

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Útmutatói**

1. Fejezet

Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer

A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: 3. felülvizsgálat

A változtatások okai: Az 1. Fejezet szövegének módosítására az Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszert bemutató, három részből álló ICH Q10-ben bemutatott koncepciókkal és terminológiával való megfeleltetés miatt került sor.

Hatályosság kezdete: 2013. január 31.

Alapelvek

A gyógyszergyártási engedélyesnek csak olyan gyógyszert szabad gyártania, amely megfelel arra a célra, amire szánták és a Forgalomba Hozatali Engedély és a Klinikai Vizsgálati Engedély követelményeinek. A gyártott gyógyszer továbbá nem teheti ki a pácienseket a gyógyszer nem megfelelő minőségéből, ártalmatlanságából és hatékonyságából fakadó kockázatoknak. Ezen minőségügyi cél elérése teljes mértékben a vállalat felső vezetésének a felelőssége, de eléréséhez szükség van a többi szinten dolgozó munkavállaló támogatására és elköteleződésére, beleértve a beszállítókat és a forgalmazókat is. E cél eléréséhez szükség van egy megfelelően tervezett és helyesen implementált Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszerre (*Pharmaceutical Quality System, PQS*), mely magába foglalja a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatot (*Good Manufacturing Practice, GMP*) és a Minőségügyi Kockázatkezelést (*Quality Risk Management, QRM*). Ennek a rendszernek teljesen dokumentálnak és ellenőrzött hatékonyságúnak kell lennie. A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer minden részét megfelelő személyzettel, helyiségekkel, berendezésekkel és létesítményekkel kell ellátni. További jogi felelőségek vonatkoznak a gyógyszergyártás engedélyesére és a Meghatalmazott Személy(ek)re (*Qualified Person, QP*).

A Minőségirányítás, a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat és a Minőségügyi Kockázatkezelés alapelvei kapcsolatban állnak egymással. Az alábbiakban kerülnek leírásra a gyógyszerek gyártásában és ellenőrzésében elfoglalt kapcsolatuk és alapvető fontosságuk hangsúlyozásának céljából.

A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer

1.1 A Minőségirányítás egy tágkörű fogalom, mely magába foglal minden olyan tényezőt, amely önmagában vagy más tényezőkkel együttesen befolyásolja a gyógyszer minőségét, azaz a Minőségirányítás minden olyan intézkedés összessége, amely azt a célt szolgálja, hogy a gyógyszer megfeleljen arra a célra, amire szánták. Vagyis a Minőségirányítás magába foglalja a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatot.

1.2 A GMP vonatkozik a termék-életciklusoktól kezdve a kísérleti gyógyszerek gyártásán, a technológiaátadáson, a kereskedelmi célú gyártáson át egészen a termékek gyártásának leállításra is. Habár a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer kiterjeszhető az ICH Q10 által leírt gyógyszerészeti fejlesztési életciklusra is, mely opcionális ugyan, de elősegítheti az innovációt és a folyamatos fejlődést, illetve erősítheti a gyógyszerészeti fejlesztés és gyártási tevékenységek kapcsolatát. Az ICH Q10 ezen útmutató III. Részében található, és használható ezen fejezet tartalmának kiegészítésére.

1.3 A vállalat tevékenységeinek nagyságrendjét és komplexitását figyelembe kell venni új Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer fejlesztésekor vagy a jelenlegi rendszer módosításakor, ezért a rendszer kialakításának magába kell foglalnia a megfelelő kockázatkezelési elveket és azok megfelelő eszközeit is. Amíg a rendszer egyes aspektusai az

egész vállalatra kiterjedhetnek, addig mások telephely-specifikusak is lehetnek. Azonban a rendszer hatékonysága általában a telephelyek működésén nyilvánul meg.

