

Smernice**z dne 19. marca 2015****o formalizirani oceni tveganja za določanje ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini****(Besedilo velja za EGP)****(2015/C 95/02)****Uvod**

Te smernice temeljijo na petem odstavku člena 47 Direktive 2001/83/ES ⁽¹⁾.

V skladu z drugim odstavkom člena 46(f) Direktive 2001/83/ES mora imetnik dovoljenja za proizvodnjo zagotoviti, da so pomožne snovi primerne za uporabo v zdravilih, in sicer z določitvijo, kaj je ustrezna dobra proizvodna praksa. Ustrezna dobra proizvodna praksa za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini se določi na podlagi formalizirane ocene tveganja v skladu s temi smernicami. Ocena tveganja upošteva zahteve drugih ustreznih sistemov kakovosti kakor tudi vir in predvideno uporabo pomožnih snovi ter predhodne primere napak v kakovosti. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo zagotovi, da se uporablja ustrezna dobra proizvodna praksa, ki je določena. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo dokumentira sprejete ukrepe.

Postopek ocene/upravljanja tveganja pomožne snovi bi bilo treba vključiti v sistem farmacevtske kakovosti imetnika dovoljenja za proizvodnjo.

Imetniki dovoljenja za proizvodnjo bi morali imeti dokumentacijo ocene/upravljanja tveganja za ustrezno dobro proizvodno prakso za pomožne snovi na voljo na kraju samem, da jih lahko pregledajo inšpektorji za dobro proizvodno prakso. Pozornost bi bilo treba nameniti izmenjavi ustreznih informacij iz ocene tveganja s proizvajalcem pomožne snovi, da se omogočijo stalne izboljšave.

Oceno tveganja, kot je določena v teh smernicah, bi bilo treba izvesti za pomožne snovi v odobrenih zdravilih za uporabo v humani medicini do 21. marca 2016.

POGLAVJE 1 – PODROČJE UPORABE

1.1 Te smernice se uporabljajo za oceno tveganja za določitev ustrezne dobre proizvodne prakse za pomožne snovi v zdravilih za uporabo v humani medicini. V skladu s členom 1(3b) Direktive 2001/83/ES je pomožna snov vsaka sestavina zdravila, ki ni zdravilna učinkovina ali ovojnina.

1.2 Te smernice ne zajemajo snovi, ki se dodajajo za stabilizacijo aktivne snovi, ki ne more obstajati samostojno.

POGLAVJE 2 – DOLOČITEV USTREZNE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE NA PODLAGI VRSTE IN UPORABE POMOŽNE SNOVI

2.1 V zvezku 4 zbirke EudraLex z naslovom Smernice za dobro proizvodno prakso zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini so v delu III na voljo: dokumenti v zvezi z dobro proizvodno prakso, smernica Mednarodne konference o usklajevanju (ICH) Q9 o kakovosti obvladovanja tveganja (ICH Q9), načela in primeri orodij za upravljanje tveganja na področju kakovosti, ki se lahko uporabijo za različne vidike farmacevtske kakovosti, vključno s pomožnimi snovmi.

2.2 Ta kakovostna načela upravljanja tveganja bi bilo treba uporabiti za oceno tveganja glede kakovosti, varnosti in funkcije vsake pomožne snovi ter za razvrstitev zadevne pomožne snovi, npr. z nizkim tveganjem, srednjim tveganjem ali velikim tveganjem. Pri tem bi bilo treba uporabiti orodja za kakovostno upravljanje tveganja, opisana v delu III zvezka 4 zbirke EudraLex – ICH Q9 (npr. analiza tveganj in kritičnih nadzornih točk – HACCP).

