác định các xét nghiệm sử dụng để đảm bảo rằng có đủ các nội dung, chẳng hạn như tính kết quả, đều có thể xem xét được.

Kết quả xét nghiệm không đáp ứng các tiêu chí chấp nhận phải được xác định rõ ràng để đảm bảo rằng các thành phần máu vẫn còn được cách ly và các mẫu liên quan được lựa chọn để xét nghiệm bổ sung. Phải tiến hành điều tra các nguyên nhân gây ra hư hỏng trước khi thực hiện xét nghiệm bổ sung hoặc lặp lại. Nếu có thể, việc thực hiện các quy trình xét nghiệm phải được thường xuyên đánh giá bằng cách tham gia vào một hệ thống xét nghiệm chính thức có năng lực.

Tùy trường hợp, việc thực hành các mẫu trộn trước khi xét nghiệm phải quy định rõ ràng và những đơn vị máu được sử dụng trong các mẫu trộn phải được ghi lại. Bằng việc trộn mẫu, chẳng hạn như đối với định lượng hoạt tính yếu tố VIII trong huyết tương, chỉ được chấp nhận khi dữ liệu so sánh các mẫu gộp lại và mẫu riêng lẻ được chứng minh đảm bảo tính tương đương.

Kết quả xét nghiệm giám sát chất lượng phải được định kỳ xem xét và phân tích xu hướng. Nếu kết quả giám sát chất lượng cho thấy rằng quy trình này không đáp ứng các thông số và tiêu chí kỹ thuật được thẩm định, khi đó hành động khắc phục và phòng ngừa phải được thực hiện để xác định chính xác vấn đề trước khi tiếp tục sản xuất và phân phối sản phẩm.

7.7. Ghi nhãn

7.7.1. Thông tin nhãn

Máu tiếp nhận cũng như các thành phần máu trung gian và thành phẩm phải được dán nhãn với các thông tin liên quan về danh tính của chúng và trạng thái lưu hành. Loại nhãn được sử dụng, cũng như phương pháp ghi nhãn phải được thiết lập trong quy trình thao tác chuẩn bằng văn bản. Nhãn có thể đọc được bằng máy (mã vạch) phải được sử dụng, khi có thể.

Nhãn cho thành phần máu thành phẩm phải tuân thủ yêu cầu của Cơ quan quản lý quốc gia hoặc chứa ít nhất các thông tin sau:

- Mã số hiến máu duy nhất (qua việc sử dụng các con số này có thể truy xuất được nguồn gốc người hiến máu và tất cả hồ sơ các bước sản xuất tới các sản phẩm cuối cùng);

- Tên sản phẩm (xem mục 9.7.2.);

- Các điều kiện lưu trữ bắt buộc;

- Thời hạn và thời gian sử dụng, nếu phù hợp (xem mục 9.7.3.);

- Ngày tiếp nhận hiến máu, mà từ đó các thành phần máu được điều chế và/hoặc ngày sản xuất và thời gian (nếu có);

- Ngày và thời gian chiếu xạ (nếu có);

- Nhóm máu ABO và RhD (nếu có);

- Tên hoặc nhận dạng khác của cơ sở điều chế thành phần máu.

Thông tin liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm máu cũng có thể được áp dụng.

Đối với thành phần máu tự thân, nhãn phải có thêm tên và mã định danh duy nhất của bệnh nhân cũng như nhãn "Hiến máu tự thân". Ở một số nước quy định phải có chữ ký của người hiến máu.

7.7.2. Tên sản phẩm

Tên của thành phần máu phải được ghi rõ trên nhãn và phải ghi rõ những khâu xử lý bổ sung như giảm bạch cầu hoặc chiếu xạ.

Ngoài ra, dung dịch chống đông và/hoặc mọi dung dịch dinh dưỡng hoặc bảo quản phải được ghi trên nhãn.

7.7.3. Ngày hết hạn

Bất kỳ sản phẩm máu cuối nào cũng phải có ngày hết hạn trên nhãn. Cũng phải lưu ý rằng các bước xử lý nhất định, chẳng hạn như chiếu xạ, có ảnh hưởng đến thời hạn sử dụng, bởi vậy dán lại nhãn trở nên cần thiết.

Việc xác định ngày hết hạn phải được thẩm định và dựa trên dữ liệu khoa học tùy theo các bước xử lý được áp dụng và điều kiện bảo quản, hoặc phải là đối tượng của nghiên cứu tính ổn định.

7.8. Lưu hành sản phẩm

Mỗi cơ sở cung cấp máu phải chứng minh rằng thành phần máu được thẩm định và chấp thuận cho lưu hành bởi một người được ủy quyền, tốt nhất là có sự hỗ trợ của hệ thống máy tính thẩm định. Các tiêu chí đưa ra và thông số kỹ thuật của các thành phần máu phải được xác định, được thẩm định, có hồ sơ và được phê duyệt đảm bảo chất lượng. Phải có một quy trình thao tác chuẩn nêu chi tiết các

hành động và tiêu chí xác định xem liệu các thành phần máu hoặc máu có thể được xuất xưởng. Các quyết định cho phép lưu hành các thành phần máu phải được thực hiện bởi người chịu trách nhiệm của cơ sở; nó phải được ghi chép rõ ràng và đảm bảo truy xuất được nguồn gốc. Cho phép lưu hành bằng hệ thống điện tử đối với sản phẩm phải được thẩm định đầy đủ. Quy trình sản xuất được ghi hồ sơ phải luôn được tuân thủ có sử dụng các phương pháp và quy trình được thẩm định. Bất kỳ sai lệch nào so với những quy trình và quy trình đã thiết lập có thể dẫn đến sản phẩm không đáp ứng thông số kỹ thuật, khi đó sản phẩm được coi là không phù hợp và không được xuất xưởng để phân phối.

Việc đánh giá hồ sơ y tế của người hiến máu, hồ sơ tiếp nhận và chọc ven, biểu mẫu đăng ký hiến máu, hồ sơ sản xuất và kết quả xét nghiệm phải được thực hiện và chấp nhận (phải được ghi lại) trước khi xuất xưởng các thành phần máu. Việc xuất xưởng sản phẩm phải được thực hiện theo cách mà mỗi thành phần từ đơn vị máu hiến được đánh giá để đảm bảo sự phù hợp với tiêu chí kỹ thuật sản phẩm - chẳng hạn như số lượng tiểu cầu trong đơn vị gạn tách, thể tích trong sản phẩm huyết tương hoặc hình dáng, màu sắc bên ngoài của khối hồng cầu - trước khi xuất xưởng để phân phối. Quyết định để xuất xưởng các thành phần máu không được thực hiện chỉ trên cơ sở xem xét lại đơn thuần quy trình thu thập máu.

Phải có một hệ thống cách ly hành chính và vật lý cho máu và thành phần máu để đảm bảo rằng các thành phần đó không được xuất xưởng cho đến khi tất cả các yêu cầu bắt buộc đã được đáp ứng.

Khi không có hệ thống máy tính kiểm soát tình trạng sản phẩm:

- Nhãn của một thành phần máu phải xác định tình trạng sản phẩm và phải khác biệt rõ ràng với các sản phẩm không được xuất xưởng (bị cách ly);

- Hồ sơ phải chứng minh rằng, trước khi đơn vị máu được xuất xưởng, tất cả hồ sơ sức khỏe của người hiến máu hiện tại, hồ sơ tiếp nhận và chọc ven, biểu mẫu đồng ý đăng ký hiến máu và kết quả xét nghiệm được xác minh và được chấp nhận bởi người được ủy quyền.

Nếu máu hoặc thành phần máu được điều chế từ người hiến máu đã từng hiến máu vào những dịp trước đó, thì phải so sánh với các hồ sơ trước đó - đặc biệt là kết quả xét nghiệm ABO/RhD và xét nghiệm dấu ấn lây nhiễm - được thực hiện trước khi xuất xưởng sản phẩm để đảm bảo rằng các hồ sơ hiện tại phản ánh chính xác tiền sử người hiến máu.

Khi xuất xưởng phụ thuộc hệ thống thông tin máy tính, các điểm sau phải được kiểm tra:

• Hệ thống máy tính phải được thẩm định để nó hoàn toàn an toàn ngăn ngừa khả năng máu và thành phần máu không thực hiện đầy đủ tất cả các xét nghiệm hoặc không đáp ứng tiêu chí tuyển chọn người hiến máu mới được xuất xưởng.

• Việc nhập thủ công dữ liệu thiết yếu, như kết quả xét nghiệm, phải việc xác minh độc lập bởi một người được ủy quyền thứ hai.

• Phải có hệ thống kiểm soát các truy cập được phép để nhập, sửa đổi, đọc hoặc in dữ liệu. Phải có phương thức ngăn ngừa truy nhập trái phép, chẳng hạn như mã số nhận dạng cá nhân hay các mật khẩu được thay đổi một cách thường xuyên.

• Hệ thống máy tính phải ngăn chặn được việc xuất xưởng các đơn vị máu hoặc thành phần máu được coi là không thể chấp nhận cho xuất xưởng. Nó phải ngăn chặn được việc xuất xưởng của bất kỳ lần hiến nào trong tương lai từ một người hiến máu không an toàn.

Trong trường hợp sản phẩm cuối cùng không xuất xưởng do không tuân thủ các yêu cầu quy định và do có thể có tác động tiềm tàng đến an toàn của người nhận, tất cả các thành phần máu có liên quan khác phải được xác định và hành động thích hợp phải được thực hiện. Phải kiểm tra để đảm bảo rằng (nếu có) các thành phần khác từ cùng lần hiến máu và các thành phần điều chế từ lần hiến trước đó bởi người hiến máu được xác định. Phải cập nhật ngay lập tức các hồ sơ người hiến máu để đảm bảo rằng người hiến máu không thể thực hiện bất kỳ lần hiến nào tiếp theo, nếu có.

Phải có một quy trình xác định dành cho việc xuất xưởng đặc biệt cho các đơn vị máu và thành phần máu không quy chuẩn theo hệ thống không quy chuẩn được lập kế hoạch. Việc quyết định cho xuất xưởng này phải được thực hiện bởi người có trách nhiệm; các quyết định phải được ghi rõ và phải đảm bảo truy xuất được nguồn gốc. Sản phẩm không được xuất xưởng phải bị tiêu hủy và hồ sơ tiêu hủy phải được lưu giữ lại.

7.9. Lưu trữ

Quy trình thao tác chuẩn phải mô tả việc tiếp nhận, xử lý và lưu trữ vật liệu, máu và thành phần máu. Phải có một hệ thống để duy trì và kiểm soát điều kiện bảo quản, bao gồm bất kỳ việc vận chuyển được yêu cầu nào. Máu và thành phần máu hiến tự thân phải được lưu giữ riêng. Khu vực lưu trữ thành phần máu phải

được đặt gần lối vào hoặc lối ra để tạo thuận lợi cho cấp phát và hạn chế số lượng người ra vào các khu vực làm việc chính. Chỉ những người có thẩm quyền mới có thể tiếp cận khu vực lưu trữ.

Điều kiện bảo quản phải được kiểm soát, giám sát và kiểm tra. Người có thẩm quyền phải được huấn luyện để biết lưu trữ đúng trong khoảng nhiệt độ và cài đặt báo động. Hồ sơ nhiệt độ phải có sẵn để chứng minh rằng các thành phần máu được lưu trữ ở nhiệt độ theo yêu cầu trong toàn bộ khu vực lưu trữ. Hệ thống giám sát và ghi nhiệt độ độc lập với hệ thống điều chỉnh nhiệt độ phải được lắp đặt. Phải có báo động thích hợp (ở ngưỡng giới hạn trên và dưới) và được kiểm tra thường xuyên; việc kiểm tra phải được ghi hồ sơ. Tùy thuộc phương pháp đo nhiệt độ, việc chậm báo động có thể được chấp nhận để tránh kích hoạt báo động khi mở cửa hoặc lấy một sản phẩm, nhưng bất kỳ việc cài đặt chậm đó phải được điều chỉnh hợp lý. Nếu cảm biến nhiệt độ được đặt trong một dung dịch tham chiếu, không chấp nhận cài đặt báo động chậm. Hành động thích hợp dựa trên báo động phải được xác định và người được ủy quyền quyết định việc sử dụng hoặc từ chối các sản phẩm bị ảnh hưởng. Có thể xảy ra giao động nhiệt độ và mỗi sự kiện đó phải được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống quản lý sự sai lệch (xem mục 3.5).