1.4 Egy a gyógyszerek gyártására alkalmas Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszernek biztosítania kell a következőket:

- i. A termékmegvalósítás egy kialakított, megtervezett, kivitelezett, fenntartott és folyamatosan fejlesztett rendszerrel történik, mely konzisztensen lehetővé teszi a megfelelő minőségi tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek előállítását;
- ii. A termék- és folyamatismeret minden életciklusban kezelve van;
- iii. A gyógyszerek úgy vannak megtervezve és fejlesztve, hogy figyelembe vannak véve a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat követelményei;
- iv. A gyártási és ellenőrzési műveletek egyértelműen meghatározottak és Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat kompatibilisek;
- v. A vezetői felelősségek egyértelműen meghatározottak;
- vi. Ki vannak alakítva a megfelelő intézkedések a kiindulási- és csomagolóanyagok gyártására, beszállítására és használatára, a beszállítók ellenőrzésére és annak verifikációjára, hogy minden egyes beszállított tétel a jóváhagyott beszállítási láncból származik;
- vii. Ki vannak alakítva a kiszervezett tevékenységek kezelésére irányuló intézkedések;
- viii. Hatékony ellenőrző és monitorozó rendszerek fejlesztésével és használatával ki van alakítva és fenn van tartva egy a folyamatok teljesítményét és termékek minőségét ellenőrző állapot;
- ix. A termékek és folyamatok ellenőrzésének eredményei figyelembe vannak véve a felszabadításkor, a deviációk kivizsgálásakor, és a jövőbeli lehetséges hibák megelőzésére irányuló tevékenységek megtervezésekor;
- x. Minden a gyártásközi termékeken szükséges ellenőrzések és bármilyen gyártásközi ellenőrzés és validálás végre van hajtva;
- xi. Az aktuális folyamat- és terméktudás szintjének megfelelő minőségi fejlesztések végrehajtásán keresztül elő van segítve a folyamatos fejlődés;
- xii. A tervezett változtatások prospektív értékelésére és végrehajtásuk előtti jóváhagyásra - beleértve a hatóság értesítését, és ha szükséges, jóváhagyását is – ki vannak alakítva az eljárások;

- xiii. Minden változtatás végrehajtása után történik egy kiértékelés a minőségi célok elérésének megerősítésének céljából, illetve annak megerősítésére, hogy a termék minőségét tekintve nem történt szándékolatlan káros hatás a fejlesztés során;
- xiv. A deviációk kivizsgálásakor, a gyanított termékhibák és egyéb problémák eseteiben megfelelő szintű gyökérok analízisnek kell történnie. A gyökérok analízis mélysége megállapítható Minőségügyi Kockázatkezelési elvek használatával. Azokban az esetekben, amikor a valódi gyökérok(ok) nem határozhatóak meg, meg kell fontolni a legvalószínűbb gyökéroko(ka)t, és ezek szerint kell eljárni. Ahol emberi hibát gyanúsítanak vagy határoznak meg okként, akkor azt meg kell erősíteni azzal, hogy biztosítják, hogy folyamatszintű, procedurális vagy rendszeralapú hibák vagy problémák nem lettek figyelmen kívül hagyva, ha voltak. A kivizsgálások eredményeire adott válaszként megfelelő helyesbítő tevékenységeket / megelőző tevékenységeket (*Corrective Actions / Preventive Actions, CAPA*) kell meghatározni és végrehajtani. Ezen tevékenységek hatékonyságát ellenőrizni és értékelni kell, a Minőségügyi Kockázatkezelés elveinek megfelelően;
- xv. A gyógyszereket nem adják el vagy szállítják ki mielőtt egy Meghatalmazott Személy nem igazolja, hogy minden egyes gyártási tételt a Forgalomba Hozatali Engedély vagy bármilyen más gyógyszer gyártásával, ellenőrzésével és felszabadításával kapcsolatos előírás követelményei szerint gyártottak és ellenőriztek;
- xvi. Ki vannak alakítva azon megfelelő intézkedések, amelyekkel amennyire csak lehetséges, biztosítva van, hogy a gyógyszereket úgy tárolják, forgalmazzák és ezeket követően úgy kezeljék, hogy a minőségüket megőrizhessék a lejárat idejük alatt;
- xvii. Ki van alakítva egy önellenőrzési és/vagy minőségi audit, mellyel a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer hatékonysága és alkalmazhatósága rendszeres értékelve van.

