

Smjernice

od 19. marta 2015. godine

o formalizovanoj procjeni rizika za utvrđivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne supstance za lijekove za humanu upotrebu

(Tekst značajan za EEA)

(2015/C 95/02)

Uvod

Ove smjernice su donijete na osnovu člana 47 stav 5 Direktive 2001/83/EC¹ (1).

U skladu sa članom 46 stav 2 tačka (f) Direktive 2001/83/EC nosilac dozvole za proizvodnju obezbjeđuje da su pomoćne supstance odgovarajuće za upotrebu u lijekovima utvrđivanjem odgovarajuće dobre proizvođačke prakse. Odgovarajuća GMP za pomoćne supstance u lijekovima za humanu upotrebu utvrđuje se na bazi formalizovane procjene rizika u skladu s ovim smjernicama. Procjena rizika uzima u obzir zahtjeve u okviru drugih odgovarajućih sistema kvaliteta, kao i izvor i namjeravanu upotrebu pomoćnih supstanci i prethodne slučajeve nedostataka u pogledu kvaliteta. Nosilac dozvole za proizvodnju obezbjeđuje primjenu odgovarajuće utvrđene GMP. Nosilac dozvole za proizvodnju dokumentuje preduzete mjere.

Procjena rizika pomoćne supstance/postupak upravljanja rizikom su dio farmaceutskog sistema kvaliteta nosioca dozvole za proizvodnju.

Nosioci dozvole za proizvodnju čine dostupnom na mjestu proizvodnje dokumentaciju o procjeni rizika/upravljanju rizikom za odgovarajuću GMP za pomoćne supstance za potrebe pregleda od GMP inspektora.

Posvećuje se pažnja razmjeni relevantnih informacija iz procjene rizika sa proizvođačem pomoćne supstance da bi se omogućilo kontinuirano unapređanje.

POGLAVLJE 1. – PODRUČJE PRIMJENE

1.1. Ove smjernice se primjenjuju na procjenu rizika za utvrđivanje odgovarajuće GMP za pomoćne supstance za lijekove za humanu upotrebu. U skladu s članom 1 stav 3.b Direktive 2001/83/EC pomoćna supstanca je svaki sastojak lijeka osim aktivne supstance i materijala za pakovanje.

1.2. Ove smjernice se ne primjenjuju na supstance koje se dodaju radi stabilizacije aktivnih supstanci koje ne mogu postojati samostalno.

¹ Direktiva 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6 novembra 2001 o Zakoniku zajednice za lijekove za humanu upotrebu (*SL L 311, 28.11.2001, str. 67*)

POGLAVLJE 2. – UTVRĐIVANJE ODGOVARAJUĆE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE NA OSNOVU VRSTE I UPOTREBE POMOĆNE SUPSTANCE

2.1. U EudraLex, Dio 4, Smjernice Dobre proizvođačke prakse, Ljekovi za humanu i veterinarsku medicinu, u dijelu III: Dokumenti povezani sa GMP, smjernica Q9 ICH o Upravljanju rizikom kvaliteta (ICH Q9), mogu se naći načela i primjeri alata za upravljanje rizicima kvaliteta koji se mogu primijeniti na različite aspekte farmaceutskog kvaliteta, uključujući pomoćne supstance.

2.2. Ta načela upravljanja rizicima kvaliteta je potrebno koristiti za procjenu rizika u pogledu kvalitete, bezbjednosti i funkcije svih pomoćnih supstanci i za klasifikaciju pomoćne supstance u pitanju, npr. kao niskog rizika, srednjeg rizika ili visokog rizika. U tu svrhu se koriste alati za upravljanje rizikom kvaliteta kao oni navedeni u EudraLex, Dio 4, Dio III, ICH Q9 (npr. analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke – *hazard analysis and critical control points, HACCP*).

2.3. Za svaku upotrijebljenu pomoćnu supstancu svakog proizvođača nosilac dozvole za proizvodnju utvrđuje rizike u pogledu kvaliteta, bezbjednosti i funkcije svake pomoćne supstance od njenog izvora – bilo životinjskog, mineralnog, biljnog, sintetičkog itd. – do njenog uključenja u formi gotovog farmaceutskog oblika. Oblasti koje se razmatraju, ali na njih se ne ograničava, su:

- i. transmisivna spongiformna encefalopatija;
- ii. mogućnost virusne kontaminacije;
- iii. mogućnost mikrobiološke kontaminacije ili kontaminacije endotoksinima/pirogenima;
- iv. generalno, mogućnost bilo koje nečistoće koja potiče iz sirovina, npr. aflatoksini ili pesticidi ili koja nastaje kao dio postupka i prenose se, npr. ostaci rastvarača i katalizatori;
- v. obezbjeđenje sterilnosti pomoćnih supstanci za koje je navedeno da su sterilne;
- vi. mogućnost za bilo koje druge nečistoće prenesene iz drugih postupaka, u odsustvu namjenske opreme i/ili prostora;
- vii. kontrola životne sredine i uslova skladištenja/transporta uključujući upravljanje hladnim lancem, ako je odgovarajuće;
- viii. složenost lanca snabdijevanja;
- ix. stabilnost pomoćne supstance;
- x. dokazi o integritetu pakovanja.