Một khu vực lưu trữ thay thế với nhiệt độ thích hợp được khuyến nghị để dự phòng trong trường hợp không kiểm soát được nhiệt độ ở hệ thống chính. Khu vực lưu trữ phải được bảo vệ chống sự xâm nhập trái phép và chỉ được sử dụng cho các mục đích quy định. Khu vực bảo quản phải đảm bảo phân biệt hiệu quả vật liệu, thành phẩm được cách ly và xuất xưởng. Phải có một khu vực riêng biệt cho các thành phần máu và vật liệu bị từ chối. Nếu có hư hỏng cơ khí hoặc mất điện tạm thời ảnh hưởng đến kiểm soát nhiệt độ lưu trữ, phải xem xét các hồ sơ này để đánh giá tác động trên chất lượng huyết tương hoặc thành phần máu.

Đối với các thành phần máu chính, nhiệt độ lưu trữ thông dụng như sau:

- Khối hồng cầu: 1 - 6°C;

- Huyết tương để truyền: âm 25°C hoặc thấp hơn;

- Tiểu cầu: 20 - 24°C;

hoặc trong một phạm vi nghiêm ngặt hơn theo quy định của Cơ quan quản lý quốc gia.

Nhiệt độ lưu trữ cao hơn (ví dụ như âm 20°C) có thể được chấp nhận cho huyết tương để truyền, nhưng có thể dẫn đến thời gian sử dụng ngắn hơn đáng kể.

Lưu trữ tiểu cầu cũng phải được kiểm soát. Bên cạnh nhiệt độ, việc lắc liên tục là rất quan trọng. Căn cứ vào hướng dẫn của nhà sản xuất, vận tốc lắc phải được cài đặt tối ưu cho chất lượng sản phẩm. Vận tốc lắc phải là một phần của xác nhận chất lượng thiết bị.

Trong toàn bộ quy trình tiếp nhận và sản xuất phải đảm bảo rằng máu hoặc thành phần máu không bao giờ được đặt dưới ánh sáng mặt trời trực tiếp hoặc gần nguồn nhiệt.

Tất cả các thiết bị lưu trữ đều phải được xác nhận chất lượng, vệ sinh và bảo dưỡng dự phòng. Nhiệt kế hoặc các cảm biến nhiệt độ phải được hiệu chuẩn hàng năm. Độ lệch nhiệt độ so với thiết bị chuẩn không được vượt quá 1°C.

7.10. Phân phát

Trước khi phân phối, các thành phần máu phải được kiểm tra bằng mắt thường. Phải có hồ sơ xác định người phân phối và khách hàng nhận các thành phần máu. Phân phối các thành phần máu phải được thực hiện bởi người có thẩm quyền.

Tại thời điểm phân phối, phải có một quy trình đảm bảo rằng tất cả các thành phần máu được phân phối đã được phép xuất xưởng chính thức để sử dụng. Phải có một quy trình thao tác chuẩn về đóng gói nêu rõ cách thành phần được đóng gói, vật liệu được sử dụng và số lượng vật liệu làm mát và điều kiện bảo quản của chúng trước khi sử dụng.

7.11. Vận chuyển hàng

Việc phân phối phải diễn ra một cách an toàn và được kiểm soát để đảm bảo chất lượng sản phẩm trong quá trình vận chuyển. Tất cả hoạt động vận chuyển và lưu trữ tạm thời, bao gồm cả việc tiếp nhận và phân phối, phải được xác định bằng văn bản quy trình thao tác chuẩn và tiêu chí kỹ thuật.

Các thùng vận chuyển phải được cấu tạo chắc chắn để bền với va đập và phải được thẩm định để duy trì điều kiện lưu trữ chấp nhận được cho máu và thành phần máu (ví dụ bằng cách sử dụng các vật liệu làm lạnh hoặc các vật liệu cách nhiệt thích hợp trong quá trình vận chuyển). Việc vận chuyển và điều kiện bảo quản các thành phần máu, cách đóng gói và trách nhiệm của người thực hiện phải phù hợp với quy trình thao tác chuẩn phù hợp giữa các điểm phân phối yêu cầu.

7.12. Hoàn trả

Các thành phần máu không được trả lại kho để tái phân phối, trừ khi:

- Các quy trình hoàn trả thành phần máu được điều chỉnh bởi hợp đồng;

- Đối với mỗi thành phần máu hoàn trả, phải chứng minh được rằng điều kiện lưu trữ quy định luôn được đáp ứng;

- Tính toàn vẹn của các bao gói được duy trì (nghĩa là chưa mở);

- Có đủ vật liệu dành cho xét nghiệm phù hợp.

Trong trường hợp cấp cứu, các thành phần máu có thể được hoàn trả và sau đó phân phối có sử dụng một quy trình xác định.

Các hồ sơ phải cho thấy rằng thành phần máu đã được kiểm tra và ở tình trạng chấp nhận được trước khi tái cấp phát.

8. Hợp đồng sản xuất, phân tích và dịch vụ

Trong cơ sở cung cấp máu, tất cả các công việc có ảnh hưởng đến chất lượng tiếp nhận máu và sản xuất thành phần máu - như điều chế thành phần máu, xét nghiệm hoặc hỗ trợ công nghệ thông tin - và được thực hiện bên ngoài bởi một đối tác khác, phải được lập hợp đồng bằng văn bản cụ thể. Hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng đáp ứng các yêu cầu GMP trong tất cả các vấn đề liên quan đến hoạt động của bên giao hợp đồng. Bên giao hợp đồng có trách nhiệm tối cao trong việc đảm bảo rằng quy trình này bảo đảm kiểm soát được các hoạt động bên ngoài và chất lượng của vật liệu được mua. Các quy trình này phải lồng ghép quản lý nguy cơ chất lượng và phải bao gồm:

- Đánh giá (trước hoạt động gia công hoặc lựa chọn các nhà cung cấp vật liệu) sự phù hợp và thẩm quyền của các bên khác để thực hiện hoạt động hoặc cung cấp vật liệu sử dụng một chuỗi cung ứng được xác định (ví dụ như xem xét, đánh giá vật liệu, xác nhận chất lượng);

- Xác định trách nhiệm và quy trình thông tin liên lạc về các hoạt động liên quan đến chất lượng của các bên có liên quan;

- Giám sát và đánh giá hiệu quả hoạt động của bên nhận hợp đồng hoặc chất lượng vật liệu từ nhà cung cấp, xác định và thực hiện các cải tiến cần thiết;

- Giám sát các thành phần và vật liệu chuyển đến để đảm bảo rằng chúng từ các nguồn đã được phê duyệt bằng cách sử dụng chuỗi cung ứng đã được thỏa thuận.

Thông tin chi tiết phải được quy định trong thỏa thuận hoặc hợp đồng chất lượng kỹ thuật.

Hợp đồng hoặc thỏa thuận phải:

- Xác định rõ nhiệm vụ của mỗi bên;

- Nêu rõ trách nhiệm của mỗi bên;

- Đề cập đến mọi thỏa thuận kỹ thuật;

- Xác định dòng thông tin, đặc biệt liên quan đến những sai lệch và thay đổi;

- Xác định việc xử lý và lưu trữ các hồ sơ, mẫu vật, vật liệu và các thông tin có liên quan khác;

- Xác định rằng nhiệm vụ của bên nhận hợp đồng không được giao cho bên thứ ba mà không được thẩm định và phê duyệt của bên giao hợp đồng;

- Cho phép bên giao hợp đồng và các cơ quan có thẩm quyền đến thăm và kiểm tra cơ sở vật chất của bên nhận hợp đồng.

Bên giao hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết phù hợp với sự mong đợi liên quan đến các dịch vụ hay hàng hóa. Điều này đảm bảo rằng công việc hoặc dịch vụ được thực hiện theo đúng với quy định hiện hành. Trách nhiệm chung đối với công việc và nhiệm vụ thực hiện bên ngoài cùng chịu trách nhiệm bởi công ty ký kết hợp đồng.

Hợp đồng phải được sự đồng ý và ký bởi đại diện đảm bảo chất lượng từ cả hai bên và phải được lưu giữ cập nhật.

Phụ lục III

NGUYÊN TẮC, TIÊU CHUẨN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC CỦA HỆ THỐNG HỢP TÁC THANH TRA DƯỢC PHẨM

(Ban hành kèm theo Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

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

Chương I HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG DƯỢC PHẨM .....

Chương II NHÂN SỰ .....

Chương III NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ.....

Chương IV HỒ SƠ TÀI LIỆU .....

Chương V SẢN XUẤT .....

Chương VI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG.....

Chương VII HOẠT ĐỘNG THUÊ NGOÀI .....

Chương VIII KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM .....

Chương IX TỰ THANH TRA.....

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

1. Giới thiệu .....

2. Quản lý chất lượng.....

3. Nhân sự .....

4. Nhà xưởng và phương tiện .....

5. Thiết bị sản xuất.....

6. Hồ sơ tài liệu.....

7. Quản lý nguyên vật liệu.....

8. Sản xuất và kiểm soát trong quá trình .....

9. Đóng gói và dán nhãn API và sản phẩm trung gian .....

10. Bảo quản và phân phối .....

11. Kiểm tra chất lượng .....

12. Thẩm định .....
13. Kiểm soát thay đổi .....
14. Từ chối và tái sử dụng nguyên liệu .....
15. Khiếu nại và thu hồi.....
16. Nhà sản xuất hợp đồng (bao gồm phòng thí nghiệm) .....
17. Các đại lý, môi giới, nhà bán buôn, nhà phân phối, đóng gói lại và dán nhãn lại...
18. Hướng dẫn cụ thể cho API được sản xuất bằng nuôi cấy tế bào/lên men.....
19. API sử dụng trong thử lâm sàng .....
20. Giải thích thuật ngữ .....

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

Chương I
HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG DƯỢC PHẨM

Nguyên tắc

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

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

Hệ thống chất lượng dược phẩm

1.1. Quản lý chất lượng là một khái niệm rộng bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm. Đó là toàn bộ các kế hoạch được sắp xếp nhằm mục đích đảm bảo các sản phẩm dược phẩm có chất lượng đáp ứng với mục đích sử dụng của chúng. Vì thế, quản lý chất lượng phải kết hợp với Thực hành tốt sản xuất thuốc.

1.2. Thực hành tốt sản xuất áp dụng đối với tất cả các giai đoạn từ sản xuất các sản phẩm nghiên cứu, chuyển giao công nghệ, sản xuất thương mại cho đến khi sản phẩm không tiếp tục sản xuất nữa. Hệ thống chất lượng dược phẩm có thể mở rộng đến giai đoạn phát triển sản phẩm và phải tạo thuận lợi cho việc đổi mới, cải

tiến liên tục và tăng cường sự liên kết giữa việc phát triển sản phẩm với các hoạt động sản xuất.

