

Linee guida**del 19 marzo 2015****sulla valutazione formale del rischio per accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano****(Testo rilevante ai fini del SEE)****(2015/C 95/02)****Introduzione**

Le presenti linee guida si basano sull'articolo 47, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE⁽¹⁾.

A norma dell'articolo 46, lettera f), paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione deve garantire che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione («good manufacturing practices», GMP) appropriate. Tali buone prassi di fabbricazione per gli eccipienti dei medicinali per uso umano sono accertate sulla base di una valutazione formale del rischio in conformità delle presenti linee guida. La valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di pregressi casi di difetti di qualità. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione garantisce che le GMP appropriate accertate siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione documenta le misure adottate.

La valutazione del rischio/gestione del rischio relativa agli eccipienti deve essere incorporata nel sistema di qualità farmaceutica del titolare dell'autorizzazione di fabbricazione.

I titolari dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbero conservare la documentazione di valutazione/gestione del rischio relativa alle GMP appropriate per gli eccipienti e tenerla a disposizione in loco in caso di ispezione delle buone prassi di fabbricazione. Deve essere valutata l'opportunità di condividere le informazioni rilevanti sulla valutazione del rischio con il fabbricante dell'eccipiente ai fini del miglioramento continuo.

Ai sensi delle presenti linee guida dovrebbe essere effettuata una valutazione del rischio per gli eccipienti dei medicinali autorizzati per uso umano entro il 21 marzo 2016.

CAPO 1 — CAMPO DI APPLICAZIONE

- 1.1. Le presenti linee guida si applicano alla valutazione del rischio sulla cui base sono accertate le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano. Ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 3 *ter*, della direttiva 2001/83/CE, per eccipiente si intende qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva e dal materiale di imballaggio.
- 1.2. Le presenti linee guida non riguardano le sostanze aggiunte per stabilizzare le sostanze attive che non possono esistere da sole.

CAPO 2 — DETERMINAZIONE DELLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE APPROPRIATE IN BASE AL TIPO E ALL'USO DI UN ECCIPIENTE

- 2.1. Nel documento EudraLex, volume 4 — Linee guida per le buone prassi di fabbricazione per i medicinali ad uso umano e veterinario, parte III: Documenti relativi alle GMP, linea guida Q9 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione («International Conference on Harmonisation», ICH) relativa alla gestione del rischio per la qualità (ICH Q9) è possibile reperire principi ed esempi di strumenti per la gestione del rischio per la qualità applicabili a diversi aspetti della qualità farmaceutica, compresi gli eccipienti.
- 2.2. Tali principi di gestione del rischio per la qualità dovrebbero essere utilizzati per valutare i rischi connessi alla qualità, alla sicurezza e alla funzione di ciascun eccipiente e per classificare l'eccipiente stesso, ad esempio come a basso, medio o alto rischio. A tale scopo andrebbero utilizzati strumenti di gestione del rischio per la qualità quali quelli elencati in EudraLex, volume 4, parte III, ICH Q9 (ad esempio l'analisi dei pericoli e punti critici di controllo - HACCP).
- 2.3. Per ciascun eccipiente di ciascun fabbricante utilizzato, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe individuare i rischi connessi alla qualità, alla sicurezza e alla funzione di ciascun eccipiente dalla fonte - sia essa animale, minerale, vegetale, sintetica ecc. - fino alla sua incorporazione nella formulazione farmaceutica finale. I settori da prendere in considerazione dovrebbero includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo:
 - i. l'encefalopatia spongiforme trasmissibile;
 - ii. il potenziale di contaminazione virale;

⁽¹⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

- iii. il potenziale di contaminazione microbiologica o di contaminazione endotossinica/pirogenica;
 - iv. in generale, la presenza potenziale di eventuali impurità provenienti dalle materie prime, ad esempio aflatosine o pesticidi, oppure prodotte come parte del processo e non eliminate, ad esempio catalizzatori e solventi residui;
 - v. la garanzia della sterilità degli eccipienti dichiarati sterili;
 - vi. la presenza potenziale di eventuali impurità provenienti da altri processi, in assenza di impianti e/o apparecchiature dedicati;
 - vii. il controllo ambientale e le condizioni di conservazione/trasporto, compresa, se del caso, la gestione della catena del freddo;
 - viii. la complessità della catena di approvvigionamento;
 - ix. la stabilità dell'eccipiente;
 - x. le prove dell'integrità degli imballaggi.
- 2.4. Per quanto riguarda l'uso e la funzione di ciascun eccipiente il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe altresì considerare:
- i. la forma farmaceutica e l'uso del medicinale contenente l'eccipiente;
 - ii. la funzione dell'eccipiente nella formulazione, ad esempio lubrificante in un prodotto sotto forma di compressa, conservante in una formulazione liquida ecc.;
 - iii. la proporzione dell'eccipiente nella composizione del medicinale;
 - iv. la dose giornaliera di assunzione dell'eccipiente da parte del paziente;
 - v. eventuali difetti di qualità noti/adulterazioni fraudolente connessi all'eccipiente sia a livello globale sia a livello di azienda locale;
 - vi. se l'eccipiente è un composto;
 - vii. l'impatto noto o potenziale sugli attributi qualitativi essenziali del medicinale;
 - viii. altri fattori individuati o noti per la loro pertinenza nel garantire la sicurezza dei pazienti.
- 2.5. Dopo aver stabilito e documentato il profilo di rischio dell'eccipiente, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe definire e documentare gli elementi di cui all'EudraLex, volume 4, che ritiene necessario attuare per controllare e conservare la qualità dell'eccipiente, ad esempio l'allegato 1 e/o l'allegato 2; parte II: Requisiti di base per le sostanze attive utilizzate come materie prime.
- 2.6. Sebbene questi elementi possano variare a seconda della fonte, della catena di approvvigionamento e dell'uso successivo dell'eccipiente, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe prendere in considerazione come minimo i seguenti elementi relativi a GMP di alto livello:
- i. l'elaborazione e l'attuazione di un efficace sistema di qualità farmaceutica;
 - ii. sufficiente personale competente e adeguatamente qualificato;
 - iii. la chiarezza delle descrizioni delle mansioni per il personale direttivo e di controllo responsabile delle attività di fabbricazione e di qualità;
 - iv. programmi di formazione per tutto il personale coinvolto nelle attività di fabbricazione e di qualità;
 - v. programmi di formazione connessi alla salute, all'igiene e all'abbigliamento se identificati come necessari per le operazioni da svolgere;
 - vi. la messa a disposizione e la manutenzione di locali ed attrezzature idonei alle operazioni da svolgere;