2.4. Dodatno, u odnosu na upotrebu i funkciju svake pomoćne supstance, nosilac dozvole za proizvodnju uzima u obzir sljedeće:

- i. farmaceutski oblik i upotrebu lijeka koji sadrži pomoćnu supstancu;
- ii. ulogu pomoćne supstance u formulaciji, npr. lubrikant u tableti ili konzervans u tečnim oblicima itd;
- iii. udio pomoćne supstance u sastavu lijeka;

- iv. dnevni unos pomoćne supstance od strane pacijenta;
- v. sve poznate defekte kvaliteta pomoćne supstance/falsifikovane supstance, globalno i na lokalnom nivou kompanije;
- vi. da li je pomoćna supstanca kompozit;
- vii. poznati ili mogući uticaj na kritične attribute kvaliteta lijeka;
- viii. drugi faktori identifikovani ili prepoznati kao relevantni za osiguranje bezbjednosti pacijenata.

2.5. Nakon što se profil rizika pomoćne supstance utvrdi i dokumentuje, nosilac dozvole za proizvodnju utvrđuje i dokumentuje elemente EudraLex, Dio 4 za koje smatra da su potrebni za kontrolu i održavanje kvaliteta pomoćne supstance, npr. Aneks 1 ili/i Aneks 2; Dio II: Osnovni zahtjevi za proizvodnju aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijal.

2.6. Ti elementi variraju zavisno od o izvora, lancu snabdijevanja i upotrebe pomoćne supstance, ali nosilac dozvole za proizvodnju trebao da razmotri bar sljedeće elemente GMP visokog nivoa:

- i. uspostavljanje i implementacija efektivnog farmaceutskog sistema kvaliteta;
- ii. dovoljno stručnog osoblja i adekvatnim kvalifikacijama;
- iii. definisane opise poslova za rukovodeće i nadzorno osoblje odgovorno za aktivnosti proizvodnje i kvaliteta;
- iv. programe osposobljavanja za cjelokupno osoblje uključeno u aktivnosti proizvodnje i kvaliteta;
- v. programe osposobljavanja povezane sa zdravljem, higijenom i odjećom za koje je utvrđeno da su potrebni za planirane poslove;
- vi. raspoloživost i održavanje prostora i opreme odgovarajućih za planirane operativne aktivnosti;
- vii. sistem(i) dokumentovanja kojima su obuhvaćeni svi postupci i specifikacije za različite operativne aktivnosti proizvodnje i kvaliteta;
- viii. sisteme za kodiranje i utvrđivanje polaznih materijala, međuproizvoda i pomoćnih supstanci da bi se omogućila potpuna sljedljivost;
- ix. program za kvalifikaciju dobavljača;
- x. sistem za kontrolu kvaliteta pomoćne supstance i odgovorno lice za puštanje serija, nezavisno od proizvodnje;
- xi. čuvanje dokumentacije o ulaznim materijalima i pomoćnim supstancama i čuvanje uzoraka pomoćnih supstanci tokom perioda zahtijevanog od EudraLexa, Dio 4, Dio II;
- xii. sisteme kojima se osigurava da svaka ugovorena aktivnost bude predmet pisanog ugovora;
- xiii. održavanje efektivnog sistema za preispitivanje žalbi i povlačenje pomoćnih supstanci;
- xiv. sistem za upravljanje promjenama i odstupanjima;
- xv. program za samonspekcije;
- xvi. kontrolu životne sredine i uslova skladištenja.

POGLAVLJE 3 – UTVRĐIVANJE PROFILA RIZIKA PROIZVOĐAČA POMOĆNE SUPSTANCE

3.1. Nakon utvrđivanja odgovarajuće GMP sprovodi se analiza raskoraka zahtijevane GMP i aktivnosti i sposobnosti proizvođača pomoćne supstance.

3.2. Podaci/dokazi koji podržavaju analizu raskoraka dobijaju se provjerom ili na bazi informacija dobijenih od proizvođača pomoćne supstance.

3.3. Uzimaju se u obzir sertifikati o sistemima kvaliteta i/ili GMP proizvođača pomoćne supstance i standardi u odnosu na koje su izdati, jer ta sertifikacija može da ispunjava zahtjeve.

3.4. Svi raskoraci koji se identifikuju između zahtijevanog GMP i aktivnosti i sposobnosti proizvođača pomoćne supstance se dokumentuju. Dalje, nosilac dozvole za proizvodnju sprovodi dodatnu procjenu rizika da utvrdi profil rizika proizvođača pomoćne supstance, npr. niskog rizika, srednjeg rizika ili visokog rizika U tu svrhu je potrebno koristiti EudraLex, Dio 4, Dio III, smjernicom ICH Q9. Za to se koriste alati za upravljanje rizikom kvaliteta kao što su navedeni – HACCP itd.

3.5. Nosilac dozvole za proizvodnju treba da raspolaže nizom strategija od prihvatanja kroz kontrolu do neprihvatanja za različite profile rizika i na bazi njih uspostavlja strategiju kontrole, npr. provjeru, pretraživanje dokumenata i testiranje.

POGLAVLJE 4 – POTVRDA PRIMJENE ODGOVARAJUĆE GMP

4.1. Nakon utvrđivanja odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćnu supstancu i profila rizičnosti proizvođača pomoćne supstance, potrebno je provesti tekuću analizu rizika na temelju mehanizama kao što su:

- i. broj defekata povezanih sa primljenim serijama pomoćne supstance;
- ii. vrsta/ozbiljnost tih defekata;
- iii. praćenje i trend kvaliteta pomoćne supstance;
- iv. gubitak sertifikata relevantnog sistema kvaliteta i/ili GMP od proizvođača pomoćne supstance;
- v. posmatranje trendova atributa kvaliteta lijeka; to zavisi od prirode i namjene pomoćne supstance;
- vi. uočene organizacione, proceduralne ili tehničke/procesne promjene kod proizvođača pomoćne supstance;
- vii. provjera/ponovna provjera proizvođača pomoćne supstance;
- viii. upitnici.

Na osnovu rezultata analize rizika, pregleda se i revidira uspostavljena strategija kontrole.