

Suunised,**19. märts 2015,****vormikohase riskihindamise kohta inimtervishoius kasutatavate ravimite abiainetes asjakohase hea tootmistava kindlaksmääramiseks****(EMPs kohaldatav tekst)****(2015/C 95/02)****Sissejuhatus**

Käesolevad suunised põhinevad direktiivi 2001/83/EÜ⁽¹⁾ artikli 47 viiendal lõigul.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 46 punkti f teise alalõigu kohaselt peab tootmisloa omanik tagama, et abiained sobivad ravimite kasutamiseks, määrates kindlaks, missugune on asjakohane hea tootmistava. Inimtervishoius kasutatavate ravimite abiainetes asjakohane hea tootmistava määratakse kindlaks vormikohase riskihindamise alusel vastavalt käesolevatele suunistele. Riskihindamisel võetakse arvesse teiste asjakohaste kvaliteedisüsteemide nõudeid, samuti abiainetes päritolu ja nende kavandavat kasutusala ning varasemaid kvaliteedivigu. Tootmisloa omanik peab tagama, et kindlaks tehtud asjakohast head tootmistava rakendatakse. Tootmisloa omanik peab dokumenteerima võetud meetmed.

Abiaine riskihindamise/riskijuhtimise kord tuleks kaasata tootmisloa omaniku ravimite kvaliteedisüsteemi.

Tootmisloa omanikud hoiavad abiainetes asjakohase hea tootmistava riskihindamise/riskijuhtimise dokumendid kohapeal kättesaadavad hea tootmistava inspektoritele läbivaatamiseks. Pideva täiustamise hõlbustamiseks tuleks kaaluda riskihindamisel saadud asjakohase teabe jagamist abiainetes tootjaga.

Käesolevates suunistes sätestatud riskihindamine tuleb teha inimtervishoius kasutatavate müügilooaga ravimite abiainetes kohta enne 21. märtsi 2016.

1. PEATÜKK. KOHALDAMISALA

- 1.1. Käesolevaid suuniseid kohaldatakse riskihindamisel, et määrata kindlaks inimtervishoius kasutatavate ravimite abiainetes asjakohane hea tootmistava. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõike 3b kohaselt on abiaine ravimi koostisosa, mis ei ole toimeaine ega pakendmaterjal.
- 1.2. Käesolevad suunised ei hõlma aineid, mis lisatakse selliste toimeainete stabiliseerimiseks, mis ei saa iseseisvalt eksisteerida.

2. PEATÜKK. ASJAKOHASE HEA TOOTMISTAVA MÄÄRAMINE ABIINE TÜÜBI JA KASUTUSALA ALUSEL

- 2.1. EudraLexi 4. numbris – Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III GMP related documents, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9) („Hea tootmistava suunised, inimtervishoius kasutatavad ravimid ja veterinaarravimid”, III osa: „Hea tootmistavaga seotud dokumendid, rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunised Q9 kvaliteediriski juhtimise kohta (ICH Q9)”) – on esitatud ravimite kvaliteedi eri aspektide, sealhulgas abiainetes suhtes kohaldatavate kvaliteediriski juhtimise vahendite põhimõtted ja näited.
- 2.2. Neid kvaliteediriski juhtimise põhimõtteid tuleb kasutada, et hinnata riski iga abiaine kvaliteedile, ohutusele ja funktsioonile ning klassifitseerida konkreetne abiaine kas väikese, keskmise või suure riskiga abiaineks. Sel eesmärgil tuleks kasutada selliseid kvaliteediriski juhtimise vahendeid, nagu on loetletud EudraLexi 4. numbri III osas ICH Q9 suunistes (nt ohuanalüüs ja kriitilised kontrollpunktid (HACCP)).
- 2.3. Tootmisloa omanik peab iga abiaine tootja puhul tegema kindlaks iga abiaine kvaliteedi, ohutuse ja funktsiooniga seotud riskid alates selle abiaine allikast – olgu see loomne, mineraalne, taimne, sünteetiline vm – kuni selle lisamiseni valmis ravimvormi. Kaaluda tuleks muu hulgas järgmisi valdkondi:

i. transmissiivne spongiformne entsefalopaatia;

ii. viirusega saastumise võimalikkus;

⁽¹⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2001/83/EÜ, 6. november 2001, inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67).

