

Linji gwida**tad-19 ta' Marzu 2015****dwar il-valutazzjoni tar-riskju formalizzata għall-iżgurar ta' prattiki ta' manifattura tajba adatti għall-eċċipjenti ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem****(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)**

(2015/C 95/02)

Introduzzjoni

Dawn il-linji gwida huma msejsa fuq il-hames paragrafu tal-Artikolu 47 tad-Direttiva 2001/83/KE⁽¹⁾.

Skont it-tieni paragrafu tal-Artikolu 46(f) tad-Direttiva 2001/83/KE, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura huwa mehtieg jiżgura li l-eċċipjenti jkunu adatti għall-użu fil-prodotti mediċinali billi jiżgura liema hija l-prattika ta' manifattura tajba (GMP) adatta. Il-GMP adatta għal eċċipjenti ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem għandha tiġi żgurata abbażi ta' valutazzjoni tar-riskju formalizzata skont dawn il-linji gwida. Il-valutazzjoni tar-riskju għandha tikkunsidra r-rekwiżiti taht sistemi ta' kwalità oħra xierqa kif ukoll is-sors u l-użu mahsub tal-eċċipjenti u istanzi preċedenti ta' difetti ta' kwalità. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jiżgura li l-GMP adatta hija applikata. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jiddokumenta l-miżuri meħuda.

Il-proċedura tal-valutazzjoni tar-riskju/gestjoni tar-riskju tal-eċċipjent għandha tkun inkorporata fis-sistema tal-kwalità farmaċewtika tad-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jkollhom id-dokumentazzjoni tal-valutazzjoni/gestjoni tar-riskju għal GMP adatta tal-eċċipjenti disponibbli fuq il-post għal reviżjoni mill-isperturi tal-GMP. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-qsim tal-informazzjoni mill-valutazzjoni tar-riskju mal-manifattur tal-eċċipjent biex jiġi ffaċilitat titjib kontinwu.

Valutazzjoni tar-riskju kif stabbilit f'dawn il-linji gwida għandha titwettagħ għal eċċipjenti ta' prodotti mediċinali awtorizzati għall-użu mill-bniedem mill-21 ta' Marzu 2016.

KAPITOLU 1 — KAMP TA' APPLIKAZZJONI

- 1.1. Dawn il-linji gwida japplikaw għall-valutazzjoni tar-riskju biex jiġu żgurati GMP adatti għal eċċipjenti ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem. Skont l-Artikolu 1(3)(b) tad-Direttiva 2001/83/KE, eċċipjent huwa kwalunkwe kostitwenti ta' prodott mediċinali għajr is-sustanza attiva u l-materjal tal-imbagg.
- 1.2. Dawn il-linji gwida ma jkoprux sustanzi miżjuda biex jistabbilizzaw sustanzi attivi li ma jistgħux jeżistu wahedhom.

KAPITOLU 2 — DETERMINAZZJONI TA' GMP ADATTA ABBAŽI TAT-TIP U L-UŻU TAL-EĊĊIPJENT

- 2.1. F'EudraLex Volum 4, 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), wiehed jista' jsib prinċipji u eżempji ta' għodod għal gestjoni tar-riskju ta' kwalità li jistgħu jiġu applikati għal aspetti differenti ta' kwalità farmaċewtika, inklużi l-eċċipjenti.
- 2.2. Dawn il-prinċipji tal-gestjoni tar-riskju tal-kwalità għandhom jintużaw biex jivvalutaw ir-riskji pprezentati għall-kwalità, is-sikurezza u l-funzjoni ta' kull eċċipjent u għall-klassifikazzjoni tal-eċċipjent inkwistjoni, pereżempju bhala ta' riskju baxx jew ta' riskju medju jew ta' riskju għoli. L-għodod tal-gestjoni tar-riskju tal-kwalità bħal dawk elenkati f'EudraLex Volum 4, Parti III, ICH Q 9 (eż. analiżi tal-periklu u l-punti kritiċi ta' kontroll — HACCP) għandhom jintużaw għal dan il-ghan.
- 2.3. Għal kull eċċipjent minn kull manifattur użat, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jidentifika r-riskji pprezentati għall-kwalità, is-sikurezza u l-funzjoni ta' kull eċċipjent mis-sors tiegħu — sew jekk ikun annimal, minerali, veġetali, sintetiku, eċċ. — permezz tal-inkorporazzjoni tiegħu fil-forma ta' doża farmaċewtika lesta. Oqsma meqjusa għandhom jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:
 - i. enċefalopatiji spongiformi li jittiehdu;
 - ii. potenzjal għal kontaminazzjoni virali;

⁽¹⁾ Id-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67).

