

Pokyny**ze dne 19. března 2015****formalizovanému posouzení rizika pro zjištění náležité správné výrobní praxe u pomocných látek
humánních léčivých přípravků****(Text s významem pro EHP)****(2015/C 95/02)****Úvod**

Tyto pokyny jsou založeny na čl. 47 pátém pododstavci směrnice 2001/83/ES⁽¹⁾.

V souladu s čl. 46 písm. f) druhým pododstavcem směrnice 2001/83/ES je držitel povolení výroby povinen zajistit vhodnost pomocných látek k použití v léčivých přípravcích zjištěním, jaká je náležitá správná výrobní praxe. Náležitá správná výrobní praxe pro pomocné látky léčivých přípravků musí být zjištěna na základě formalizovaného posouzení rizika v souladu s těmito pokyny. Při posuzování rizika se zohlední požadavky podle jiných vhodných systémů jakosti, jakož i původ a zamýšlené použití pomocných látek a dřívější výskyt závad v jakosti. Držitel povolení výroby zajistí, aby byla takto zjištěná správná výrobní praxe uplatňována. Držitel povolení výroby dokumentuje přijatá opatření.

Postup posouzení rizik/řízení rizik pomocných látek by měl být začleněn do systému farmaceutické jakosti držitele povolení výroby.

Držitelé povolení výroby by měli mít na místě k dispozici dokumentaci o posouzení rizik/řízení rizik u náležité správné výrobní praxe pro pomocné látky pro účely přezkumu ze strany inspektorů správné výrobní praxe. Aby se usnadnilo soustavné zlepšování, měla by se věnovat pozornost sdílení důležitých informací, které jsou výsledkem posouzení rizik, s výrobcem pomocné látky.

Posouzení rizik stanovené v těchto pokynech by mělo být provedeno v případě pomocných látek u registrovaných humánních léčivých přípravků do 21. března 2016.

KAPITOLA I – PŮSOBNOST

- 1.1. Tyto pokyny se použijí na posouzení rizik za účelem zjištění náležité správné výrobní praxe pro pomocné látky u humánních léčivých přípravků. Podle čl. 1 odst. 3b směrnice 2001/83/ES je pomocnou látkou jakákoli složka léčivého přípravku jiná než účinná látka nebo obalový materiál.
- 1.2. Tyto pokyny se nevztahují na látky přidané s cílem stabilizovat účinné látky, které nemohou existovat samostatně.

KAPITOLA 2 – URČENÍ NÁLEŽITÉ SPRÁVNÉ VÝROBNÍ PRAXE PODLE TYPU A POUŽITÍ POMOCNÉ LÁTKY

- 2.1. V dokumentu EudraLex, svazek 4, Pokyny pro správnou výrobní praxi, Humánní a veterinární léčivé přípravky, část III: Dokumenty týkající se správné výrobní praxe, pokyn ICH pro řízení rizik souvisejících s jakostí Q9 (ICH Q9) lze nalézt zásady a příklady nástrojů pro řízení rizik souvisejících s jakostí, jež lze použít pro různé aspekty farmaceutické jakosti, včetně pomocných látek.
- 2.2. Tyto zásady řízení rizik souvisejících s jakostí by se měly používat pro posouzení rizik v oblasti jakosti, bezpečnosti a funkce každé pomocné látky a pro klasifikaci dané pomocné látky, například jako látky s nízkým, středním nebo vysokým rizikem. Pro tento účel by se měly používat nástroje pro řízení rizik souvisejících s jakostí, například nástroje uvedené v dokumentu EudraLex, svazek 4, část III, ICH Q9 (např. analýza rizik a kritické kontrolní body – HACCP).
- 2.3. Pro každou pomocnou látku od každého výrobce by měl držitel povolení výroby identifikovat rizika v oblasti jakosti, bezpečnosti a funkce každé pomocné látky již od jejího zdroje – živočišného, minerálního, rostlinného, syntetického atd. – až po její použití v konečné lékové formě. Pozornost by se měla zaměřit mimo jiné na tyto oblasti:
 - i. přenosnou spongiformní encefalopatii;
 - ii. potenciál pro virovou kontaminaci;

⁽¹⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

- iii. potenciál pro mikrobiologickou nebo endotoxinovou/pyrogenovou kontaminaci;
- iv. potenciál obecně pro přítomnost jakékoli nečistoty pocházející ze surovin, jako jsou aflatoxiny nebo pesticidy, nebo nečistoty vznikající během procesu a poté přenesené, jako jsou zbytková rozpouštědla a katalyzátory;
- v. zajištění sterility u pomocných látek prohlášených za sterilní;
- vi. potenciál pro přítomnost jakékoli nečistoty přenesené z jiných procesů bez jednoúčelového vybavení a/nebo prostor;
- vii. kontrolu z hlediska životního prostředí a podmínky skladování/přepravy, případně včetně řízení chladicího řetězce;
- viii. složitost dodavatelského řetězce;
- ix. stabilitu pomocné látky;
- x. důkazy o neporušenosti balení.

2.4. Co se týče použití a funkce každé pomocné látky, držitel povolení výroby by měl dále zvážit:

- i. lékovou formu a použití léčivého přípravku obsahujícího danou pomocnou látku;
- ii. funkci pomocné látky v přípravku, např. jako mazadlo v tabletách nebo jako konzervant v tekutém přípravku atd.;
- iii. podíl dané pomocné látky na složení léčivého přípravku;
- iv. denní příjem dané pomocné látky u pacienta;
- v. veškeré známé závady v jakosti/případy falšování ve společnosti, a to jak na globální, tak na lokální úrovni, které se týkají dané pomocné látky;
- vi. skutečnost, zda se jedná o kompozitní pomocnou látku;
- vii. známý nebo potenciální dopad na kritické kvalitativní vlastnosti léčivého přípravku;
- viii. další faktory, které byly zjištěny nebo o nichž je známo, že mají význam pro zajištění bezpečnosti pacientů.