1.3. Căn cứ vào quy mô và mức độ phức tạp trong hoạt động, công ty có thể áp dụng việc phát triển một Hệ thống chất lượng dược phẩm mới hoặc chuyển đổi từ hệ thống sẵn có trước đó. Việc thiết kế hệ thống này nên bao hàm cả nguyên tắc của quản lý rủi ro sử dụng các công cụ phù hợp. Trong khi một số khía cạnh của hệ thống có thể có phạm vi toàn công ty và một số khía cạnh khác chỉ có phạm vi đối với một bộ phận cụ thể, thì hiệu quả của hệ thống thường sẽ tập trung ở cấp độ cơ sở.

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

(i) Sản phẩm thu được qua quá trình thiết kế, thẩm định, lập kế hoạch, thực hiện, duy trì và cải tiến liên tục hệ thống cho phép cung cấp ổn định các sản phẩm đạt chất lượng theo quy định;

(ii) Kiến thức về sản phẩm và quá trình phải được quản lý xuyên suốt vòng đời sản phẩm;

(iii) Sản phẩm dược phẩm được thiết kế và phát triển theo cách thức sao cho có thể đảm bảo đáp ứng được các yêu cầu của GMP;

(iv) Các thao tác sản xuất và kiểm tra chất lượng được nêu rõ ràng dưới dạng văn bản và các yêu cầu của GMP phải được áp dụng;

(v) Trách nhiệm quản lý được nêu rõ ràng;

(vi) Có các kế hoạch cho sản xuất, cung ứng, và sử dụng đúng loại nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói, lựa chọn và đánh giá nhà cung cấp và để khẳng định rằng mỗi lần cung cấp đều đúng loại nguyên liệu từ nhà cung cấp đã được phê duyệt;

(vii) Có các biện pháp để đảm bảo việc quản lý các hoạt động thuê bên ngoài;

(viii) Phải thiết lập và duy trì hệ thống kiểm soát bằng cách phát triển và sử dụng hiệu quả hệ thống theo dõi và kiểm soát đối với hiệu suất của quy trình và chất lượng sản phẩm;

(ix) Sản phẩm và quá trình phải được theo dõi, và kết quả được xem xét để xuất xưởng lô, nhằm phát hiện các sai lệch, đưa ra các hành động phòng ngừa để tránh các sai lệch có thể xảy ra trong tương lai;

(x) Tất cả các bước kiểm tra cần thiết đối với nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, và bán thành phẩm, cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất, hiệu chuẩn và thẩm định phải được thực hiện;

(xi) Phải tạo điều kiện thuận lợi cho việc cải tiến liên tục thông qua việc thực hiện nâng cao chất lượng phù hợp với mức độ hiện tại của quy trình và kiến thức sản phẩm;

(xii) Phải đặt ra các kế hoạch cho việc đánh giá và phê duyệt các thay đổi đã định trước và các thay đổi này phải được phê duyệt trước khi thực hiện, lưu ý việc thông báo cho cơ quan quản lý và phải được phê duyệt theo quy định. Sau khi thực hiện bất kỳ sự thay đổi nào, phải đánh giá để đảm bảo rằng mục tiêu chất lượng vẫn được đáp ứng và không có ảnh hưởng tiêu cực nào đến chất lượng sản phẩm;

(xiii) Sau mỗi thay đổi, phải tiến hành đánh giá để khẳng định lại chất lượng của chủ thể đạt được và không gây ảnh hưởng xấu tới chất lượng sản phẩm;

(xiv) Phải áp dụng biện pháp phân tích căn nguyên ở mức độ phù hợp trong quá trình điều tra các sai lệch, nghi ngờ sản phẩm lỗi và các vấn đề khác.

Điều này được xác định khi sử dụng nguyên tắc Quản lý rủi ro chất lượng, Trong trường hợp không xác định được nguyên nhân thực sự của vấn đề, phải xác định các nguyên nhân hay xảy ra nhất và giải quyết những vấn đề đó. Trường hợp nghi ngờ hoặc xác định nguyên nhân do sai lầm của con người, điều này phải được chắc chắn để đảm bảo rằng các lỗi hoặc sự cố về quy trình, thủ tục hoặc hệ thống không bị bỏ sót, nếu có. Phải xác định và thực hiện hành động khắc phục phù hợp và/hoặc hành động phòng ngừa (CAPA) đáp ứng theo các cuộc điều tra. Hiệu quả của các hành động CAPA phải được theo dõi và đánh giá, phù hợp với các nguyên tắc Quản lý rủi ro chất lượng;

(xv) Sản phẩm không được bán hay cung cấp trước khi người được ủy quyền chứng nhận mỗi lô sản phẩm đã được sản xuất và kiểm nghiệm theo đúng các yêu cầu nêu trong giấy phép lưu hành và các quy định khác có liên quan đến việc sản xuất, kiểm tra chất lượng và xuất lô dược phẩm;

(xvi) Có các biện pháp thỏa đáng để đảm bảo tới mức tối đa là sản phẩm được bảo quản, phân phối và sau đó là quản lý sao cho chất lượng sản phẩm được duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm;

(xvii) Có một quy trình tự thanh tra và/hoặc kiểm tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá hiệu quả và tính phù hợp của hệ thống PQS.

1.5. Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Sự tham gia tích cực của Ban lãnh đạo vào PQS là cần thiết. Ban lãnh đạo đảm bảo sự hỗ trợ và cam kết của nhân viên ở tất cả các cấp trong công ty và các bộ phận trong công ty tham gia hệ thống chất lượng dược phẩm.

1.6. Phải thực hiện việc xem xét định kỳ của lãnh đạo, với sự tham gia của người quản lý cấp cao, về các hoạt động của hệ thống chất lượng để xác định cơ hội cải tiến liên tục sản phẩm, quy trình và ngay chính hệ thống chất lượng.

1.7. Hệ thống chất lượng phải được xác định và dưới dạng văn bản. Phải thiết lập sổ tay chất lượng hoặc tài liệu tương đương mô tả về hệ thống quản lý chất lượng trong đó có quy định về trách nhiệm quản lý.

Thực hành tốt sản xuất dược phẩm (GMP)

1.8. Thực hành tốt sản xuất là một phần của quản lý chất lượng nhằm đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất một cách ổn định và được kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành, giấy phép thử lâm sàng hay tiêu chuẩn của sản phẩm. Thực hành tốt sản xuất liên quan đến cả sản xuất và kiểm tra chất lượng. Các yêu cầu cơ bản của GMP là:

(i) Tất cả các quy trình sản xuất đều được xác định rõ ràng, được rà soát về các nguy cơ tiềm tàng một cách có hệ thống dựa trên kiến thức khoa học và kinh nghiệm, và cho thấy có thể sản xuất một cách ổn định ra các sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo các tiêu chuẩn quy định;

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

(iii) Có tất cả các nguồn lực cần thiết, bao gồm:

- đủ nhân viên có trình độ chuyên môn phù hợp và đã qua đào tạo;
- nhà xưởng và không gian phù hợp;
- máy móc thiết bị và dịch vụ phù hợp;
- nguyên vật liệu, bao bì và nhãn mác phù hợp;
- các quy trình và hướng dẫn đã được duyệt;
- bảo quản và vận chuyển phù hợp; và

(iv) Các hướng dẫn và quy trình được viết bằng ngôn ngữ dễ hiểu, rõ nghĩa, áp dụng được cụ thể cho từng phương tiện, máy móc;

(v) Công nhân vận hành được đào tạo để thực hiện quy trình một cách chính xác;

(vi) Có ghi chép lại (bằng tay hoặc bằng thiết bị ghi chép) trong khi sản xuất để cho thấy mọi công đoạn nêu trong quy trình và hướng dẫn đều được thực hiện trong thực tế và số lượng cũng như chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu;

(vii) Bất cứ sai lệch đáng kể nào cũng phải được ghi lại đầy đủ và phải được điều tra nhằm mục đích tìm ra nguyên nhân gốc rễ và hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp phải được thực thi;

(viii) Hồ sơ ghi lại việc sản xuất và phân phối giúp cho có thể tra cứu lại toàn bộ lịch sử của một lô sản phẩm, phải được lưu giữ theo mẫu đảm bảo dễ hiểu và dễ tiếp cận;

(ix) Phân phối sản phẩm phù hợp để hạn chế tối đa bất cứ nguy cơ nào đối với chất lượng và áp dụng thực hành tốt phân phối (GDP);

(x) Có hệ thống để thu hồi bất kỳ lô sản phẩm nào đang được bán hay cung cấp;

(xi) Những khiếu nại về các sản phẩm đang lưu hành phải được kiểm tra, tìm ra nguyên nhân thiếu sót về chất lượng, và có biện pháp phù hợp đối với sản phẩm có sai hỏng và ngăn chặn việc lặp lại các sai hỏng này.

Kiểm tra chất lượng

1.9. Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và kiểm nghiệm, cũng đồng thời liên quan đến vấn đề tổ chức, hồ sơ tài liệu để đảm bảo đã tiến hành các phép thử phù hợp và cần thiết, và nguyên vật liệu không được xuất cho sử dụng hoặc sản phẩm không được xuất đem bán hay cung cấp, nếu như chúng chưa được đánh giá là đạt chất lượng theo yêu cầu. Yêu cầu cơ bản của Kiểm tra chất lượng là:

(i) Phải có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, và nếu cần để theo dõi điều kiện môi trường vì mục đích tuân thủ nguyên tắc GMP;

(ii) Việc lấy mẫu nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được phê duyệt;

(iii) Các phương pháp phân tích phải được thẩm định;

(iv) Phải lập hồ sơ (bằng tay và/hoặc bằng thiết bị ghi chép) để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm đều đã thực sự được

tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra;

(v) Thành phẩm phải có chứa các chất theo đúng thành phần định tính và định lượng của sản phẩm như được mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc giấy phép thử nghiệm lâm sàng; các thành phần phải đạt mức độ tinh khiết quy định, được đóng trong bao bì phù hợp và dán nhãn đúng;

(vi) Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các nguyên vật liệu và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm; việc đánh giá sản phẩm phải bao gồm cả việc rà soát và đánh giá các hồ sơ tài liệu về sản xuất có liên quan, việc đánh giá những sai lệch so với quy trình đã định;

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

(viii) Lưu đầy đủ mẫu đối chiếu của sản phẩm và nguyên liệu ban đầu theo Phụ lục 19 để cho phép kiểm tra sau này và sản phẩm được lưu trong bao bì cuối.

Đánh giá chất lượng sản phẩm

1.10. Rà soát chất lượng sản phẩm thường xuyên, định kỳ, cuốn chiếu đối với tất cả các dược phẩm, bao gồm cả các sản phẩm chỉ xuất khẩu, phải được thực hiện nhằm mục đích khẳng định tính ổn định của các quy trình hiện có và sự phù hợp của các tiêu chuẩn hiện hành đối với cả nguyên liệu và thành phẩm, để xác định bất kỳ xu hướng nào và đưa ra các cải tiến sản phẩm và quy trình. Việc báo cáo tổng hợp này nên được tiến hành hàng năm và hồ sơ được lưu lại, bao gồm xem xét với các báo cáo trước đó và nên bao gồm ít nhất:

(i) Rà soát các nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao bì được sử dụng cho sản phẩm, đặc biệt là nguyên liệu từ những nhà cung cấp mới và đặc biệt là đánh giá khả năng truy xuất nguồn gốc của hệ thống cung ứng hoạt chất;

(ii) Rà soát việc kiểm tra chất lượng trong quá trình sản xuất ở các công đoạn quan trọng và các kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm;

(iii) Rà soát tất cả các lô sản xuất không đạt chất lượng theo tiêu chuẩn quy định và việc điều tra các lô sản phẩm này;

(iv) Rà soát về tất cả các sai lệch lớn hoặc sự không phù hợp, điều tra các yếu tố liên quan, và hiệu quả đạt được của hành động khắc phục và phòng ngừa đã thực hiện;

(v) Rà soát về tất cả những thay đổi trong quá trình sản xuất hoặc phương pháp kiểm nghiệm;

(vi) Rà soát các thay đổi về hồ sơ sản phẩm đã nộp, được phê duyệt và không được phê duyệt;

(vii) Rà soát về kết quả của chương trình theo dõi độ ổn định của thuốc và bất kỳ xu hướng bất lợi nào;

(viii) Rà soát về việc trả lại hàng, khiếu nại và thu hồi liên quan đến chất lượng sản phẩm và việc điều tra nguyên nhân đã thực hiện vào thời gian đó;

(ix) Rà soát về sự phù hợp của các hành động khắc phục trước đó đối với quá trình sản xuất hay thiết bị;

(x) Các cam kết sau bán hàng đối với các sản phẩm mới hoặc sản phẩm có thay đổi;

(xi) Tình trạng thẩm định của các thiết bị và hệ thống phụ trợ liên quan, ví dụ hệ thống HVAC (gia nhiệt, thông gió, điều hòa không khí), hệ thống nước, khí nén và báo cáo kết quả theo dõi hoạt động của các thiết bị và hệ thống này;

(xii) Rà soát về các thỏa thuận kỹ thuật để đảm bảo rằng chúng được cập nhật.

