

## Retningslinjer

af 19. marts 2015

### for den formaliserede risikovurdering til fastlæggelse af, hvad der er passende god fremstillingspraksis for hjælpestoffer i humanmedicinske lægemidler

(EØS-relevant tekst)

(2015/C 95/02)

## Indledning

Disse retningslinjer er baseret på artikel 47, stk. 5, i direktiv 2001/83/EF<sup>(1)</sup>.

I henhold til artikel 46, litra f), andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF skal indehaveren af fremstillingstilladelsen sikre, at hjælpestofferne er egnede til brug i lægemidler ved at fastlægge, hvad der er passende god fremstillingspraksis (GMP). Passende GMP for hjælpestoffer i humanmedicinske lægemidler skal fastlægges på grundlag af en formaliseret risikovurdering i overensstemmelse med disse retningslinjer. Denne risikovurdering sker under hensyntagen til kravene ifølge andre passende kvalitetssystemer samt hjælpestoffernes oprindelse og deres tilsigtede anvendelse samt tidligere tilfælde af kvalitetsdefekter. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal sikre, at den fastlagte passende GMP anvendes. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal dokumentere de foranstaltninger, der er truffet.

Risikovurderingen/risikostyringen for hjælpestoffer bør inkorporeres i kvalitetsstyringssystemet, som indehaveren af fremstillingstilladelsen anvender.

Indehavere af fremstillingstilladelser bør stille risikovurderings-/risikostyringsdokumentationen for passende GMP for hjælpestoffer til rådighed på stedet med henblik på GMP-inspektørers gennemgang heraf. Relevante oplysninger fra risikovurderingen bør udveksles med fremstilleren af hjælpestoffer for at fremme den løbende forbedring.

En risikovurdering som fastsat i disse retningslinjer bør gennemføres for hjælpestoffer til godkendte humanmedicinske lægemidler senest den 21. marts 2016.

## KAPITEL 1 — ANVENDELSESOMRÅDE

- 1.1. Disse retningslinjer finder anvendelse på risikovurdering til fastlæggelse af passende GMP for hjælpestoffer til humanmedicinske lægemidler. Ifølge artikel 1, nr. 3b), i direktiv 2001/83/EF er et hjælpestof enhver bestanddel af et lægemiddel bortset fra det virksomme stof og emballagen.
- 1.2. Disse retningslinjer omfatter ikke stoffer, der tilsættes for at stabilisere virksomme stoffer, som ikke kan eksistere alene.

## KAPITEL 2 — FASTSÆTTELSE AF PASSENDE GMP PÅ GRUNDLAG AF TYPE AF HJÆLPESTOF OG DETS ANVENDELSE

- 2.1. I EudraLex bind 4, Retningslinjer for god fremstillingspraksis, human- og veterinærmedicinske lægemidler, del III: dokumenter vedrørende god fremstillingspraksis, ICH-retningslinje Q9 om styring af kvalitetsrisici (Quality Risk Management) (ICH Q9), findes der principper for og eksempler på redskaber til styring af kvalitetsrisici, som kan anvendes på forskellige aspekter af farmaceutisk kvalitet, herunder hjælpestoffer.
- 2.2. Disse principper for styring af kvalitetsrisici bør anvendes til at vurdere risici for hvert enkelt hjælpestofs kvalitet, sikkerhed og funktion og til at klassificere det pågældende hjælpestof, f.eks. lav risiko, medium risiko eller høj risiko. Redskaber til styring af kvalitetsrisici som dem, der er anført i EudraLex bind 4, del III, ICH Q9 (f.eks. risikoanalyse og kritiske kontrolpunkter — HACCP) bør bruges til dette formål.
- 2.3. For hvert anvendt hjælpestof fra hver fremstiller bør indehaveren af fremstillingstilladelsen identificere risiciene for det enkelte hjælpestofs kvalitet, sikkerhed og funktion fra dets kilde — hvad enten denne er animalsk, mineralsk, vegetabilsk, syntetisk osv. — til dets inkorporering i lægemiddelformen. Områder, der skal tages i betragtning, bør omfatte, men ikke begrænses til:
  - i) transmissibel spongiform encephalopati
  - ii) mulighed for kontaminering med virus