2.3 Imetnik dovoljenja za proizvodnjo bi moral pri vsaki uporabljeni pomožni snovi od vsakega proizvajalca opredeliti tveganja glede kakovosti, varnosti in funkcije vsake pomožne snovi vse od vira – bodisi živalskega, rastlinskega, mineralnega ali sintetičnega itd. – do njegove vključitve v končno obliko farmacevtskega odmerka. Področja, o katerih bi veljalo razmisliti, vključujejo, vendar niso omejena na:

(i) transmisivno spongiformno encefalopatijo;

(ii) potencial za virusno kontaminacijo;

⁽¹⁾ Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

- (iii) potencial za mikrobiološko ali endotoksinsko/pirogensko kontaminacijo;
- (iv) potencial, na splošno, za vse nečistoče iz surovin, npr. aflatoksine ali pesticide, ali zaradi postopka in prenosa, npr. ostanki topil in katalizatorjev;
- (v) zagotavljanje sterilnosti za pomožne snovi, ki naj bi bile sterilne;
- (vi) potencial za vse nečistoče, ki se prenesejo iz drugih postopkov zaradi odsotnosti namenske opreme in/ali prostorov;
- (vii) pogoji nadzora okolja in shranjevanja/prevoza, vključno z upravljanjem hladilne verige, če je primerno;
- (viii) zapletenost dobavne verige;
- (ix) stabilnost pomožne snovi;
- (x) dokaze o celovitosti ovojnin.

2.4 Poleg tega bi moral imetnik dovoljenja za proizvodnjo pri uporabi in delovanju vsake pomožne snovi upoštevati:

- (i) farmacevtsko obliko in uporabo zdravila, ki vsebuje pomožno snov;
- (ii) delovanje pomožne snovi v formulaciji, npr. maziva v tabletah ali konzervansa v tekoči formulaciji itd.;
- (iii) delež pomožne snovi v sestavi zdravila;
- (iv) dnevni vnos pomožne snovi za pacienta;
- (v) vse znane napake v kakovosti/goljufive ponaredke tako globalno kot na ravni podjetja, ki se nanašajo na pomožno snov;
- (vi) ali je pomožna snov zmes;
- (vii) znane ali možne učinke na pomembne kakovostne lastnosti zdravila;
- (viii) druge dejavnike, ki so opredeljeni ali za katere je znano, da so pomembni za zagotavljanje varnosti pacientov.

2.5 Po določitvi in evidentiranju profila tveganja pomožne snovi bi moral imetnik dovoljenja za proizvodnjo določiti in evidentirati elemente iz zvezka 4 zbirke EudraLex, za katere meni, da bi jih bilo treba vzpostaviti za nadzor in ohranjanje kakovosti pomožne snovi, npr. iz Priloge 1 in/ali Priloge 2; iz dela II: Osnovne zahteve za zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi.

2.6 Ti elementi se razlikujejo glede na vir, dobavno verigo in poznejšo uporabo pomožne snovi, vendar bi moral imetnik dovoljenja za promet upoštevati najmanj naslednje zelo pomembne elemente dobre proizvodne prakse:

- (i) vzpostavitev in izvajanje učinkovitega sistema farmacevtske kakovosti;
- (ii) zadosti izobraženega in ustrezno usposobljenega osebja;
- (iii) opredeljen opis delovnih nalog za vodstveno in nadzorno osebje, odgovorno za dejavnosti proizvodnje in kakovosti;
- (iv) programi usposabljanja za vso osebje, vključno v dejavnosti proizvodnje in kakovosti;
- (v) programi usposabljanja v zvezi z zdravjem, higieno in oblačili, ki so opredeljeni kot potrebni za predvidene dejavnosti;
- (vi) zagotavljanje in vzdrževanje prostorov in opreme, ki so primerni za predvidene dejavnosti;

