

## Wytyczne

z dnia 19 marca 2015 r.

### dotyczące formalnej oceny ryzyka w celu określenia odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania dla substancji pomocniczych w produktach leczniczych stosowanych u ludzi

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(2015/C 95/02)

## Wprowadzenie

Niniejsze wytyczne opierają się na art. 47 akapit piąty dyrektywy 2001/83/WE<sup>(1)</sup>.

Zgodnie z art. 46 lit. f) akapit drugi dyrektywy 2001/83/WE posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia, aby substancje pomocnicze nadawały się do wykorzystania w produktach leczniczych, poprzez ustalenie, która dobra praktyka wytwarzania (z ang. GMP – *good manufacturing practice*) jest odpowiednia. Odpowiednią GMP dla substancji pomocniczych w produktach leczniczych do stosowania u ludzi ustala się na podstawie formalnej oceny ryzyka zgodnie z niniejszymi wytycznymi. Ocena ryzyka uwzględnia wymogi obowiązujące w ramach innych odpowiednich systemów jakości, jak również źródło i planowane wykorzystanie substancji pomocniczych oraz wcześniejsze przypadki wystąpienia wad w zakresie jakości. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie zapewnia stosowanie ustalonej w ten sposób odpowiedniej GMP. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie dokumentuje zastosowane środki.

Procedura oceny ryzyka/zarządzania ryzykiem w odniesieniu do substancji pomocniczych powinna być włączona do systemu jakości farmaceutycznej posiadacza pozwolenia na wytwarzanie.

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien udostępnić do wglądu na miejscu inspektorom GMP dokumentację oceny ryzyka/zarządzania ryzykiem w odniesieniu do odpowiedniej GMP dla substancji pomocniczych. Należy rozważyć możliwość przekazywania stosownych informacji zawartych w ocenie ryzyka producentowi substancji pomocniczej, aby ułatwić mu stałe wprowadzanie ulepszeń.

Ocenę ryzyka określoną w niniejszych wytycznych należy przeprowadzić w odniesieniu do substancji pomocniczych przeznaczonych do dopuszczonych produktów leczniczych stosowanych u ludzi do dnia 21 marca 2016 r.

## ROZDZIAŁ 1 – ZAKRES

- 1.1. Niniejsze wytyczne stosuje się do oceny ryzyka służącej ustaleniu odpowiedniej dobrej praktyki wytwarzania substancji pomocniczych do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Zgodnie z art. 1 pkt 3b dyrektywy 2001/83/WE substancją pomocniczą jest każdy element produktu leczniczego inny niż substancja czynna oraz materiał opakowania.
- 1.2. Niniejsze wytyczne nie obejmują substancji dodawanych w celu ustabilizowania substancji czynnych, które nie mogą istnieć samodzielnie.

## ROZDZIAŁ 2 – OKREŚLENIE ODPOWIEDNIEJ GMP NA PODSTAWIE RODZAJU I ZASTOSOWANIA SUBSTANCJI POMOCNICZEJ

- 2.1. W EudraLex Volume 4 – Wytyczne dotyczące dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych, część III: dokumenty związane z GMP, wytyczna ICH Q9 dotycząca zarządzania ryzykiem w zakresie jakości (ICH Q9) – znajdują się zasady i przykłady narzędzi zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, które można stosować w odniesieniu do różnych aspektów jakości farmaceutycznej, w tym substancji pomocniczych.
- 2.2. Te zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości powinny być stosowane do oceny ryzyka dotyczącego jakości, bezpieczeństwa oraz funkcji każdej substancji pomocniczej i do sklasyfikowania danej substancji pomocniczej np. jako obciążonej niskim, średnim lub wysokim ryzykiem. Do tego celu należy stosować narzędzia zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, takie jak te wymienione w EudraLex Volume 4, część III, ICH Q9 (np. analizę zagrożeń i krytycznych punktów kontroli – HACCP).
- 2.3. W przypadku każdej zastosowanej substancji pomocniczej pochodzącej od każdego producenta posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien zidentyfikować ryzyko stwarzane dla jakości, bezpieczeństwa oraz funkcjonowania każdej substancji pomocniczej, począwszy od źródła jej pochodzenia – zwierzęcego, mineralnego, roślinnego, syntetycznego itp. – a skończywszy na jej wykorzystaniu w gotowej postaci farmaceutycznej. Obszary, które należy uwzględnić (lista niewyczerpująca):
  - (i) przenośne encefalopatie gąbczaste;
  - (ii) możliwość zanieczyszczenia wirusowego;

<sup>(1)</sup> Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67).