<sup>(1)</sup> Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

- iii) mulighed for mikrobiologisk kontaminering eller endotoksin-/pyrogenkontaminering
  - iv) mulighed, generelt set, for urenheder, som stammer fra råvarerne, f.eks. aflatoxiner eller pesticider, eller som er genereret i forbindelse med processen og overført, f.eks. opløsningsmiddelrester og katalysatorer
  - v) sterilitetssikkerhed for hjælpestoffer, der hævdes at være sterile
  - vi) mulighed for urenheder, der er overført fra andre processer, fordi der mangler dedikeret udstyr og/eller dedikerede faciliteter
  - vii) miljøkontrol og opbevarings-/transportbetingelser, herunder styring af kølekæde, hvis det er relevant
  - viii) forsyningskædekompleksitet
  - ix) hjælpestoffets stabilitet
  - x) bevis for, at emballagen er uskadt.
- 2.4. Derudover bør indehaveren af fremstillingstilladelsen i forbindelse med hvert hjælpestofs anvendelse og funktion tage følgende i betragtning:
- i) lægemiddelform og anvendelse af det lægemiddel, der indeholder hjælpestoffet
  - ii) hjælpestoffets funktion i formuleringen, f.eks. glitemiddel i tabletter eller konserveringsmiddel i flydende formuleringer osv.
  - iii) hjælpestoffets andel af lægemiddelsammensætningen
  - iv) patientens daglige indtag af hjælpestoffet
  - v) alle kendte kvalitetsdefekter/svigagtige forfalskninger både globalt og på lokalt virksomhedsplan i forbindelse med hjælpestoffet
  - vi) om hjælpestoffet er sammensat
  - vii) kendt eller mulig indvirkning på lægemidlets kritiske kvalitetsegenskaber
  - viii) andre faktorer, som er identificeret som eller er kendt for at være relevante for patientsikkerheden.
- 2.5. Efter at have fastlagt og dokumenteret hjælpestoffets risikoprofil bør indehaveren af fremstillingstilladelsen fastlægge og dokumentere de elementer i EudraLex bind 4, som han mener, er nødvendige for at kontrollere og opretholde hjælpestoffets kvalitet, f.eks. bilag 1 eller/og bilag 2, del II: Grundlæggende krav til virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmaterialer.
- 2.6. Disse elementer vil variere afhængigt af kilden, forsyningskæden og den efterfølgende anvendelse af hjælpestoffet, men indehaveren af fremstillingstilladelsen bør som minimum tage følgende vigtige elementer i forbindelse med GMP i betragtning:
- i) etablering og gennemførelse af et effektivt kvalitetsstyringssystem
  - ii) tilstrækkeligt kompetent personale med de fornødne kvalifikationer
  - iii) fastlagte jobbeskrivelser for det ledende og tilsynsførende personale med ansvar for fremstillings- og kvalitetsaktiviteter
  - iv) uddannelsesprogrammer for alt personale, der beskæftiger sig med fremstillings- og kvalitetsaktiviteter
  - v) uddannelsesprogrammer i relation til nødvendig sundhed, hygiejne og beklædning i forbindelse med de påtænkte processer
  - vi) rådighed over lokaler og udstyr, der er egnede til de påtænkte processer, og vedligeholdelse heraf

- vii) dokumentationssystem(er), der omfatter alle processer og specifikationer for de forskellige fremstillings- og kvalitetsprocesser
- viii) systemer for kodning og identifikation af udgangsmaterialer, mellemprodukter og hjælpestoffer for at muliggøre fuldstændig sporbarhed
- ix) program for kvalificering af leverandører
- x) system for kvalitetskontrol af hjælpestoffet og en ansvarlig person, der er uafhængig af produktionen, til frigivelse af batcherne
- xi) opbevaring af fortegnelser over indgående materialer og hjælpestoffer og opbevaring af prøver af hjælpestoffer i de tidsrum, der er fastsat i EudraLex bind 4, del II
- xii) systemer, der sikrer, at aktiviteter, der er outsourcet, er omfattet af en skriftlig kontrakt
- xiii) vedligeholdelse af et effektivt system, hvor reklamationer gennemgås, og hjælpestoffer kan tilbagekaldes
- xiv) ændringsstyrings- og afvigelsesstyringssystem
- xv) selvinspektionsprogram
- xvi) miljøkontrol og opbevaringsbetingelser.

### KAPITEL 3 — FASTSÆTTELSE AF HJÆLPESTOFFREMSTILLERENS RISIKOPROFIL

- 3.1. Efter fastsættelse af en passende GMP bør der gennemføres en analyse af forskellen mellem den krævede GMP og hjælpestoffremstillerens aktiviteter og kompetencer.
- 3.2. Der bør fremskaffes data/dokumentation til støtte for analysen gennem audit eller fra oplysninger fra hjælpestoffremstilleren.
- 3.3. Certificering af hjælpestoffremstillerens kvalitetssystemer og/eller GMP, og de standarder, der ligger til grund for certificeringen, bør tages i betragtning, da en sådan certificering kan opfylde kravene.
- 3.4. De forskelle, der er påvist, mellem den krævede GMP og hjælpestoffremstillerens kompetencer bør dokumenteres. Endvidere bør indehaveren af fremstillingstilladelsen gennemføre en yderligere risikovurdering for at fastsætte risikoprofilen, f.eks. lav risiko, medium risiko eller høj risiko, for den pågældende hjælpestoffremstiller. EudraLex bind 4, del III, ICH Q9, bør anvendes til dette formål. Redskaber til styring af kvalitetsrisici som dem, der er anført deri, — HACCP osv. — bør anvendes til dette formål.
- 3.5. Indehaveren af fremstillingstilladelsen bør råde over en række strategier, der spænder fra accept gennem kontrol til uacceptabel, for de forskellige risikoprofiler, og der bør på grundlag af disse fastsættes en kontrolstrategi, f.eks. audit, indhentning af dokumenter og testning.

### KAPITEL 4 — BEKRÆFTELSE AF ANVENDELSE AF PASSENDE GMP

- 4.1. Når en passende GMP for hjælpestoffet og en risikoprofil for fremstilleren af hjælpestoffet er fastlagt, bør der foretages en løbende risikogennemgang ved hjælp af mekanismer som f.eks.:
  - i) antal defekter i forbindelse med de modtagne batcher af hjælpestoffer
  - ii) type af defekter/defekternes alvorlighed
  - iii) overvågning og tendensanalyse af hjælpestofkvaliteten
  - iv) hjælpestoffremstillerens tab af relevant kvalitetssystem og/eller GMP-certificering
  - v) iagttagelse af tendenser i lægemidlers kvalitetsegenskaber; dette vil afhænge af hjælpestoffets art og funktion
  - vi) observerede organisatoriske, proceduremæssige eller tekniske ændringer/procesændringer hos fremstilleren af hjælpestoffer

vii) audit/fornyset audit af fremstilleren af hjælpestoffer

viii) spørgeskemaer.

På grundlag af risikogennemgangen bør den fastsatte kontrolstrategi gennemgås og om nødvendigt revideres.

---