- iii. mikrobioloogilise või endotoksilise/pürogeense saastumise võimalikkus;
- iv. üldiselt toorainetest pärinevate lisandite võimalikkus, nt aflatoksiinid või pestitsiidid, või selliste lisandite võimalikkus, mis on tekkinud protsessi käigus ja on üle kandunud, nt lahustite ja katalüsaatorite jäägid;
- v. steriilseks deklareeritud abiainete steriilsuse tagamine;
- vi. muudest protsessidest üle kandunud lisandite võimalikkus, kui puuduvad selleks otstarbeks eraldatud seadmed ja/või rajatised;
- vii. keskkonnakontroll ning transpordi ja ladustamise tingimused, sealhulgas, kui see on asjakohane, külmahela haldamine;
- viii. tarneahela keerukus;
- ix. abiaine stabiilsus;
- x. pakendi terviklikkuse tõendid.

2.4. Lisaks peab tootmisloa omanik seoses iga abiaine kasutusala ja funktsiooniga võtma arvesse järgmist:

- i. abiainet sisaldava ravimi ravimvorm ja kasutusala;
- ii. abiaine funktsioon ravimis, nt lubrikant tablettis või säilitusaine vedelas ravimvormis jne;
- iii. abiaine suhteline osa ravimi koostises;
- iv. patsiendi päevane annus abiaine puhul;
- v. abiainega seotud teadaolevad kvaliteedidefektid/võltsingud, nii ülemaailmsel kui ka kohaliku ettevõtte tasandil;
- vi. kas abiaine koosneb mitmest komponendist;
- vii. teadaolev või võimalik mõju ravimi kriitilistele kvaliteediparameetritele;
- viii. muud kindlakstehtud või teadaolevad tegurid, mis on olulised patsiendi ohutuse tagamisel.

2.5. Pärast abiaine riskiprofiili kindlaksmääramist ja dokumenteerimist peab tootmisloa omanik kindlaks määrama ja dokumenteerima need EudraLexi 4. numbri elemendid, mida on tema arvates vaja abiaine kvaliteedi kontrollimiseks ja hoidmiseks, nt I osa: Basic Requirements for Medicinal Products („Põhinõuded ravimite kohta”) 1. lisa ja/või 2. lisa; II osa: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials („Põhinõuded lähtematerjalidena kasutatavate toimeainete kohta”).

2.6. Need elemendid varieeruvad sõltuvalt allikast, tarneahelast ja edaspidisest abiaine kasutamisest, kuid tootmisloa omanik peaks silmas pidama vähemalt järgmisi olulisemaid hea tootmistava elemente:

- i. tõhusa ravimite kvaliteedisüsteemi rajamine ja rakendamine;
- ii. piisavalt asjatundlikke ja asjakohase kvalifikatsiooniga töötajaid;
- iii. üksikasjalikud ametijuhendid tootmise ja kvaliteediga tegelevatele juhtivtöötajatele ja järelevaatajatele;
- iv. koolitusprogrammid kõigile tootmise ja kvaliteediga tegelevatele töötajatele;
- v. tervishoiu, hügieeni ja riietusega seotud koolitusprogrammid, mida peetakse vajalikuks kavandatud toimingute puhul;
- vi. kavandatud toimingute jaoks sobivate ruumide ja seadmete soetamine ja hooldus;