1.5 A felső vezetés legfőbb feladata egy hatékony, megfelelő erőforrásokkal ellátott Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer biztosítása, illetve, hogy a szerepkörök, felelőségek és hatáskörök meghatározottak, kommunikáltak és foganatosítottak legyenek az egész vállalatban. A felső vezetés irányítása és aktív részvétele a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszerben kulcsfontosságú. Ennek az irányításnak kell biztosítania a vállalat minden szintjén és telephelyén a személyzet támogatását és elkötelezettségét a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer felé.

1.6 Kell, hogy legyen egy a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer működésére vonatkozó rendszeres vezetői felülvizsgálat a felső vezetés részvételével, a termékek, folyamatok és maga a rendszer folyamatos fejlesztési lehetőségeinek azonosításainak céljából.

1.7 A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszernek meghatározottnak és dokumentáltnak kell lennie. Kell, hogy legyen egy Minőségügyi Kézikönyv (*Quality Manual*) vagy azzal

ekvivalens dokumentum, mely tartalmazza a minőségirányítási rendszer leírását, beleértve a vezetői felelőségeket is.

A Gyógyszerek Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlata

1.8 A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat a Minőségirányítás azon része, mely biztosítja hogy a termékek úgy legyenek konzisztensen gyártva és ellenőrizve, hogy megfeleljenek a felhasználási céljuknak megfelelő minőségi követelményeknek, illetve ahogy azt a Forgalomba Hozatali Engedély, Klinikai Vizsgálati Engedély vagy a termékspecifikáció megköveteli. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat egyaránt vonatkozik a gyártásra és a minőség-ellenőrzésre is. A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat alapkövetelményei a következők:

- i. Minden gyártási folyamat egyértelműen meghatározott, a tapasztalatok fényében rendszeresen felülvizsgált és bizonyítottan képes megfelelő minőséggel és specifikációval rendelkező gyógyszerek konzisztens gyártására;
- ii. A gyártási folyamatok kritikus lépései és jelentős változtatásai validáltak;
- iii. A GMP-hez szükséges minden létesítmény rendelkezésre áll, beleértve:
 - Megfelelően képezett és képzett személyzet;
 - Megfelelő helyiségek és terek;
 - Megfelelő berendezések és szolgáltatások;
 - Megfelelő anyagok, tárolók és feliratozások;
 - A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszernek megfelelő, jóváhagyott eljárások és instrukciók;
 - Megfelelő raktározás és szállítmányozás;
- iv. Az instrukciók és eljárások utasítási formában, egyértelmű és félreérthetetlen nyelvezeten vannak megírva, specifikusan a rendelkezésre álló létesítményekre alkalmazhatóan;
- v. Az eljárásokat helyesen hajtják végre, és ennek megfelelően vannak képezve az operátorok is;
- vi. Manuálisan és/vagy feljegyző eszközökkel készülnek feljegyzések a gyártás során, melyek prezentálják, hogy a meghatározott eljárások és instrukciók által megkövetelt minden lépés végre lett hajtva és a termék mennyisége és minősége a vártaknak megfelelően alakult;
- vii. Bármilyen jelentős deviációt teljesen feljegyeztek, a gyökérok meghatározásának céljából kivizsgáltak és megfelelő javító és megelőző tevékenységeket foganatosítottak;

- viii. Az egy tétel teljes előzményeinek nyomonkövethetőségét lehetővé tevő gyártási – beleértve a forgalmazást is – feljegyzéseket elérhető és hozzáférhető módon tárolják;
- ix. A termékek forgalmazásának módja minden minőségi kockázatra nézve minimalizált és számításba veszi a Helyes Forgalmazási Gyakorlatot;
- x. Ki van alakítva egy olyan rendszer, amellyel bármelyik tételt vissza lehet hívni eladásból vagy szállításból;
- xi. A termékekkel kapcsolatos panaszoknak utána járnak, a minőségi hibákat kivizsgálják, és megfelelő intézkedések történnek a hibás termékekre vonatkozólag, a hibák újbóli megjelenésének megakadályozásának érdekében.