1.11. Nhà sản xuất, và chủ sở hữu giấy phép lưu hành, nếu khác nhau, phải đánh giá kết quả của các báo cáo rà soát, và đánh giá xem các hành động khắc phục phòng ngừa hay thẩm định lại nào phải thực hiện theo yêu cầu của hệ thống chất lượng. Các hành động khắc phục phòng ngừa phải hoàn thành kịp thời và có hiệu quả theo quy trình quy định. Phải có quy trình cho việc quản lý liên tục và xem xét các hoạt động này, và tính hiệu quả của các quy trình này phải được xác nhận trong quá trình tự thanh tra. Rà soát chất lượng có thể được nhóm lại theo loại sản phẩm, ví dụ dạng bào chế rắn, dạng lỏng, các sản phẩm vô trùng, v.v… theo cơ sở khoa học.

Trường hợp chủ sở hữu giấy phép lưu hành không phải là nhà sản xuất, phải có văn bản thỏa thuận về kỹ thuật giữa các bên trong đó xác định rõ trách nhiệm của mỗi bên đối với việc xem xét chất lượng. Người có thẩm quyền chứng nhận xuất xưởng lô cùng với chủ sở hữu giấy phép lưu hành phải đảm bảo rằng việc xem xét đánh giá chất lượng được thực hiện kịp thời và chính xác.

Quản lý rủi ro chất lượng

1.12. Quản lý rủi ro về chất lượng là quá trình đánh giá, kiểm soát, cung cấp thông tin và xem xét một cách có hệ thống các nguy cơ đối với chất lượng của

các sản phẩm thuốc. Hệ thống có thể được áp dụng với cả phòng ngừa và quá trình hồi cứu.

1.13. Nguyên tắc của Quản lý rủi ro về chất lượng:

(i) Đánh giá các nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm dựa trên các kiến thức khoa học, kinh nghiệm trong sản xuất và các nguyên tắc cơ bản để bảo vệ người bệnh;

(ii) Mức độ triển khai, hình thức và hồ sơ tài liệu của quá trình QRM phải tương ứng với mức độ rủi ro.

Ví dụ về các quy trình và ứng dụng quản lý rủi ro chất lượng có thể tìm đọc trong Phụ chương 20 hoặc ICH Q9.

Chương II
NHÂN SỰ

Nguyên tắc

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

Quy định chung

2.1. Nhà sản xuất phải có đủ nhân viên có trình độ chuyên môn cũng như kinh nghiệm thực tế phù hợp. Người quản lý cấp cao phải được xác định và được cung cấp cơ sở phù hợp và tương xứng (nhân sự, tài chính, nguyên vật liệu, nhà xưởng và trang thiết bị) để thực hiện và duy trì hệ thống chất lượng dược phẩm và phát huy hiệu quả của nó. Trách nhiệm giao cho mỗi cá nhân không nên quá nhiều khiến có thể dẫn đến nguy cơ đối với chất lượng sản phẩm.

2.2. Nhà sản xuất phải có một sơ đồ tổ chức nêu mối quan hệ giữa trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và áp dụng cho trưởng bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc bộ phận chất lượng theo điểm 2.5 và vị trí của người được ủy quyền phải được thể hiện rõ ràng theo các cấp bậc quản lý.

2.3. Những người chịu trách nhiệm phải có nhiệm vụ cụ thể được ghi trong bản mô tả công việc và có đủ thẩm quyền để thực thi trách nhiệm của mình. Nhiệm

vụ của họ có thể được ủy quyền cho người cấp phó đáp ứng trình độ chuyên môn. Không nên có những kẻ hở hoặc chồng chéo thiếu lý giải về trách nhiệm của các nhân viên liên quan đến việc áp dụng Thực hành tốt sản xuất.

2.4. Người quản lý cao cấp có trách nhiệm cao nhất cho việc đảm bảo có sẵn hệ thống chất lượng dược phẩm hiệu quả, nguồn nhân lực phù hợp, với vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền được quy định, thông báo và thực hiện trong toàn bộ tổ chức. Người quản lý cấp cao thiết lập một chính sách chất lượng mô tả toàn bộ mục đích và định hướng của công ty liên quan đến chất lượng, và đảm bảo sự phù hợp hiệu quả của hệ thống chất lượng dược phẩm với sự tuân thủ GMP thông qua quá trình xem xét, rà soát.

Nhân viên chủ chốt

2.5. Người quản lý cấp cao bổ nhiệm người quản lý chủ chốt bao gồm trưởng bộ phận sản xuất, trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng, nếu ít nhất một trong những người này không chịu trách nhiệm về xuất sản phẩm thì phải chỉ định người được ủy quyền ký xuất xưởng. Thông thường, các vị trí chủ chốt do nhân viên chính thức đảm nhiệm. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với nhau. Trong các công ty lớn, có thể ủy quyền một số chức năng được liệt kê trong mục 2.7, 2.8 và 2.9. Thêm vào đó, phụ thuộc vào quy mô và cơ cấu tổ chức của công ty, trưởng phòng đảm bảo chất lượng có thể độc lập với trưởng bộ phận chất lượng. Trong trường hợp đã sẵn có chức năng này, một số trách nhiệm được mô tả tại điểm 2.7, 2.8, 2.9 được chia sẻ với trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và trưởng bộ phận sản xuất và người quản lý cấp cao phải xem xét đến vai trò, trách nhiệm và thẩm quyền của từng vị trí.

2.6. Trách nhiệm của người được ủy quyền được mô tả trong yêu cầu của quốc gia và có thể tóm tắt như sau:

a) Người được ủy quyền phải đảm bảo rằng mỗi lô sản phẩm được sản xuất và kiểm tra chất lượng phù hợp với luật pháp hiện hành của quốc gia và phù hợp với yêu cầu của Giấy phép lưu hành sản phẩm.

b) Người được ủy quyền phải đáp ứng được các yêu cầu về tiêu chuẩn được quy định tại luật pháp quốc gia, liên tục và thường xuyên chuyển giao từ người nắm giữ Giấy phép lưu hành sản phẩm để thực hiện trách nhiệm của họ.

c) Trách nhiệm của người được ủy quyền có thể được ủy nhiệm lại, tuy nhiên chỉ ủy nhiệm lại cho người được ủy quyền khác.

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

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

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

(iii) đảm bảo hồ sơ sản xuất được người có thẩm quyền đánh giá bởi người được ủy quyền.

(iv) đảm bảo việc hiệu chuẩn và bảo trì bảo dưỡng cơ sở và thiết bị thuộc bộ phận mình;

(v) đảm bảo các thẩm định thích hợp đã được thực hiện;

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

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

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

(ii) đảm bảo tất cả các phép thử cần thiết đã được thực hiện và các hồ sơ liên quan được đánh giá;

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

(iv) phê duyệt và theo dõi các chuyên viên phân tích hợp đồng;

(v) đảm bảo việc hiệu chuẩn và bảo trì bảo dưỡng cơ sở, thiết bị thuộc bộ phận mình;

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

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

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

2.9. Trưởng bộ phận sản xuất và trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng và các vị trí liên quan, trưởng bộ phận đảm bảo chất lượng hoặc trưởng bộ phận chất lượng có một số trách nhiệm chung, hoặc cùng thực hiện liên quan đến chất lượng bao gồm việc thiết lập, thực hiện một cách hiệu quả, giám sát kiểm soát và bảo trì bảo dưỡng hệ thống chất lượng dược phẩm. Tùy theo quy chế quốc gia, những trách nhiệm này có thể bao gồm:

(i) phê duyệt các văn bản quy trình và các tài liệu khác, kể cả các sửa đổi;

(ii) theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất;

(iii) vệ sinh nhà máy;

(iv) thẩm định quy trình;

(v) đào tạo;

(vi) phê chuẩn và giám sát các nhà cung cấp nguyên vật liệu;

(vii) phê chuẩn và giám sát các nhà sản xuất hợp đồng và nhà phân phối bên ngoài theo hợp đồng đối với các hoạt động liên quan đến GMP;

(viii) quy định và giám sát các điều kiện bảo quản nguyên liệu và sản phẩm;

(ix) lưu trữ hồ sơ;

(x) giám sát việc tuân thủ các quy định của GMP;

(xi) kiểm tra, điều tra và lấy mẫu, nhằm theo dõi các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

(xii) tham gia vào việc quản lý đánh giá và liên tục cải tiến quá trình sản xuất, chất lượng sản phẩm và hệ thống chất lượng dược phẩm.

(xiii) đảm bảo rằng có một cơ chế thông tin và nâng cấp kịp thời và hiệu quả nhằm nâng cao chất lượng các chủ thể để có các mức quản lý phù hợp.

Đào tạo

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

2.11. Bên cạnh việc đào tạo cơ bản về lý thuyết và thực hành về Hệ thống chất lượng dược phẩm và GMP, nhân viên mới tuyển dụng phải được đào tạo về những nội dung phù hợp với nhiệm vụ được giao. Việc đào tạo phải liên tục, và hiệu quả đào tạo phải được đánh giá định kỳ. Phải có chương trình đào tạo được phê duyệt chính thức. Hồ sơ về đào tạo phải được lưu giữ.

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

2.13. Khách tham quan và nhân viên chưa qua đào tạo tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được việc này họ phải được thông báo trước những thông tin có liên quan (đặc biệt là về vệ sinh cá nhân) và được trang bị các trang phục bảo hộ cần thiết. Phải giám sát họ chặt chẽ.

2.14. Hệ thống chất lượng dược phẩm và tất cả các biện pháp có khả năng nâng cao nhận thức và việc thực hiện đảm bảo chất lượng phải được bàn luận thấu đáo trong các khóa đào tạo.

Vệ sinh cá nhân

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

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

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

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

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

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

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

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

Chuyên gia tư vấn

2.23. Chuyên gia tư vấn phải có trình độ học vấn, được đào tạo và có kinh nghiệm hoặc có những kết hợp phù hợp để thực hiện tư vấn cho chủ đề mà họ tham gia.

Phải lưu giữ hồ sơ ghi rõ tên, địa chỉ, tiêu chuẩn và loại hình dịch vụ mà chuyên gia tư vấn cung cấp.

Chương III
NHÀ XƯỞNG VÀ THIẾT BỊ

Nguyên tắc

Nhà xưởng phải có vị trí, được thiết kế, xây dựng, sửa chữa và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác sản xuất sẽ diễn ra. Bố trí mặt bằng và thiết kế của nhà xưởng phải nhằm mục đích giảm tối đa nguy cơ sai sót và đảm bảo làm vệ sinh cũng như bảo dưỡng có hiệu quả để tránh nhiễm chéo, tích tụ bụi hoặc rác, và nói chung, bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào tới chất lượng sản phẩm.