- (iii) możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub endotoksynowego/pirogenego;
  - (iv) ogólna możliwość wystąpienia wszelkich zanieczyszczeń pochodzących z surowców, np. aflatoksyn lub pestycydów, bądź wytworzonych w danym procesie i przeniesionych na dalszy etap, np. pozostałości rozpuszczalników i katalizatorów;
  - (v) zapewnienie sterylności w przypadku substancji pomocniczych określanych jako sterylne;
  - (vi) możliwość wystąpienia wszelkich zanieczyszczeń przeniesionych z innych procesów w przypadku braku specjalnego sprzętu lub urządzeń;
  - (vii) kontrola w zakresie środowiska oraz warunki przechowywania/transportu, w tym, w stosownych przypadkach, zarządzanie łańcuchem chłodniczym;
  - (viii) złożoność łańcucha dostaw;
  - (ix) stabilność substancji pomocniczej;
  - (x) dowód integralności opakowań.
- 2.4. Ponadto, w odniesieniu do sposobu wykorzystania i funkcji każdej substancji pomocniczej, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien uwzględnić:
- (i) postać farmaceutyczną i zastosowanie produktu leczniczego zawierającego daną substancję pomocniczą;
  - (ii) funkcję substancji pomocniczej w postaci użytkowej, np. jako substancji nawilżającej w tabletkach lub materiału konserwującego dla postaci ciekłej itp.;
  - (iii) proporcję substancji pomocniczej w składzie produktu leczniczego;
  - (iv) dzienne spożycie substancji pomocniczej przez pacjenta;
  - (v) wszelkie znane wady w zakresie jakości/fałszerstwa, zarówno na poziomie globalnym, jak i na lokalnym poziomie przedsiębiorstwa, związane z substancją pomocniczą;
  - (vi) czy substancja pomocnicza jest złożona;
  - (vii) znany lub potencjalny wpływ na krytyczne cechy jakości produktu leczniczego;
  - (viii) inne zidentyfikowane lub znane czynniki istotne dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów.
- 2.5. Po ustaleniu i udokumentowaniu profilu ryzyka substancji pomocniczej posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien określić i udokumentować elementy EudraLex Volume 4, które jego zdaniem należy wprowadzić w celu kontrolowania i utrzymania jakości substancji pomocniczej, np. załącznik 1 i/lub załącznik 2; Część II: Podstawowe wymogi dotyczące substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe.
- 2.6. Elementy te będą się różnić w zależności od źródła, łańcucha dostaw i dalszego zastosowania substancji pomocniczych, ale posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien uwzględnić co najmniej następujące elementy GMP wysokiego poziomu:
- (i) ustanowienie i wdrożenie skutecznego systemu jakości farmaceutycznej;
  - (ii) wystarczająca liczba kompetentnego i odpowiednio wykwalifikowanego personelu;
  - (iii) precyzyjne opisy stanowisk pracowników odpowiedzialnych za zarządzanie i nadzór w dziedzinie produkcji i zapewnienia jakości;
  - (iv) programy szkoleniowe dla wszystkich pracowników zaangażowanych w produkcję i zapewnianie jakości;
  - (v) programy szkoleniowe dotyczące zdrowia, higieny i odzieży, uznane za niezbędne w odniesieniu do planowanych operacji;
  - (vi) zapewnienie i utrzymanie pomieszczeń oraz wyposażenia, odpowiednich w przypadku planowanej operacji;