- vii. dokumenteerimise süsteem(id), mis hõlmab (hõlmavad) eri tootmis- ja kvaliteeditoimingute kõiki protsesse ja spetsifikatsioone;
- viii. lähtematerjalide, vahetoodete ja abiainete identifitseerimis- ja kodeerimissüsteemid täieliku jälgitavuse tagamiseks;
- ix. tarnijate kvalifitseerimisprogrammid;
- x. abiaine kvaliteedikontrolli süsteem ja tootmisest sõltumatu isik, kes vastutab partiide vabastamise eest;
- xi. tõendusdokumentide säilitamine sissetulevate materjalide ja abiainete kohta ning abiainete proovide säilitamine EudraLexi 4. numbri II osas nõutud ajavahemikul;
- xii. süsteemid, millega tagatakse, et kõigi allhanketehingute puhul on sõlmitud kirjalik leping;
- xiii. tõhus süsteem kaebuste läbivaatamiseks ja abiainete tagasikutsumiseks;
- xiv. muudatuste haldamise ja kõrvalekallete haldamise süsteem;
- xv. sisekontrolli programm;
- xvi. keskkonna kontroll ja ladustamise tingimused.

3. PEATÜKK. ABIANE TOOTJA RISKIPROFIILI MÄÄRAMINE

- 3.1. Pärast asjakohase hea tootmistava määramist tuleks analüüsida puudujääke nõutava hea tootmistava ning abiainete tootja toimingute ja suutlikkuse vahel.
- 3.2. Puudujääkide analüüsi toetavad andmed/tõendid saadakse auditi teel või abiaine tootjalt saadud teabe kaudu.
- 3.3. Arvesse tuleb võtta abiainete tootja kvaliteedisüsteemide ja/või hea tootmistava sertifikaate ning standardeid, mille kohta need sertifikaadid on väljastatud, sest sertifitseerimine võib näidata, et nõuded on täidetud.
- 3.4. Kõik puudujäägid, mis tehti kindlaks nõutava hea tootmistava võrdlemisel abiainete tootja toimingute ja suutlikkusega, tuleb dokumenteerida. Lisaks peab tootmisloa omanik tegema täiendava riskihindamise konkreetse abiaine tootja riskiprofiili määramiseks, nt väikese, keskmise või suure riskiga abiaine tootja. Sel eesmärgil tuleks kasutada EudraLexi 4. numbri III osas olevaid ICH Q9 suuniseid. Kasutada tuleks kvaliteediriski juhtimise vahendeid, nagu need, mis on loetletud HACCPs.
- 3.5. Tootmisloa omanikul peaks erinevate riskiprofiilide jaoks olema mitmesuguseid strateegiaid, alates kontrolli alusel vastuvõtmisest kuni tagasilükkamiseni, ning nende alusel tuleks kehtestada kontrollistrateegia, nt audit, dokumentide nõudmine ning testimine.

4. PEATÜKK. ASJAKOHASE HEA TOOTMISTAVA RAKENDAMISE KINNITAMINE

- 4.1. Pärast abiaine asjakohase hea tootmistava ja abiaine tootja riskiprofiili määramist tuleb teha pidevat riskiülevaatust muu hulgas järgmiste mehhanismide kaudu:
 - i. defektide arv saadud abiainete partiide kohta;
 - ii. selliste defektide tüüp/raskusaste;
 - iii. abiaine kvaliteedi jälgimine ja suundumuste analüüs;
 - iv. abiaine tootja asjakohase kvaliteedisüsteemi ja/või hea tootmistava sertifikaadist ilma jäämine;
 - v. ravimi kvaliteediomaduste suundumuste jälgimine; see sõltub abiaine laadist ja rollist;
 - vi. täheldatud organisatsioonilised, menetluslikud või tehnilised/protsessi muudatused abiaine tootja juures;

vii. abiaine tootja audit/kordusaudit;

viii. küsimustikud.

Riskiülevaatus tulemusel tuleks kehtestatud kontrollistrateegia läbi vaadata ja vajaduse korral seda muuta.