Nhà xưởng

Quy định chung

3.1. Nhà xưởng phải được đặt trong môi trường cùng với các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất để giảm tối đa nguy cơ gây tạp nhiễm đối với nguyên liệu hoặc sản phẩm.

3.2. Nhà xưởng phải được bảo dưỡng cẩn thận, phải đảm bảo các hoạt động bảo dưỡng và sửa chữa không gây bất kỳ nguy cơ nào đối với chất lượng sản phẩm. Nhà xưởng phải được làm vệ sinh và tẩy trùng (nếu cần), theo các quy trình chi tiết bằng văn bản.

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

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

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

Khu vực sản xuất

3.6. Để hạn chế tối đa nguy cơ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sức khỏe do sản phẩm bị nhiễm chéo, phải có nhà xưởng chuyên biệt và khép kín cho việc sản xuất những dược phẩm đặc biệt, ví dụ những nguyên vật liệu dễ gây dị ứng (ví dụ penicillin), hoặc sinh phẩm (ví dụ các vi sinh vật sống). Việc sản xuất một số sản phẩm có hoạt tính cao khác, như các kháng sinh, hóc môn, chất gây độc tế bào và những sản phẩm không phải là dược phẩm, không nên tiến hành trong cùng một nhà

xưởng. Trong những trường hợp ngoại lệ, có thể chấp nhận nguyên tắc sản xuất theo chiến dịch trong cùng nhà xưởng với điều kiện là phải đặc biệt thận trọng và có tiến hành các thẩm định cần thiết (kể cả thẩm định quy trình vệ sinh). Việc sản xuất các thuốc độc chuyên biệt, ví dụ như hóa chất bảo vệ thực vật hoặc hóa chất diệt cỏ, không được phép tiến hành ở nhà xưởng dành cho sản xuất dược phẩm.

3.7. Mặt bằng nhà xưởng phải được bố trí sao cho việc sản xuất được thực hiện trong những khu vực tiếp nối nhau, theo một trật tự hợp lý tương ứng với trình tự của các hoạt động sản xuất và tương ứng với mức độ sạch.

3.8. Phải có đủ diện tích làm việc và bảo quản trong quá trình sản xuất để có thể đặt máy móc thiết bị và nguyên vật liệu một cách có trật tự và hợp lý, sao cho hạn chế tối đa nguy cơ lẫn lộn giữa các sản phẩm hoặc các thành phần của sản phẩm, tránh nhiễm chéo, và giảm tối đa nguy cơ bỏ sót hoặc áp dụng sai bất kỳ một bước sản xuất hay kiểm tra nào.

3.9. Ở những nơi nguyên liệu ban đầu, nguyên vật liệu bao gói trực tiếp và sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, bề mặt bên trong (của tường, sàn và trần nhà) phải nhẵn và không có kẽ nứt cũng như chỗ nối hở, không được sinh ra các hạt tiểu phân, cho phép làm vệ sinh, và tẩy trùng nếu cần, dễ dàng và có hiệu quả.

3.10. Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải được thiết kế và lắp đặt sao cho tránh tạo ra các hốc khó làm vệ sinh. Khi bảo dưỡng, phải tiếp cận những dịch vụ này từ bên ngoài khu vực sản xuất, nếu được.

3.11. Các đường thoát nước phải đủ lớn, được thiết kế và trang bị để tránh trào ngược. Nếu có thể, phải tránh đường thoát nước hở. Nhưng nếu cần thiết phải có thì nên xây nông để dễ làm vệ sinh và tẩy trùng.

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

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

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

3.15. Khu vực xưởng đóng gói dược phẩm phải được thiết kế và bố trí đặc biệt để tránh lẫn lộn, tạp nhiễm và nhiễm chéo.

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

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

Khu vực bảo quản

3.18. Khu vực bảo quản phải đủ rộng, cho phép bảo quản có trật tự nhiều loại nguyên vật liệu và sản phẩm, có sự phân biệt và cách ly phù hợp: nguyên liệu ban đầu và nguyên vật liệu bao gói, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm đã được phép xuất, sản phẩm bị loại, bị trả về hay sản phẩm thu hồi.

3.19. Khu vực bảo quản phải được thiết kế hoặc điều chỉnh để đảm bảo điều kiện bảo quản tốt. Đặc biệt là phải sạch sẽ, khô ráo, đủ ánh sáng và duy trì ở nhiệt độ chấp nhận được. Các khu vực yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ như về nhiệt độ, độ ẩm) thì phải đảm bảo các điều kiện này, kiểm soát, theo dõi và ghi chép lại một cách thích hợp.

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

3.21. Khi biệt trữ được bảo đảm bằng cách bảo quản ở những khu vực riêng biệt, những khu vực này phải có biển hiệu rõ ràng và chỉ những người có thẩm quyền mới được phép ra vào. Nếu sử dụng một hệ thống khác thay thế để thay thế biệt trữ cơ học hệ thống đó phải đảm bảo an toàn ở mức tương đương.

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

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

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

3.25. Nguyên vật liệu bao gói in sẵn được coi là rất quan trọng trong việc đảm bảo dược phẩm đúng với nội dung trên nhãn, đặc biệt chú ý đến việc lấy mẫu, bảo quản an toàn và bảo vệ những nguyên vật liệu này.

Khu vực kiểm tra chất lượng

3.26. Thông thường, Phòng kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh, hoặc thử đồng vị phóng xạ phải cách biệt nhau.

3.27. Phòng kiểm nghiệm phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó. Phải có đủ diện tích để tránh lẫn lộn và nhiễm chéo, đủ diện tích phù hợp để bảo quản mẫu, chất chuẩn (nếu cần, có hệ thống làm mát), dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

3.28. Phải bố trí phòng riêng để bảo vệ các dụng cụ có độ nhạy khỏi rung động, nhiễu điện từ, ẩm, v.v.

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

Các khu phụ

3.30. Các phòng vệ sinh và nghỉ giải lao phải tách biệt khỏi khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.

3.31. Phòng thay và lưu giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải dễ dàng tiếp cận và phù hợp với số người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.

3.32. Nếu điều kiện cho phép, xưởng bảo dưỡng nên tách khỏi khu vực sản xuất. Nếu phụ tùng và dụng cụ được để trong khu vực sản xuất, phải để trong phòng hoặc tủ có khóa dành riêng cho mục đích đó.

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

Trang thiết bị

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

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

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

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

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

3.39. Máy móc thiết bị sản xuất không được gây nguy hiểm cho sản phẩm. Những bộ phận của máy móc thiết bị sản xuất có tiếp xúc với sản phẩm không được gây phản ứng, tạo ra thêm chất hay hấp thu chất ở mức độ có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm.

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

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

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

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

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

Chương IV
HỒ SƠ TÀI LIỆU

Nguyên tắc

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

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

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

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

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

Loại Hướng dẫn (các hướng dẫn, hoặc quy định):

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

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

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

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

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

Loại Ghi chép/Báo cáo:

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

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

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

Sự hình thành và quản lý hồ sơ tài liệu

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

4.2. Hồ sơ tài liệu phải được thiết kế, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Hồ sơ tài liệu phải tuân thủ các phần có liên quan của giấy phép sản xuất và lưu hành. Việc sao chụp tài liệu làm việc từ văn bản gốc không được để xảy ra bất kỳ sai sót nào trong quá trình sao chụp.

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

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

4.5. Hồ sơ tài liệu phải thường xuyên được rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, phải có hệ thống ngăn ngừa việc vô ý sử dụng những phiên bản cũ.

4.6. Không nên viết tay tài liệu; tuy nhiên, trường hợp hồ sơ tài liệu đòi hỏi phải nhập số liệu, thì số liệu nhập phải rõ ràng, dễ đọc và không tẩy xóa được. Phải có đủ khoảng trống cho việc nhập số liệu đó.

Thực hành tốt hồ sơ tài liệu

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

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

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

Lưu trữ hồ sơ tài liệu

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

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

4.12. Đối với các loại hồ sơ tài liệu khác, thời hạn lưu trữ sẽ tùy thuộc vào hoạt động kinh doanh mà tài liệu đó chứng minh. Hồ sơ tài liệu quan trọng, kể cả dữ liệu thô (ví dụ, tài liệu liên quan tới thẩm định hoặc độ ổn định), xác nhận thông tin trong Giấy phép lưu hành phải được lưu trữ trong thời gian giấy phép còn hiệu lực. Có thể cân nhắc cho bỏ một tài liệu nào đó khi dữ liệu đã được thay thế bởi một tập hợp đầy đủ các dữ liệu mới (ví dụ, dữ liệu thô cung cấp báo cáo thẩm định hoặc báo cáo độ ổn định). Phải ghi lại lý do về việc loại bỏ này và phải lưu ý đến quy định về lưu trữ hồ sơ lô; ví dụ, trong trường hợp dữ liệu thẩm định quy trình, dữ liệu thô đi kèm phải được lưu trữ trong thời hạn bằng với hồ sơ của tất cả các lô xuất xưởng đã được xác nhận trên cơ sở thực hiện thẩm định đó.

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

Tiêu chuẩn

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

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

4.14. Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu, bao bì sơ cấp và bao bì có in ấn nếu thích hợp phải có mô tả đối với nguyên vật liệu, hoặc tham chiếu tới, nếu thích hợp:

a) tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ;

b) tham chiếu đến chuyên luận của dược điển, nếu có

c) các yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép.

d) tùy thuộc vào yêu cầu của công ty, tiêu chuẩn có thể có thêm các thông tin khác, ví dụ như:

e) nhà cung cấp và nhà sản xuất gốc của nguyên vật liệu;

f) một mẫu bao bì có in ấn;

g) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

h) điều kiện bảo quản và các thận trọng;

i) thời hạn bảo quản tối đa trước khi kiểm nghiệm lại.

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

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

Tiêu chuẩn đối với thành phẩm

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

a) tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;

b) tên mỗi hoạt chất (và tên chung quốc tế không bị sở hữu - INN, nếu có);

c) công thức hoặc tham chiếu công thức;

d) mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;

e) hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;

f) yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;

g) điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;

h) tuổi thọ.

Công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến

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

4.17. Công thức gốc phải có:

a) tên sản phẩm, có mã tham khảo của sản phẩm liên quan đến tiêu chuẩn của nó;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và cỡ lô;

c) danh mục các nguyên liệu ban đầu được sử dụng (tên INN nếu có), lượng của mỗi chất, được mô tả bằng tên và ký hiệu tham khảo thống nhất cho loại nguyên liệu đó (cần nêu rõ chất nào sẽ bị mất đi trong quá trình chế biến);

d) công bố sản lượng thành phẩm dự kiến và giới hạn cho phép, và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.

4.18. Hướng dẫn chế biến phải bao gồm:

a) nêu địa điểm chế biến và thiết bị sử dụng chủ yếu;

b) các phương pháp, hoặc tham chiếu phương pháp, được sử dụng để chuẩn bị và vận hành các máy móc thiết bị quan trọng, ví dụ như làm vệ sinh (đặc biệt sau khi thay đổi sản phẩm), lắp đặt, hiệu chuẩn, vô trùng, sử dụng;

c) hướng dẫn chế biến chi tiết lần lượt từng bước (ví dụ: kiểm tra nguyên vật liệu, xử lý sơ bộ, trình tự thêm các nguyên vật liệu, thời gian trộn, nhiệt độ);

d) hướng dẫn đối với các kiểm tra trong quá trình sản xuất và các giới hạn tương ứng;

e) phải quy định về bảo quản sản phẩm, kể cả bao bì, nhãn và các điều kiện bảo quản đặc biệt;

f) những điều phải đặc biệt thận trọng.