- (vii) dokumentacja systemu (systemów) obejmująca wszystkie procesy i specyfikacje różnych działań w zakresie produkcji i zapewnienia jakości;
- (viii) systemy kodowania i identyfikacji materiałów wyjściowych, półproduktów i substancji pomocniczych, umożliwiające pełną identyfikowalność;
- (ix) program kwalifikacji dostawców;
- (x) system kontroli jakości substancji pomocniczej oraz niezależna od produkcji osoba odpowiedzialna za dopuszczanie do sprzedaży partii towaru;
- (xi) przechowywanie dokumentacji dotyczącej dostarczanych materiałów i substancji pomocniczych oraz przechowywanie próbek substancji pomocniczych w okresach wymaganych w EudraLex Volume 4, część II;
- (xii) systemy gwarantujące, że wszelkie działania zlecane stronom trzecim są przedmiotem pisemnej umowy;
- (xiii) utrzymanie skutecznego systemu, w ramach którego skargi są rozpatrywane, a substancje pomocnicze mogą być wycofywane z użytkowania;
- (xiv) zarządzanie zmianami i system zarządzania nieplanowanymi zdarzeniami;
- (xv) program kontroli wewnętrznej;
- (xvi) kontrola w zakresie środowiska i warunki przechowywania.

### **ROZDZIAŁ 3 – OKREŚLENIE PROFILU RYZYKA PRODUCENTA SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

- 3.1. Po określeniu odpowiedniej GMP należy przeprowadzić analizę braków wymaganej GMP w stosunku do działań i możliwości producenta substancji pomocniczej.
- 3.2. Dane/dowody stanowiące podstawę analizy braków należy uzyskać w ramach kontroli lub z informacji otrzymanych od producenta substancji pomocniczej.
- 3.3. Należy uwzględnić certyfikację systemów jakości i/lub GMP producenta substancji pomocniczej oraz normy, według których została ona przyznana, ponieważ taka certyfikacja może zapewniać spełnienie wymogów.
- 3.4. Należy udokumentować wszystkie braki zidentyfikowane w wymaganej GMP w stosunku do działań i możliwości producenta substancji pomocniczej. Ponadto posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien przeprowadzić dalszą ocenę ryzyka w celu określenia profilu ryzyka w odniesieniu do producenta substancji pomocniczej, np. niskiego ryzyka, średniego ryzyka lub wysokiego ryzyka. Do tego celu należy zastosować EudraLex Volume 4, część III, ICH Q9. Należy wykorzystać wymienione tam narzędzia zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, takie jak HACCP itp.
- 3.5. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie powinien dysponować różnymi strategiami – od zaakceptowania po odrzucenie w ramach kontroli różnych profili ryzyka – i na tej podstawie wprowadzić strategię kontroli, np. audyt, wyszukiwanie i badanie dokumentacji.

### **ROZDZIAŁ 4 – POTWIERDZENIE STOSOWANIA ODPOWIEDNIEJ GMP**

- 4.1. Po określeniu odpowiedniej GMP w odniesieniu do substancji pomocniczej i profilu ryzyka producenta substancji pomocniczej należy prowadzić stałą ocenę ryzyka za pomocą mechanizmów, takich jak:
  - (i) określanie liczby wad w stosunku do otrzymanych partii substancji pomocniczej;
  - (ii) określanie rodzaju/znaczenia tych wad;
  - (iii) monitorowanie i analiza tendencji w zakresie jakości substancji pomocniczej;
  - (iv) utrata odpowiedniej certyfikacji systemów jakości i/lub GMP przez producenta substancji pomocniczej;
  - (v) obserwacja tendencji w zakresie cech jakości leków; będzie to zależeć od charakteru i roli danej substancji pomocniczej;
  - (vi) obserwacja zmian organizacyjnych, proceduralnych lub technicznych/zmian procesów u producenta substancji pomocniczej;

(vii) audyt/ponowny audyt u producenta substancji pomocniczej;

(viii) kwestionariusze.

Na podstawie wyników tej oceny ryzyka należy przeprowadzić przegląd i – w razie konieczności – rewizję ustalonej strategii kontroli.

---