Minőség-ellenőrzés

1.9 A Minőség-ellenőrzés a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat azon része, amely mintavételezéssel, specifikációkkal és vizsgálatokkal foglalkozik, illetve azokkal a rendszerezési, dokumentációs és felszabadítási eljárásokkal, amelyek biztosítják azt, hogy a szükséges és releváns vizsgálatok el legyenek végezve, és hogy se anyagok ne legyenek használatra felszabadítva, se termékek eladásra vagy szállításra felszabadítva, amíg a minőségük nem lett megfelelőnek ítélve. A Minőség-ellenőrzésre vonatkozó követelmények a következők:

- i. Megfelelő létesítmények, képzett személyzet és jóváhagyott eljárások állnak rendelkezésre a kiindulási anyagok, csomagolóanyagok, közttermékek, ömlesztett termékek és késztermékek mintavételezéseire és vizsgálataira, illetve ahol megfelelő, ott GMP célú környezeti állapotok monitorozására;
- ii. A kiindulási anyagok, csomagolóanyagok, közttermékek, ömlesztett termékek és késztermékek mintavételezéseit erre felhatalmazott személyzet végzi jóváhagyott utasítások szerint;
- iii. Az ellenőrzési módszerek validáltak;
- iv. Manuálisan és/vagy feljegyző eszközökkel készülnek feljegyzések, melyek prezentálják, hogy minden szükséges mintavételezési, ellenőrzési és vizsgálati eljárás végre lett hajtva. Bármilyen deviációt teljes mértékben fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni;
- v. A késztermékek a Forgalomba Hozatali Engedély vagy Klinikai Vizsgálati Engedélynek megfelelő minőségben és mennyiségben tartalmazznak aktív hatóanyagot, előírt tisztaságúak és a megfelelő tárolókba vannak elzárva és helyesen vannak feliratozva;

- vi. Készülnek feljegyzések arról, hogy a kiindulási anyagok, csomagolóanyagok, köztitermékek, ömlesztett termékek és késztermékek ellenőrzési és vizsgálati eredményei hivatalosan össze lettek hasonlítva a specifikációkkal. A termékértékelésnek tartalmaznia kell a releváns gyártási dokumentáció összefoglalását és értékelését, illetve a meghatározott eljárásoktól való deviációk értékelését is;
- vii. Egy tétel termék sem lesz felszabadítva eladásra vagy szállítmányozásra, egy a 16. Melléklet szerinti releváns jóváhagyások követelményeivel összhangban lévő, a Meghatalmazott Személy által kiállított igazolás előtt;
- viii. a 19. Mellékletnek megfelelően, elegendő mennyiségű kiindulási anyag és termék van tárolva, hogy szükség esetén lehetővé tegyék a termék jövőbeli vizsgálatát illetve azt, hogy a mintát a végső csomagolásában tárolják.

Termékminőségi Felülvizsgálat (*Product Quality Review, PQR*)

1.10 El kell végezni minden engedélyezett gyógyszerre – beleértve a csak exportra szánt termékeket is – a rendszeres periodikus vagy folyamatos minőségi felülvizsgálatokat a meglévő folyamatok konzisztenciájának verifikálásának, a kiindulási anyagok és késztermékek jelenlegi specifikációinak megfelelőségének megállapításának, bármilyen trend azonosításának, és termék- és folyamatfejlesztési lehetőségek azonosításának céljából. Ezeket a felülvizsgálatokat évente kell elvégezni és dokumentálni, figyelembe véve az előző felülvizsgálatokat is, és a következőket kell tartalmaznia legalább:

- i. A termék előállítása során felhasznált kiindulási anyagok és csomagolóanyagok felülvizsgálata - kifejezetten az új forrásokból származóakra -, különösképpen kitérve az aktív hatóanyagok beszállítói láncának nyomonkövethetőségének felülvizsgálatára.
- ii. A kritikus gyártásközi ellenőrzések és késztermék-eredmények felülvizsgálata.
- iii. Minden olyan tétel felülvizsgálata, amely nem felelt meg a megállapított specifikáció(k)nak és a kivizsgálásaik.
- iv. Minden deviáció vagy nem-megfelelőség felülvizsgálata, a kapcsolódó kivizsgálások, és a hozott helyesbítő és megelőző tevékenységek hatékonysága.
- v. Minden a folyamatokat vagy analitikai módszereket érintő változtatások felülvizsgálata.
- vi. A benyújtott, megadott vagy elutasított Forgalomba Hozatali Engedélyek felülvizsgálata, beleértve a harmadik országba (csak exportra) benyújtottakat is.
- vii. A stabilitásellenőrző program és bármilyen nem kívánatos trend eredményeinek felülvizsgálata.

- viii. Minden minőséggel kapcsolatos visszaküldés, panasz és visszahívás, és az akkor végrehajtott kivizsgálások felülvizsgálata.
- ix. Bármilyen előző termékfolyamattal vagy berendezésekkel kapcsolatos helyesbítő tevékenységek megfelelőségének felülvizsgálata.
- x. Minden új forgalmazási engedélynek vagy forgalmazási engedély változatoknak a forgalomba hozatalt követő kötelezettségvállalásainak a felülvizsgálata.
- xi. Minden releváns berendezés és ellátó rendszer - pl. fűtő-, légkezelő- és légkondicionáló rendszerek (*Heating, Ventillation and Air Conditioning, HVAC*) víz, sűrített gázok, stb. -kvalifikációs státusza.
- xii. A 7. Fejezetben meghatározott szerződéses egyezségekre felülvizsgálata, aktualitásuk biztosításának céljából.

1.11 A gyártónak – amennyiben az nem azonos, ott a forgalmazási engedélyesnek - ki kell értékelnie a felülvizsgálat eredményeit és fel kell becsülnie, hogy szükséges-e helyesbítő vagy megelőző tevékenységet vagy bármilyen újvalidálást végeznie, a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszernek megfelelően. Kell, hogy legyenek kezelési eljárások a folyamatban lévő eljárásokra, illetve meg kell lennie e tevékenységek felülvizsgálatának, és a hatékonyságukat bizonyítani kell önellenőrzés során. A minőségi felülvizsgálatokat lehet terméktípusonként is csoportosítani, pl. szilárd forma, folyadékforma, steril termékek stb., ahol az tudományosan megindokolt.

Ahol a forgalomba hozatali engedélyes nem a gyártó, ott kell lennie egy technikai megállapodásnak a különböző felek között, amely meghatározza a megfelelő felelősségeket a termékminőségi összefoglaló elkészítésére nézve.

Minőségügyi Kockázatkezelés

1.12 A minőségügyi kockázatkezelés egy szisztematikus folyamat a gyógyszerek minőségét érintő kockázatok megbecslésére, ellenőrzésére, kommunikációjára és kockázatok összefoglalására. Alkalmazható proaktívan és retrospektívan is.

1.13 A minőségügyi kockázatkezelés alapelvei a következők:

- i. A minőségi kockázatok értékelése tudományos ismereteken, a folyamattal kapcsolatos tapasztalaton alapszik, és a páciens védelmét tűzi ki célul
- ii. Az erőfeszítés nagyságrendje, a minőségügyi kockázatkezelés formalitása és dokumentációja a kockázat nagyságrendjével arányos mértékű

A minőségügyi kockázatkezelési folyamatok példái és alkalmazásai megtalálhatóak az Útmutató 3. Részében fellelhető ICH Q9-ben.