Hướng dẫn đóng gói

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

a) tên sản phẩm;

b) mô tả dạng bào chế, hàm lượng, và đường sử dụng nếu có;

c) quy cách đóng gói được nêu bằng số lượng, trọng lượng, hoặc thể tích sản phẩm trong bao bì ngoài cùng;

d) danh mục đầy đủ tất cả các nguyên vật liệu bao gói cho một cỡ lô chuẩn, bao gồm số lượng, cỡ, và dạng, có mã hoặc số tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn cho mỗi loại nguyên vật liệu bao gói;

e) nếu phù hợp, có ví dụ hoặc bản sao của nguyên vật liệu có in ấn có liên quan và mẫu của chúng, trên đó chỉ rõ chỗ nào ghi số lô và ngày hết hạn;

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

f) các thận trọng đặc biệt phải được thực hiện, kể cả phải kiểm tra kỹ khu vực và thiết bị đóng gói nhằm đảm bảo đã dọn quang dây chuyền trước và sau khi thực hiện hoạt động đóng gói;

g) mô tả thao tác đóng gói, bao gồm cả những thao tác phụ trợ quan trọng, và máy móc thiết bị sử dụng;

h) chi tiết những lần kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn lấy mẫu và giới hạn cho phép.

Hồ sơ chế biến lô

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

a) Tên và số lô của sản phẩm;

b) ngày và giờ bắt đầu, ngày giờ thực hiện các công đoạn trung gian chính, và ngày giờ hoàn thành việc sản xuất;

c) tên người chịu trách nhiệm ở mỗi công đoạn sản xuất;

d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở mỗi bước sản xuất chính và, nếu phù hợp, của người kiểm tra mỗi thao tác (ví dụ khi cân);

e) số lô và/hoặc số kiểm soát phân tích và khối lượng thực tế của mỗi nguyên liệu ban đầu (kể cả số lô và khối lượng của nguyên liệu phục hồi hoặc tái chế cho thêm vào);

f) bất kỳ thao tác chế biến liên có quan nào, và những máy móc thiết bị chính được sử dụng;

g) các kiểm tra trong quá trình sản xuất đã thực hiện, chữ ký tắt của người thực hiện, và kết quả;

h) lượng sản phẩm có được ở mỗi công đoạn sản xuất trọng tâm (sản lượng), và những nhận xét hoặc giải thích về những sai lệch có ý nghĩa so với sản lượng dự kiến;

i) ghi chú về những sự cố đặc biệt, nêu rõ chi tiết, có chữ ký duyệt những sai lệch so với công thức gốc.

Ghi chú: Trường hợp một quy trình đã thẩm định được giám sát và kiểm tra liên tục, sau đó báo cáo được tạo ra một cách tự động thì có thể được giới hạn để báo cáo tóm tắt việc tuân thủ và các báo cáo số liệu đặc biệt/ngoài tiêu chuẩn (OOS).

Hồ sơ đóng gói lô

4.21. Phải lưu giữ Hồ sơ chế biến lô cho mỗi lô sản xuất. Hồ sơ phải dựa trên những phần liên quan của công thức sản xuất và hướng dẫn chế biến được phê duyệt hiện tại, và phải có các thông tin sau:

a) tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm chờ đóng gói, cũng như số lô và lượng thành phẩm dự kiến, lượng thành phẩm có được trong thực tế, và đối chiếu;

b) ngày và giờ thực hiện thao tác đóng gói;

c) tên người chịu trách nhiệm tiến hành các thao tác đóng gói;

d) chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các bước chính;

e) các kiểm tra nhận dạng và kiểm tra việc tuân thủ theo hướng dẫn đóng gói, kể cả các kết quả kiểm tra trong quá trình đóng gói;

f) chi tiết các thao tác đóng gói đã thực hiện, có nêu cả máy móc thiết bị và dây chuyền đóng gói đã sử dụng, các hướng dẫn về việc bảo quản sản phẩm chưa đóng gói, hoặc hồ sơ ghi lại việc trả sản phẩm chưa đóng gói về khu vực bảo quản;

g) bất cứ khi nào có thể, lưu lại mẫu bao bì in sẵn, kể cả mẫu được duyệt để đem in, việc kiểm tra thường xuyên (nếu phù hợp) đối với số lô, ngày hết hạn và bất kỳ thông tin in thêm nào;

h) ghi chú về bất kỳ sự cố đặc biệt nào, bao gồm chi tiết những sai lệch so với hướng dẫn đóng gói, có văn bản phê duyệt của người có thẩm quyền;

i) số lượng và số tham khảo hay nhận dạng của tất cả bao bì in sẵn và bán thành phẩm đã xuất ra đóng gói, đã đóng gói, đã hủy hoặc đã trả về kho, và số lượng sản phẩm có được để có thể đối chiếu đầy đủ.

Quy trình thao tác chuẩn và hồ sơ ghi chép

Tiếp nhận

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

4.23. Hồ sơ tiếp nhận phải bao gồm:

a) tên nguyên vật liệu trên phiếu giao hàng và trên thùng hàng;

b) tên nội bộ và/hoặc mã nguyên vật liệu nếu khác so với tên ở mục (a);

c) ngày nhận;

d) tên nhà cung cấp, và nếu có thể, tên nhà sản xuất;

e) số lô hoặc số tham khảo của nhà sản xuất;

f) tổng khối lượng, và số thùng hàng đã nhận;

g) số lô quy định sau khi nhận;

h) bất kỳ nhận xét có liên quan nào khác (ví dụ tình trạng thùng hàng…)

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

Lấy mẫu

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

Thử nghiệm

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

Các quy trình khác

4.27. Phải có quy trình duyệt xuất hoặc loại bằng văn bản đối với nguyên vật liệu và sản phẩm, và đặc biệt đối với việc xuất thành phẩm ra thị trường của người được ủy quyền. Phải có sẵn tất cả các hồ sơ cho Người được ủy quyền. Phải có phương thức để chỉ dẫn về các theo dõi đặc biệt và những thay đổi đối với các dữ liệu quan trọng.

4.28. Phải lưu giữ hồ sơ sổ sách về việc phân phối mỗi lô sản phẩm theo trật tự, ví dụ để tạo điều kiện cho việc thu hồi lô sản phẩm khi cần.

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

- Thẩm định và đánh giá các quy trình, thiết bị và các hệ thống;

- Lắp đặt và hiệu chuẩn máy móc thiết bị;

- Chuyển giao công nghệ;

- Bảo dưỡng, vệ sinh và khử trùng;

- Các vấn đề về nhân sự, bao gồm danh sách chữ ký, đào tạo về GMP và các chuyên đề kỹ thuật, trang phục và vệ sinh cá nhân, và kiểm tra kết quả đào tạo;

- Việc theo dõi môi trường;

- Việc kiểm soát côn trùng;

- Khiếu nại;

- Thu hồi;

- Trả lại;

- Kiểm soát thay đổi;

- Điều tra sai lệch và không phù hợp;

- Kiểm tra nội bộ về việc tuân thủ chất lượng/GMP;

- Tóm tắt các ghi chép (ví dụ, đánh giá chất lượng sản phẩm);

- Kiểm tra nhà cung cấp.

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

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

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

Chương V
SẢN XUẤT

Nguyên tắc

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

Quy định chung

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

5.2. Tất cả các thao tác xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, chế biến, đóng gói, và phân

phối đều phải thực hiện theo đúng các quy trình hoặc hướng dẫn bằng văn bản và được ghi chép lại.

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

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

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

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

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

5.8. Phải tiến hành kiểm tra về sản lượng và cân đối số lượng để đảm bảo không có sự khác biệt so với giới hạn cho phép.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.17. Thông thường, phải tránh việc sản xuất những sản phẩm không phải là thuốc trong khu vực và trên các thiết bị được dành cho sản xuất dược phẩm.

Đề phòng nhiễm chéo trong sản xuất

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

5.19. Phải tránh nhiễm chéo bằng các biện pháp kỹ thuật và tổ chức phù hợp, ví dụ:

a) sản xuất ở các khu vực khép kín và riêng biệt (cho những sản phẩm như penicillin, vaccine sống, các chế phẩm vi khuẩn sống và một số sinh phẩm khác);

b) tiến hành sản xuất theo chiến dịch (tách biệt bằng thời gian) sau đó được làm vệ sinh thích đáng theo quy trình làm vệ sinh đã được thẩm định;

c) có các chốt gió phù hợp, chênh lệch áp suất, hệ thống cấp và thải không khí;

d) hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm gây ra do sự tái tuần hoàn hoặc tái lưu của không khí không qua xử lý hoặc xử lý chưa đảm bảo;

e) mặc trang phục bảo hộ ở những khu vực chế biến các sản phẩm; hoặc nguyên liệu;

f) sử dụng các quy trình làm vệ sinh và khử trùng đã được đánh giá về hiệu quả;

g) sử dụng một "hệ thống khép kín" trong sản xuất;

h) kiểm tra dư chất;

i) sử dụng nhãn ghi tình trạng sạch trên máy móc.

5.20. Phải kiểm tra định kỳ các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo và hiệu quả của chúng theo các quy trình thao tác chuẩn.

Thẩm định

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

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

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

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

Nguyên liệu ban đầu

5.25. Việc mua nguyên liệu ban đầu là một hoạt động quan trọng phải có sự tham gia của những nhân viên hiểu biết rõ ràng và thấu đáo về nhà cung cấp.

5.26. Chỉ nên mua nguyên liệu ban đầu từ các nhà cung cấp đã được chấp thuận có tên theo tiêu chuẩn tương ứng và, nếu có thể, trực tiếp từ nhà sản xuất. Tiêu chuẩn của nguyên liệu ban đầu được nhà sản xuất xây dựng nên được thảo luận với nhà cung cấp. Tốt nhất là tất cả các khía cạnh của sản xuất và kiểm tra nguyên liệu ban đầu, bao gồm các yêu cầu về xử lý, dán nhãn và đóng gói, cũng như quy trình khiếu nại và từ chối đều được nhà sản xuất và nhà cung cấp thảo luận.

5.27. Với mỗi chuyến hàng, phải kiểm tra các kiện hàng về tính nguyên vẹn và dấu niêm phong cũng như sự tương ứng giữa phiếu giao hàng và nhãn của nhà cung cấp.

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

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

- tên được đặt của sản phẩm và mã tham khảo nội bộ, nếu có;

- số lô được đặt lúc tiếp nhận;

- tình trạng của nguyên liệu chứa bên trong, nếu thích hợp (ví dụ, đang biệt trữ, đang kiểm nghiệm, đã xuất, đã bị loại);

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

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

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

5.31. Chỉ những nguyên liệu ban đầu đã được Bộ phận kiểm tra chất lượng cho xuất và chúng vẫn trong hạn dùng mới được đem sử dụng.

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

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

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

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

5.35. Trước khi bắt đầu bất kỳ thao tác chế biến nào, phải tiến hành các bước đảm bảo là khu vực làm việc và máy móc thiết bị được sạch và không có bất kỳ nguyên liệu ban đầu, sản phẩm, sản phẩm dư, nhãn hoặc tài liệu không cần thiết cho thao tác sắp diễn ra.

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

5.37. Các quy trình quan trọng phải được thẩm định (xem "THẨM ĐỊNH" trong Chương này).

5.38. Phải tiến hành và ghi lại tất cả các kiểm tra trong quá trình sản xuất và kiểm soát môi trường.

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

Vật liệu bao gói

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

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

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

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

Thao tác đóng gói

5.44. Khi lập chương trình cho các thao tác đóng gói, phải đặc biệt chú ý giảm tối đa nguy cơ gây nhiễm chéo, lẫn lộn hoặc bị tráo đổi. Các sản phẩm khác nhau không nên được đóng gói trong những khu vực gần nhau, trừ khi có vách ngăn cơ học hoặc một hệ thống ngăn cách nào khác có mức đảm bảo tương đương.