- (vii) sisteme dokumentacije, ki zajemajo vse postopke in specifikacije za različne proizvodne dejavnosti in dejavnosti nadzora kakovosti;
- (viii) sisteme za šifriranje in določanje vhodnih snovi, vmesnih snovi in pomožnih snovi, da se omogoči popolna sledljivost;
- (ix) program kvalifikacije dobaviteljev;
- (x) sistem za nadzor kakovosti pomožne snovi in določitev odgovorne osebe, ki je neodvisna od proizvodnje do sprostitve serij;
- (xi) hramba evidenc za vhodne snovi, in pomožne snovi ter shranjevanje vzorcev pomožnih snovi za obdobja, ki jih zahteva del II zvezka 4 zbirke EudraLex;
- (xii) sisteme za zagotovitev, da je vsaka dejavnost, ki se odda pogodbenikom, predmet pisne pogodbe;
- (xiii) vzdrževanje učinkovitega sistema za pregled pritožb in odpoklic pomožnih snovi;
- (xiv) sprememba upravljanja in odstopanje sistema upravljanja;
- (xv) programi notranjega nadzora;
- (xvi) pogoji nadzora okolja in shranjevanja.

POGLAVJE 3 – DOLOČITEV PROFILA TVEGANJA PROIZVAJALCA POMOŽNIH SNOVI

- 3.1 Po določitvi ustrezne dobre proizvodne prakse bi bilo treba opraviti analizo pomanjkljivosti med dejavnostmi in zmožnostmi proizvajalca pomožne snovi v zvezi z zahtevano dobro proizvodno prakso.
- 3.2 Podatki/dokazi, ki podpirajo analizo pomanjkljivosti, bi morali biti zbrani na podlagi revizije ali informacij, prejetih od proizvajalca pomožne snovi.
- 3.3 Certifikate sistemov kakovosti in/ali dobre proizvodne prakse, ki jih ima proizvajalec pomožne snovi, in standarde, na podlagi katerih so bili ti certifikati izdani, bi bilo treba obravnavati, saj bi lahko taki certifikati izpolnjevali zahteve.
- 3.4 Vse pomanjkljivosti, ugotovljene med zahtevano dobro proizvodno prakso ter dejavnostmi in zmogljivostmi proizvajalca pomožne snovi, bi bilo treba evidentirati. Poleg tega bi moral imetnik dovoljenja za promet opraviti dodatno oceno tveganja za določitev profila tveganja proizvajalca navedene pomožne snovi, na primer nizko tveganje, srednje tveganje ali visoko tveganje. Pri tem bi bilo treba uporabiti ICH Q9, del III, zvezek 4 zbirke EudraLex. Hkrati bi bilo treba uporabiti orodja za upravljanje tveganja na področju kakovosti, kot so tista, navedena tam – npr. HACCP.
- 3.5 Imetnik dovoljenja za proizvodnjo bi moral imeti vrsto strategij, tj. od sprejemljivosti prek nadzora do nesprejemljivosti za različne profile tveganja, na podlagi teh strategij pa bi moral vzpostaviti strategijo nadzora; npr. revizijo, priklic dokumentov in testiranje.

POGLAVJE 4 – POTRDITEV UPORABE USTREZNE DOBRE PROIZVODNE PRAKSE

- 4.1 Ko bosta ustrezna dobra proizvodna praksa za pomožne snovi in profil tveganja proizvajalca pomožne snovi opredeljena, bi bilo treba opraviti tekoči pregled tveganja z mehanizmi, kot so:
 - (i) število napak v zvezi s prejetimi serijami pomožne snovi;
 - (ii) vrsta/resnost takih napak;
 - (iii) spremljanja in analiza kakovosti pomožne snovi;
 - (iv) izguba ustreznega sistema kakovosti in/ali certificiranja dobre proizvodne prakse s strani proizvajalca pomožne snovi;
 - (v) spremljanje trendov v lastnostih kakovosti zdravila; to bo odvisno od značilnosti in vloge pomožne snovi;
 - (vi) vzpostavljene organizacijske, proceduralne ali tehnične/postopkovne spremembe pri proizvajalcu pomožne snovi;

(vii) revizija/ponovna revizija proizvajalca pomožnih snovi;

(viii) vprašalniki.

Na podlagi rezultatov pregleda ocene bi bilo treba vzpostavljeno strategijo nadzora pregleda in jo po potrebi revidirati.