2.5. Poté, co držitel povolení výroby zjistil a zdokumentoval rizikový profil pomocné látky, měl by definovat a zdokumentovat prvky obsažené v dokumentu EudraLex, svazek 4, o kterých se domnívá, že by měly být zavedeny pro kontrolu a zachování jakosti dané pomocné látky, například Doplněk 1 a/nebo Doplněk 2 části II: Základní požadavky na účinné látky používané jako výchozí suroviny.

2.6. Tyto prvky se budou lišit v závislosti na zdroji, dodavatelském řetězci a následném použití pomocné látky, ale držitel povolení výroby by měl zvážit minimálně následující prvky správné výrobní praxe na vysoké úrovni:

- i. zavedení a používání účinného systému farmaceutické jakosti;
- ii. dostatečný počet způsobilých a kvalifikovaných pracovníků;
- iii. definice pracovní náplně řídicích a kontrolních pracovníků odpovědných za činnosti v oblasti výroby a jakosti;
- iv. vzdělávací programy pro všechny zaměstnance zapojené do činností v oblasti výroby a jakosti;
- v. vzdělávací programy týkající se zdraví, hygieny a oděvu, které byly shledány nezbytnými pro zamýšlený provoz;
- vi. zajištění a údržba prostor a vybavení vhodných pro zamýšlený provoz;

- vii. dokumentační systém (systémy) pro všechny postupy a specifikace pro různé operace související s výrobou a jakostí;
- viii. systémy kódování a identifikace výchozích surovin, meziproduktů a pomocných látek, aby se umožnila úplná sledovatelnost;
- ix. program kvalifikace dodavatelů;
- x. systém pro kontrolu jakosti pomocné látky a odpovědná osoba pro uvolňování šarží nezávislá na výrobě;
- xi. uchovávání záznamů pro vstupní suroviny a pomocné látky a uchovávání vzorků pomocných látek po dobu požadovanou v dokumentu EudraLex, svazek 4, část II;
- xii. systémy k zajištění toho, že činnosti prováděné externě se řídí písemnou smlouvou;
- xiii. fungování účinného systému, v jehož rámci se přezkoumávají stížnosti a pomocné látky mohou být staženy;
- xiv. systém řízení změn a řízení odchylek;
- xv. program vnitřní kontroly;
- xvi. kontroly prostředí a podmínky skladování.

KAPITOLA 3 – URČENÍ RIZIKOVÉHO PROFILU VÝROBCE POMOCNÉ LÁTKY

- 3.1. Po určení náležité správné výrobní praxe by měla být provedena diferenční analýza této praxe v porovnání s činnostmi a schopnostmi výrobce pomocné látky.
- 3.2. Údaje/důkazy na podporu diferenční analýzy by měly být získány prostřednictvím auditu nebo z informací od výrobce pomocné látky.
- 3.3. Měly by se zvážít certifikace systémů jakosti a/nebo správné výrobní praxe u výrobce pomocné látky a normy, podle kterých byly certifikáty těchto systémů uděleny, jelikož taková certifikace může splňovat příslušné požadavky.
- 3.4. Měly by být zdokumentovány zjištěné rozdíly mezi požadovanou správnou výrobní praxí a činnostmi a schopnostmi výrobce pomocné látky. Držitel povolení výroby by navíc měl provést další posouzení rizik s cílem určit rizikový profil, například riziko nízké, střední nebo vysoké, pro uvedeného výrobce pomocné látky. K tomuto účelu by se měl použít dokument EudraLex, svazek 4, část III, ICH Q9. Měly by se používat nástroje pro řízení rizik souvisejících s jakostí, jako jsou nástroje uvedené ve zmíněném dokumentu, např. HACCP.
- 3.5. Držitel povolení výroby by měl mít řadu strategií počínaje přijatelností skrze kontroly až po nepřijatelnost pro různé rizikové profily a na jejich základě by měla být zavedena kontrolní strategie, například audit, získávání dokumentů a zkoušení.

KAPITOLA 4 – POTVRZENÍ O POUŽÍVÁNÍ NÁLEŽITÉ SPRÁVNÉ VÝROBNÍ PRAXE

- 4.1. Jakmile byla určena náležitá správná výrobní praxe pro danou pomocnou látku a rizikový profil výrobce pomocné látky, mělo by být prováděno průběžné přezkoumání rizik prostřednictvím mechanismů, jako je:
 - i. počet závad souvisejících se šaržemi získané pomocné látky;
 - ii. typ/závažnost těchto závad;
 - iii. sledování a analýza trendů jakosti pomocné látky;
 - iv. ztráta příslušného certifikátu systému jakosti a/nebo správné výrobní praxe výrobcem pomocné látky;
 - v. sledování trendů v oblasti kvalitativních vlastností léčivých přípravků; to bude záviset na povaze a úloze pomocné látky;
 - vi. pozorované organizační, procedurální nebo technické/procesní změny u výrobce pomocné látky;

vii. audit/opětovný audit výrobce pomocné látky;

viii. dotazníky.

Na základě výsledků přezkoumání rizika by měla být zavedená kontrolní strategie v případě potřeby přezkoumána a revidována.