5.45. Trước khi bắt đầu thao tác đóng gói, phải có các bước kiểm tra để đảm bảo là khu vực làm việc, dây chuyền đóng gói, máy in, và các máy móc thiết bị khác đã sạch và không có sản phẩm, nguyên vật liệu hay tài liệu dùng trước đó mà không cần cho thao tác hiện thời. Việc dọn quang dây chuyền phải tiến hành theo đúng quy trình phù hợp và danh mục kiểm tra, và phải được lưu hồ sơ.

5.46. Tên và số lô của sản phẩm đang được xử lý trên dây chuyền phải được treo ở mỗi điểm hoặc dây chuyền đóng gói.

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

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

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

5.50. Phải kiểm tra và ghi lại tính chính xác khi in ấn (ví dụ in mã số và ngày hết hạn) được thực hiện riêng biệt hoặc trong khi đóng gói. Phải chú ý việc in bằng tay, phải kiểm tra lại theo định kỳ phù hợp.

5.51. Phải đặc biệt thận trọng khi dùng nhãn đã cắt rời và khi thực hiện in đè ở ngoài dây chuyền và trong các thao tác đóng gói tay. Thường nên sử dụng cuộn nhãn cắt khi dán để tránh lẫn lộn.

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

5.53. Những thông tin được in hoặc dập trên bao bì đóng gói phải rõ ràng và khó phai hoặc khó tẩy xóa.

5.54. Kiểm tra thường xuyên sản phẩm trên dây chuyền trong khi đóng gói ít nhất phải bao gồm việc kiểm tra đối với:

a) hình thức chung của bao gói;

b) xem việc đóng gói có hoàn thiện không;

c) xem có dùng đúng sản phẩm và bao gói không;

d) xem việc in đè có đúng không;

e) máy giám sát trên dây chuyền có hoạt động chính xác không.

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

5.55. Những sản phẩm có liên quan đến một sự cố bất thường trong đóng gói chỉ được đưa trở lại quy trình sau khi đã qua kiểm tra, điều tra đặc biệt và được người có thẩm quyền cho phép. Phải có hồ sơ chi tiết về thao tác này.

5.56. Những khác biệt có ý nghĩa hoặc bất thường trong việc đối chiếu lượng sản phẩm chờ đóng gói và bao bì có in ấn, với số lượng đơn vị thành phẩm, phải được điều tra, cân nhắc thỏa đáng và ghi hồ sơ trước khi cho xuất lô.

5.57. Khi hoàn thành thao tác đóng gói, mọi nguyên liệu bao gói đã in số lô mà chưa dùng đến đều phải hủy, việc hủy bỏ phải được ghi hồ sơ. Nếu bao bì in sẵn chưa có số lô được trả về thì phải theo một quy trình bằng văn bản trong đó quy định rõ các kiểm tra phải thực hiện trước khi trả lại nguyên vật liệu chưa dùng về kho.

Thành phẩm

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

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

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

Nguyên liệu bị loại, phục hồi và trả lại

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

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

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

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

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

Chương VI
KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Nguyên tắc

Kiểm tra chất lượng liên quan đến việc lấy mẫu, tiêu chuẩn và thử nghiệm cũng như về tổ chức, hồ sơ tài liệu và quy trình xuất xưởng, đảm bảo rằng các phép thử cần thiết và thích hợp đã được thực hiện, và nguyên liệu không được xuất sử dụng, hoặc sản phẩm không được xuất bán hoặc cung cấp cho đến khi chất lượng của chúng đã được đánh giá một cách thỏa đáng. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong phòng thí nghiệm, mà còn bao gồm tất cả các quyết định liên quan đến chất lượng sản phẩm. Sự độc lập của Kiểm tra chất lượng với sản xuất được coi là nền tảng cho hoạt động hiệu quả của Kiểm tra chất lượng (xem thêm Chương 1).

Quy định chung

6.1. Mỗi nhà sản xuất (chủ sở hữu giấy phép sản xuất) đều phải có bộ phận kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập với các bộ phận khác và thuộc quyền quản lý của một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp, người này có thể điều hành một hoặc nhiều phòng thí nghiệm. Phải có đủ nguồn lực để đảm bảo rằng mọi biện pháp về kiểm tra chất lượng đều được thực hiện có hiệu quả và đáng tin cậy.

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

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

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

Thực hành tốt phòng kiểm tra chất lượng

6.5. Cơ sở và trang thiết bị của phòng kiểm tra chất lượng phải đáp ứng các yêu cầu chung và yêu cầu cụ thể đối với lĩnh vực kiểm tra chất lượng được nêu trong Chương 3.

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

Hồ sơ tài liệu

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

- các tiêu chuẩn;
- quy trình mô tả lấy mẫu, kiểm nghiệm, báo cáo (bao gồm cả phiếu kiểm nghiệm và/hoặc nhật ký kiểm nghiệm), lưu trữ tài liệu và kiểm soát.
- quy trình và các ghi chép việc hiệu chuẩn/chưng nhận công cụ và bảo trì thiết bị
- quy trình điều tra các kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) và ngoài xu hướng (Out of Trend)
- báo cáo kiểm nghiệm và/hoặc giấy chứng nhận phân tích;
- dữ liệu từ quan trắc môi trường (không khí, nước và các hệ thống phụ trợ khác), nếu cần;
- hồ sơ thẩm định các phép thử, nếu có

6.8. Bất cứ tài liệu kiểm tra chất lượng nào liên quan đến hồ sơ lô phải được lưu giữ theo hướng dẫn yêu cầu trong Chương 4 về việc lưu giữ hồ sơ lô.

6.9. Đối với một số loại dữ liệu (ví dụ, kết quả kiểm tra phân tích, sản lượng, kiểm soát môi trường,…) phải lưu hồ sơ để cho phép đánh giá xu hướng. Bất kỳ kết quả ngoài tiêu chuẩn (OOS) và ngoài xu hướng (Out of Trend) nào cũng đều phải được xem xét và điều tra nguyên nhân.

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

Lấy mẫu

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

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

6.12. Mẫu lấy phải là đại diện của lô nguyên liệu hoặc sản phẩm đã được lấy. Cũng có thể lấy các mẫu khác để giám sát giai đoạn đặc biệt nhất của quá trình (ví dụ, bắt đầu và kết thúc quá trình). Kế hoạch lấy mẫu phải được chứng minh tính hợp lý dựa trên quản lý nguy cơ.

6.13. Mỗi bao bì đựng mẫu phải có nhãn mang những thông tin sau:

a) tên nguyên vật liệu được lấy mẫu;

b) số lô hoặc mẻ;

c) ngày lấy mẫu.

d) số của thùng hàng từ đó mẫu được lấy;

Chúng nên được quản lý cẩn thận để giảm thiểu nguy cơ trộn lẫn và để bảo vệ mẫu khỏi các điều kiện bảo quản bất lợi.

6.14 Hướng dẫn thêm về các mẫu đối chiếu và lưu giữ mẫu được nêu trong phụ lục 19

Thử nghiệm

6.15. Các phương pháp phân tích phải được thẩm định. Các phòng thí nghiệm sử dụng 1 phương pháp phân tích và không thực hiện thẩm định ban đầu phải kiểm tra lại tính tương thích của phương pháp phân tích đó. Tất cả các thao tác thử nghiệm mô tả trong giấy phép lưu hành hoặc hồ sơ kỹ thuật phải được thực hiện theo đúng phương pháp đã được phê chuẩn.

6.16. Phải ghi chép kết quả thu được và kiểm tra để đảm bảo là chúng thống nhất với nhau. Kết quả của các thông số được xác định là các thuộc tính chất lượng

quan trọng phải được đánh giá xu hướng và kiểm tra để đảm bảo chúng phù hợp với nhau. Mọi sự tính toán phải được kiểm tra một cách nghiêm túc.

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

a) tên nguyên liệu hoặc sản phẩm và, dạng bào chế, nếu phù hợp;

b) số lô, và nhà sản xuất và/hoặc nhà cung cấp, nếu thích hợp;

c) tham chiếu quy trình thử nghiệm và tiêu chuẩn liên quan;

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

e) ngày thử nghiệm;

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

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

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

i) tham chiếu của thiết bị đã sử dụng.

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

6.19. Phải đặc biệt chú ý đối với chất lượng thuốc thử, dụng cụ thủy tinh, các dung dịch, chất đối chiếu và môi trường nuôi cấy của phòng kiểm nghiệm. Chúng phải được chuẩn bị theo đúng quy trình bằng văn bản.

6.20. Thuốc thử của phòng thí nghiệm dự định sử dụng lâu dài phải được dán nhãn có ngày pha chế và chữ ký của người pha chế. Ngày hết hạn của thuốc thử không bền vững và môi trường nuôi cấy phải được ghi trên nhãn, cùng với điều kiện bảo quản cụ thể. Ngoài ra, đối với dung dịch chuẩn độ, phải chỉ rõ ngày hiệu chuẩn gần đây nhất và hệ số hiệu chuẩn hiện tại.

6.21. Khi cần thiết, ngày nhận của một chất được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ, thuốc thử hoặc chất chuẩn đối chiếu) phải được ghi rõ trên bao bì. Phải tuân thủ hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp có thể tiến hành thử định tính và/hoặc phép thử khác đối với các chất thử lúc nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.22. Khi cần thiết, ngày nhận của một chất được sử dụng cho hoạt động thử nghiệm (ví dụ, thuốc thử hoặc chất chuẩn đối chiếu) phải được ghi rõ trên bao bì.

Phải tuân thủ hướng dẫn sử dụng và bảo quản. Trong một số trường hợp có thể tiến hành thử định tính và/hoặc phép thử khác đối với các chất thử lúc nhận hoặc trước khi sử dụng.

6.23. Môi trường nuôi cấy phải được chuẩn bị theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất, trừ phi có chứng minh khoa học khác. Phải kiểm tra các môi trường nuôi cấy trước khi sử dụng.

6.24. Môi trường vi sinh và chủng vi sinh được sử dụng phải được khử nhiễm theo một quy trình tiêu chuẩn và xử lý theo cách để ngăn ngừa sự lây nhiễm chéo và giữ lại các chất cặn. Thời hạn sử dụng môi trường vi sinh phải được thiết lập, cung cấp tài liệu và được chứng minh một cách khoa học.

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

Chương trình theo dõi độ ổn định liên tục

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

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

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

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

a) số lượng lô cho mỗi hàm lượng và cỡ lô khác nhau, nếu thích hợp

b) các phương pháp thử vật lý, hóa học, vi sinh vật và sinh học liên quan

c) tiêu chí chấp nhận

d) tham chiếu tới phương pháp thử

e) mô tả hệ nắp lọ bao bì chứa

f) khoảng thời gian thử nghiệm (thời điểm)

g) mô tả điều kiện bảo quản (nên sử dụng các điều kiện chuẩn hóa của ICH/VICH đối với thử nghiệm dài hạn, phù hợp với việc ghi nhãn sản phẩm)

h) các thông số áp dụng khác đặc thù đối với dược phẩm.

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

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

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

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

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

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

Chuyển giao kỹ thuật các phương pháp thử

6.36. Trước khi chuyển phương pháp thử, cơ sở chuyển giao phải kiểm tra xem các phương pháp thử có phù hợp với phương pháp mô tả trong Giấy phép lưu hành hay hồ sơ kỹ thuật có liên quan không. Kết quả thẩm định gốc của (các) phương pháp thử phải được xem xét để đảm bảo tuân thủ các yêu cầu ICH/VICH hiện tại. Một phân tích chênh lệch phải được thực hiện và ghi lại dữ liệu để xác định bất kỳ xác nhận bổ sung nào phải được thực hiện, trước khi bắt đầu quá trình chuyển giao kỹ thuật.