- vii. uno o più sistemi di documentazione di tutti i processi e le specifiche connessi alle diverse operazioni di fabbricazione e di qualità;
- viii. sistemi di codifica e identificazione delle materie prime, dei prodotti intermedi e degli eccipienti per consentirne la piena tracciabilità;
- ix. un programma di qualificazione dei fornitori;
- x. un sistema di controllo della qualità dell'eccipiente e la responsabilità del rilascio dei lotti affidata a una persona non coinvolta nella produzione;
- xi. la conservazione della documentazione per i materiali in ingresso e per gli eccipienti e conservazione di campioni di eccipienti per i periodi prescritti nel documento EudraLex, volume 4, parte II;
- xii. sistemi per garantire che qualsiasi attività in subappalto faccia capo a un contratto scritto;
- xiii. il mantenimento di un sistema efficace di revisione dei reclami che consenta l'eventuale ritiro degli eccipienti;
- xiv. un sistema di gestione del cambiamento e della deviazione;
- xv. un programma di autoispezione;
- xvi. il controllo ambientale e le condizioni di conservazione.

CAPO 3 — DETERMINAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO DEL FABBRICANTE DELL'ECCIPIENTE

- 3.1. Dopo aver determinato le buone prassi di fabbricazione appropriate è opportuno sottoporre le attività e le capacità del fabbricante dell'eccipiente a un'analisi delle lacune rispetto alle buone prassi di fabbricazione prescritte.
- 3.2. I dati e le prove a sostegno di tale analisi delle lacune andrebbero ottenuti mediante audit o da informazioni ricevute dal fabbricante dell'eccipiente.
- 3.3. Le certificazioni dei sistemi di qualità e/o delle GMP di cui dispone il fabbricante dell'eccipiente, nonché le norme a fronte delle quali sono state concesse, vanno tenute in considerazione in quanto potrebbero soddisfare i requisiti.
- 3.4. Eventuali lacune riscontrate tra le buone prassi di fabbricazione prescritte e le attività e le capacità del fabbricante dell'eccipiente dovrebbero essere documentate. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe inoltre svolgere un'ulteriore valutazione dei rischi per determinare il profilo di rischio (ad esempio rischio basso, medio, alto) di tale fabbricante dell'eccipiente. A tal fine occorrerebbe basarsi su EudraLex, volume 4, parte III, ICH Q9. Ai fini della gestione del rischio per la qualità andrebbero utilizzati strumenti tra quelli ivi indicati (HACCP ecc.).
- 3.5. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dovrebbe predisporre una serie di strategie, che spaziano dall'accettazione con monitoraggio alla non accettazione, da applicare in base ai diversi profili di rischio e, sulla base di tali strategie, andrebbe istituita una strategia di monitoraggio che preveda, ad esempio, l'audit, il recupero dei documenti e lo svolgimento di prove analitiche.

CAPO 4 — CONFERMA DELL'APPLICAZIONE DELLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE APPROPRIATE

- 4.1. Dopo aver definito le GMP appropriate per l'eccipiente, nonché il profilo di rischio del fabbricante dello stesso, andrebbe eseguita un'analisi del rischio continuativa basata su meccanismi quali:
 - i. il numero di difetti collegati ai lotti di eccipiente ricevuti;
 - ii. il tipo/la gravità di tali difetti;
 - iii. il monitoraggio e l'analisi delle tendenze della qualità dell'eccipiente;
 - iv. la perdita di certificazione rilevante dei sistemi di qualità e/o delle GMP da parte del fabbricante dell'eccipiente;
 - v. l'osservazione delle tendenze in materia di attributi qualitativi dei medicinali: questo dipenderà dalla natura e dalla funzione dell'eccipiente;
 - vi. la constatazione di cambiamenti organizzativi, procedurali o tecnico-operativi presso il fabbricante dell'eccipiente;

vii. audit iniziale e audit periodici del fabbricante dell'eccipiente;

viii. questionari.

Sulla base dei risultati di tale analisi del rischio, la strategia di monitoraggio stabilita dovrebbe essere riesaminata e, se del caso, riveduta.