- iii. potenzjal ta' kontaminazzjoni mikrobijoloġika jew ta' endotossina/piroġena;
 - iv. potenzjal, b'mod ġenerali, għal kwalunkwe impurità li toriġina mill-materja prima, eż. aflatoxsin jew pesticidi, jew iġġenerata bhala parti mill-proċess u trasferita, eż. solventi residwi u katalisti;
 - v. assigurazzjoni ta' sterilità għall-eċċipjenti meqjusa sterili;
 - vi. potenzjal għal kwalunkwe impurità riportata minn proċessi oħra, fin-nuqqas ta' tagħmir u/jew faċilitajiet apposta;
 - vii. kontroll ambjentali u kundizzjonijiet tat-trasport/hażna inkluż il-ġestjoni tal-katina tal-kesha, jekk ikun xieraq;
 - viii. kumplessità tal-katina tal-provvista;
 - ix. stabbiltà tal-eċċipjent;
 - x. evidenza tal-integrità tal-imballaġġ.
- 2.4. Barra minn hekk, fir-rigward tal-użu u l-funzjoni ta' kull eċċipjent, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jikkunsidra:
- i. il-forma farmaċewtika u l-użu tal-prodott mediċinali li jikkontjeni l-eċċipjent;
 - ii. il-funzjoni tal-eċċipjent fil-formulazzjoni, eż. lubrikant f'prodott ta' pilloli jew materjal preservattiv f'formulazzjoni likwida, eċċ.;
 - iii. il-proporzjon tas-sustanza mhux attiva fil-kompożizzjoni tal-prodott mediċinali;
 - iv. id-doża ta' kuljum tal-eċċipjent tal-pazjent;
 - v. kwalunkwe difetti ta' kwalità magħrufa/adulterazzjonijiet frawdolenti, kemm globalment kif ukoll fil-livell ta' kumpanija lokali li għandhom x'jaqsmu eċċipjent;
 - vi. jekk l-eċċipjent huwiex kompost;
 - vii. impatt magħruf jew potenzjali fuq l-attribwiti tal-kwalità kritika tal-prodott mediċinali;
 - viii. fatturi oħra kif identifikati jew magħrufa li huma rilevanti biex tiġi żgurata s-sigurtà tal-pazjent.
- 2.5. Wara li jkun stabbilixxa u ddokumenta l-profil tar-riskju tal-eċċipjent, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jstabbilixxi u jiddokumenta l-elementi tal-EudraLex Volum 4 li huwa jemmen li huma meħtieġa li jiddaħhlu fis-seħh sabiex jikkontrollaw u jżommu l-kwalità tal-eċċipjent, eż. l-Anness 1 jew/u l-Anness 2; Parti II: Rekwiziti Bażiċi għal Sustanzi Attivi użati bhala Materjal tal-Bidu.
- 2.6. Dawn l-elementi jvarjaw skont is-sors, il-katina tal-provvista u l-użu sussegwenti tal-eċċipjent, imma bhala minimu l-livell għoli li ġej tal-elementi tal-GMP għandu jitqies mid-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura:
- i. stabbiliment u implimentazzjoni ta' sistema effettiva ta' kwalità farmaċewtika;
 - ii. biżżejjed personal kompetenti u kkwalifikat kif jixraq;
 - iii. deskrizzjonijiet tax-xogħol definiti għall-personal maniġerjali u ta' superviżjoni responsabbli mill-manifattura u l-attivitajiet ta' kwalità;
 - iv. programmi ta' taħriġ għall-personal kollu involut fil-manifattura u l-attivitajiet ta' kwalità;
 - v. programmi ta' taħriġ dwar is-saħħa, l-iġjene u l-ilbies kif identifikati bhala necessarji għall-operazzjonijiet ippjanati;
 - vi. dispożizzjoni u manutenzjoni ta' bini u tagħmir xieraq għall-operazzjonijiet ippjanati;