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

6.38. Giao thức chuyển giao phải bao gồm, nhưng không giới hạn, các thông số sau:

(i) Xác định các phép thử được thực hiện và (các) phương pháp thử liên quan đang được chuyển giao;

(ii) Xác định các yêu cầu đào tạo bổ sung;

(iii) Xác định tiêu chuẩn và mẫu thử nghiệm;

(iv) Xác định các điều kiện vận chuyển và lưu trữ đặc biệt của các hạng mục kiểm tra;

(v) Các tiêu chí chấp nhận phải dựa trên nghiên cứu xác nhận hiện tại về phương pháp và liên quan đến các yêu cầu ICH/VICH.

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

6.40. Khi thích hợp, các yêu cầu cụ thể được mô tả trong các hướng dẫn khác có thể được áp dụng cho việc chuyển giao các phương pháp thử đặc biệt (ví dụ như quang phổ hồng ngoại gần).

Chương VII
HOẠT ĐỘNG THUÊ NGOÀI

Nguyên tắc

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

Bất kỳ hoạt động nào của Hướng dẫn GMP được thuê ngoài phải được xác định, đồng ý và kiểm soát hợp lý để tránh hiểu nhầm có thể dẫn đến sản phẩm hoặc hoạt động có chất lượng không đạt yêu cầu. Phải có hợp đồng bằng văn bản giữa Bên giao thầu và bên nhận thầu, trong đó xác định rõ vai trò và trách nhiệm của mỗi bên. Hệ thống chất lượng dược phẩm của người gán hợp đồng phải nêu rõ cách mà người được ủy quyền xác nhận từng lô sản phẩm để giải phóng các trách nhiệm của mình.

Ghi chú:

Chương này đề cập đến trách nhiệm của nhà sản xuất trước cơ quan có thẩm quyền của các cơ quan tham gia PIC/S về cấp giấy phép lưu hành và giấy phép sản xuất. Trong bất kỳ phương diện nào, cũng không ảnh hưởng đến trách nhiệm pháp lý riêng của bên nhận hợp đồng và bên hợp đồng với người tiêu dùng.

Quy định chung

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

7.2. Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể cả việc chuyển giao công nghệ và bất kỳ những thay đổi dự kiến nào về kỹ thuật hoặc các kế hoạch khác, đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm có liên quan.

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

Bên hợp đồng

7.4. Hệ thống chất lượng dược phẩm của Bên hợp đồng nên bao gồm việc kiểm soát và xem xét bất kỳ hoạt động thuê ngoài nào. Bên hợp đồng chịu trách

nhiệm cuối cùng để chắc chắn rằng các quy trình đảm bảo kiểm soát các hoạt động thuê ngoài đã được thực hiện. Các quy trình này nên kết hợp các nguyên tắc quản lý rủi ro chất lượng và bao gồm:

7.4.1. Trước khi thực hiện các hoạt động thuê ngoài, Bên hợp đồng phải chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng về tính hợp pháp, mức độ phù hợp và khả năng thực hiện thành công các công việc hoặc thử nghiệm được yêu cầu, và để đảm bảo thông qua hợp đồng các nguyên tắc GMP được đưa ra trong hướng dẫn này đã được tuân thủ.

7.4.2. Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết và kiến thức để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định luật pháp khác. Bên hợp đồng phải đảm bảo rằng bên nhận hợp đồng nhận thức đầy đủ về các nguy hại liên quan đến sản phẩm, công việc hay thử nghiệm có thể gây hại cho nhà xưởng, máy móc thiết bị, nhân viên, các nguyên vật liệu hoặc các sản phẩm khác.

7.4.3. Bên hợp đồng phải theo dõi và xem xét hiệu quả thực hiện của bên nhận hợp đồng bao gồm cả việc xác nhận và tiến hành bất kỳ các cải tiến khi cần.

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

Bên nhận hợp đồng

7.6. Bên nhận Hợp đồng phải có khả năng thực hiện công việc theo yêu cầu của bên hợp đồng như có đủ mặt bằng, thiết bị, kiến thức, kinh nghiệm và nhân sự có thẩm quyền.

7.7. Bên nhận hợp đồng phải đảm bảo rằng tất cả các sản phẩm, nguyên liệu và kiến thức được giao cho người đó phù hợp với mục đích dự định.

7.8. Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã được giao cho mình theo hợp đồng đã ký khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và chấp nhận kế hoạch đó. Các kế hoạch đặt ra giữa bên nhận hợp đồng và bên thứ ba phải đảm bảo sao cho các thông tin và kiến thức, bao gồm cả những đánh giá về sự phù hợp của bên thứ ba, được xây dựng tương tự như đã thực hiện giữa bên Hợp đồng và bên nhận hợp đồng.

7.9. Bên nhận hợp đồng không được thực hiện trái phép, ngoài các điều khoản của hợp đồng, những thay đổi có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng của các hoạt động thuê ngoài của bên hợp đồng.

7.10. Bên nhận hợp đồng phải hiểu rằng các hoạt động thuê ngoài, bao gồm hợp đồng phân tích, có thể phải chịu sự kiểm tra của các cơ quan có thẩm quyền.

Hợp đồng

7.11. Hợp đồng phải được bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng soạn thảo, trong đó xác định trách nhiệm tương ứng và phương pháp liên lạc của mỗi bên liên quan đến các hoạt động thuê ngoài. Các khía cạnh kỹ thuật của hợp đồng phải được những người có thẩm quyền có kiến thức phù hợp về các hoạt động thuê ngoài đó và về Thực hành tốt sản xuất thuốc soạn thảo. Tất cả các thỏa thuận về hoạt động thuê ngoài phải phù hợp với luật pháp, giấy phép lưu hành liên quan và sự nhất trí của cả hai bên.

7.12. Hợp đồng phải chỉ rõ ai chịu trách nhiệm thực hiện từng bước của hoạt động thuê ngoài, ví dụ như quản lý tri thức (knowledge management), chuyển giao kỹ thuật, chuỗi cung ứng, chất lượng và mua bán nguyên liệu, kiểm tra và xuất nguyên liệu, đảm nhận sản xuất và kiểm soát chất lượng (kể cả kiểm soát trong quá trình, lấy mẫu và phân tích).

7.13. Toàn bộ hồ sơ liên quan đến hoạt động thuê ngoài, ví dụ như hồ sơ sản xuất, phân tích, phân phối và mẫu đối chiếu phải được bên hợp đồng lưu giữ, hoặc có sẵn cho bên hợp đồng. Các hồ sơ liên quan đến việc đánh giá chất lượng của một sản phẩm trong trường hợp khiếu nại hoặc nghi ngờ khiếm khuyết hoặc phải điều tra trong trường hợp nghi ngờ sản phẩm giả mạo phải dễ dàng tiếp cận và được quy định trong các quy trình liên quan của bên hợp đồng.

7.14. Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng kiểm tra các hoạt động thuê ngoài thực hiện bởi bên nhận hợp đồng hoặc nhà thầu phụ đã được cả hai bên cùng thỏa thuận.

Chương VIII
KHIẾU NẠI VÀ THU HỒI SẢN PHẨM

Nguyên tắc

Tất cả khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng phải được xem xét cẩn thận theo quy trình bằng văn bản và phải có biện pháp khắc phục. Phải thiết kế một hệ thống để dự phòng cho mọi tình huống thu hồi các sản phẩm được biết hay nghi ngờ có khiếm khuyết từ thị trường một cách kịp thời và hiệu quả.

Khiếu nại

8.1. Phải phân công một người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định các biện pháp xử lý, bên cạnh đó phải có đủ nhân viên hỗ trợ người này. Nếu người này không phải là người được uỷ quyền, thì người được uỷ quyền phải được thông báo về bất kỳ khiếu nại, điều tra hay thu hồi nào.

8.2. Phải có một quy trình bằng văn bản mô tả biện pháp tiến hành, bao gồm cả các yêu cầu phải xem xét đối với việc thu hồi, trong trường hợp khiếu nại liên quan đến một sai hỏng có thể xảy ra với sản phẩm.

8.3. Bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sản phẩm bị sai hỏng phải được lưu lại hồ sơ đầy đủ thông tin chi tiết về nguồn gốc và quá trình điều tra. Người chịu trách nhiệm về kiểm tra chất lượng thường phải tham gia vào việc điều tra này.

8.4. Nếu sản phẩm bị sai hỏng được phát hiện và nghi ngờ ở một lô, phải tính đến việc kiểm tra các lô khác nhằm xác định xem chúng có bị ảnh hưởng tương tự không. Đặc biệt phải kiểm tra các lô có sử dụng sản phẩm tái chế từ lô có sai hỏng.

8.5. Tất cả các quyết định và biện pháp thực hiện liên quan đến khiếu nại đều phải được ghi vào hồ sơ và tham chiếu tới hồ sơ lô tương ứng.

8.6. Hồ sơ khiếu nại phải được xem xét thường xuyên về bất kỳ dấu hiệu nào của các vấn đề đặc biệt hoặc đang tái diễn, đòi hỏi sự chú ý và có thể là sự thu hồi sản phẩm trên thị trường.

8.7. Phải đặc biệt chú ý để xác định xem liệu khiếu nại gây ra có phải là do hàng giả hay không.

8.8. Phải thông báo cho cơ quan có thẩm quyền trong trường hợp nhà sản xuất đang tính đến biện pháp tiếp theo với một sản phẩm có thể do lỗi sản xuất, sản phẩm hỏng, phát hiện sự giả mạo hoặc các vấn đề chất lượng nghiêm trọng khác.

Thu hồi

8.9. Phải chỉ định một người chịu trách nhiệm cùng với đội ngũ nhân viên hỗ trợ để thực hiện và điều phối việc thu hồi nhằm xử lý tất cả các khía cạnh của thu hồi với mức độ khẩn cấp thích hợp. Người chịu trách nhiệm thu hồi thường phải độc lập với bộ phận bán hàng và tiếp thị. Nếu người này không phải là người được ủy quyền, thì phải thông báo cho người được ủy quyền về mọi hoạt động thu hồi.

8.10. Phải có các quy trình bằng văn bản, được sửa đổi và cập nhật thường xuyên giúp cho việc tổ chức các hoạt động thu hồi.

8.11. Các hoạt động thu hồi phải có khả năng triển khai nhanh chóng tới các tuyến trong hệ thống phân phối.

8.12. Phải ngay lập tức thông báo cho tất cả các cơ quan có thẩm quyền của tất cả các nước nơi sản phẩm đã được phân phối về việc thu hồi một sản phẩm vì nó bị sai hỏng hoặc nghi ngờ bị sai hỏng.

8.13. Hồ sơ phân phối phải luôn có sẵn cho người chịu trách nhiệm về thu hồi, và phải có đầy đủ thông tin về nhà bán sỉ và khách hàng được cung cấp trực tiếp (với địa chỉ, số điện thoại và/hoặc số fax trong và ngoài giờ làm việc, các lô và số lượng đã giao), kể cả sản phẩm xuất khẩu và mẫu thuốc.

8.14. Sản phẩm thu hồi phải được dán nhãn và bảo quản riêng trong khu vực an toàn trong khi chờ quyết định xử lý.

8.15. Tiến độ của quá trình thu hồi phải được ghi chép và phải có một báo cáo cuối cùng, bao gồm đối chiếu giữa số lượng đã phân phối và số lượng thu hồi được của sản phẩm.

8.16. Hiệu quả của kế hoạch thu hồi phải được thường xuyên kiểm tra và đánh giá.

Chương IX
TỰ THANH TRA

Nguyên tắc

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

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

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

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

(Xem tiếp Công báo số 45 + 46)