- vii. sistema/i ta' dokumentazzjoni li jkopru l-proċessi kollha u l-ispeċifikazzjonijiet tal-operazzjonijiet varji ta' manifattura u ta' kwalità;
- viii. sistemi biex jiġu kkodifikati u identifikati l-materjali tal-bidu, is-sustanzi intermedji u l-eċċipjenti li jippermettu traċċabilità shiħa;
- ix. programm ta' kwalifikazzjoni tal-fornituri;
- x. sistema ta' kontroll ta' kwalità tas-sustanza mhux attiva u persuna responsabbli li tkun indipendenti mill-produzzjoni għar-rilaxx tal-lottijiet;
- xi. żamma ta' rekords għal materjali u eċċipjenti li jidhlu u żamma ta' kampjuni ta' eċċipjenti għall-perjodi meħtieġa minn EudraLex Volum 4, Parti II;
- xii. sistemi li jiżguraw li kull attività mogħtija b'kuntratt tkun soġġetta għal kuntratt bil-miktub;
- xiii. manutenzjoni ta' sistema effettiva li biha l-ilmenti jkunu riveduti u l-eċċipjenti jistgħu jiġu rtirati;
- xiv. sistema ta' ġestjoni tat-tibdil u tad-devjazzjoni;
- xv. programm ta' awtospezzjoni;
- xvi. kontroll ambjentali u kundizzjonijiet ta' ħzin.

KAPITOLU 3 — DETERMINAZZJOINI TAL-PROFIL TAR-RISKJU TAL-MANIFATTUR TAL-EĊĊIPJENT

- 3.1. Wara d-determinazzjoni tal-GMP adatta, għandha titwettaq analiżi tal-lakuni tal-GMP meħtieġa kontra l-attivitajiet u l-kapaċitajiet tal-manifattur tal-eċċipjent.
- 3.2. Id-dejta jew l-evidenza li ssostni l-analiżi tad-differenzi għandha tinkiseb permezz ta' verifika jew minn informazzjoni mibgħuta mill-manifattur tal-eċċipjent.
- 3.3. Iċ-ċertifikazzjoni tas-sistemi tal-kwalità u/jew il-GMP miżmuma mill-manifattur tal-eċċipjent u l-istandards li fuqhom dawn ġew mogħtija għandhom jiġu kkunsidrati minhabba li tali ċertifikazzjoni tista' tissodisfa r-rekwiżiti
- 3.4. Kwalunkwe lakuna identifikata bejn il-GMP meħtieġa u l-attivitajiet u l-kapaċitajiet tal-manifattur tal-eċċipjent għandha tiġi dokumentata. Barra minn hekk, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jwettaq valutazzjoni oħra tar-riskju, li tiddetermina l-profil tar-riskju, pereżempju, b'riskju baxx, riskju medju jew riskju għoli, għat-tali manifattur tal-eċċipjent. EudraLex Volum 4, Parti III, ICH Q 9 għandha tintużaw għal dan il-ghan. Ghodod ta' kwalità tal-ġestjoni tar-riskju bħal dawk elenkati hemmhekk — HACCP, eċċ. — għandhom jintużaw għal dan.
- 3.5. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura għandu jkollu serje ta' strateġiji li jvarjaw mill-aċċettazzjoni permezz tal-kontroll sa profili differenti tar-riskju mhux aċċettabbli u abbażi ta' dawn għandha tiġi stabbilita strateġija ta' kontroll, eż. l-ivverifikar, il-ġbir u l-ittestjar ta' dokumenti.

KAPITOLU 4 — KONFERMA TAL-APPLIKAZZJONI TAL-GMP ADATTA

- 4.1. Ladarba jkunu identifikati l-GMP adatta għall-eċċipjent u l-profil tar-riskju tal-manifattur tal-eċċipjent, għandha ssir reviżjoni kontinwa tar-riskju permezz ta' mekkaniżmi bħal:
 - i. numru ta' difetti konnessi ma' lottijiet ta' eċċipjenti riċevuti;
 - ii. tip/ħruxija tat-tali difetti;
 - iii. monitoraġġ u analiżi tat-tendenzi tal-kwalità tal-eċċipjent;
 - iv. telf tas-sistema ta' kwalità rilevanti u/jew iċ-ċertifikazzjoni tal-GMP mill-manifattur tal-eċċipjent;
 - v. osservazzjoni tax-xejriet fl-attribwiti tal-kwalità tal-prodott mediċinali; dan jiddependi fuq in-natura u r-rwol tal-eċċipjent;
 - vi. bidliet organizzattivi, proċedurali jew tekniċi/fil-proċess osservati fil-manifattur tal-eċċipjent;

vii. verifika/verifika mill-ġdid tal-manifattur tal-eċċipjent;

viii. kwestjonarji.

Abbażi tal-eżitu tal-analiżi tar-riskju, jekk ikun mehtieġ, għandha tiġi analizzata mill-ġdid jew reveduta l-istrategija tal-kontroll stabbilita.
