

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Útmutatói**

19. Melléklet

Referencia- és ellenminták

Dokumentumelőzmények	
Az új melléklet hatályosságának kezdete	2006. június 1.

1. Alkalmazási terület

1.1 A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelveinek ez a melléklete útmutatást ad a gyógyszeralapanyagok, csomagolóanyagok, késztermékek referencia mintáinak mintavételére, kezelésére, valamint a késztermékek ellenminta készzésére vonatkozóan

1.2 A vizsgálati készítményekre vonatkozó különleges előírások a 13. mellékletben találhatóak meg

1.3 Ez a melléklet útmutatást ad a parallel import/gyógyszer nagykereskedelmi tevékenység során az ellenminták vételére vonatkozóan is.

2. Elvek

2.1 A minták megőrzésének két célja van. A megfelelő minták biztosítása analitikai vizsgálatok céljára, illetve a késztermék mintapéldányának megőrzése. Ezért a minták két kategóriába sorolhatók:

Referencia minta: gyógyszeralapanyag, csomagolóanyag, vagy késztermék egy gyártási tételének a mintája, melyet az adott gyógyszer tétel lejáratí idején belül szükségessé váló analitikai vizsgálat céljából őriznek meg. Amennyiben a stabilitásuk lehetővé teszi, a kritikus köztítermékekből is el kell tenni mintát (pl. amelyek analitikai vizsgálatot és felszabadítást igényelnek), vagy például olyan köztítermékekből, melyeket a gyártóhelyről kiszállítják, ezáltal kikerülnek a gyártó felügyelete alól.

Ellenminta: a késztermék gyártási tétel csomagolási egységének mintája, melyet azonosítási célból tárolnak. A gyártási tétel lejáratí idejéig szükség van arra, hogy azonosítani tudják például a megjelenést, a csomagolás módját, a címkézést, a betegtájékoztatót/használati utasítást, gyártási számot, lejáratí időt. Különleges esetben el lehet tekinteni attól, hogy egynél több mintát eltegyenek, pl. ha kis darabszámú tételt több különböző piacra csomagolják, vagy a gyógyszerkészítmény nagyon drága.

Sok esetben a késztermékeknél a referenciaminta és az ellenminta megegyezik (például csomagolt késztermékek). Ilyen esetben az ellenminta és a referencia minta felcserélhető.

2.2 A gyártó, importőr és a gyártási tétel felszabadításának telephelye a 7. és 8. pontban

meghatározott módon köteles a késztermék minden egyes gyártási tételéből referencia és/vagy ellenmintát tartani, ezen kívül a gyártónak referencia mintát kell tartania a gyártási tétel kiindulási anyagaiból és/vagy a köztitermékből (kivétel lásd 3.2 pont). Minden csomagolóhelynek rendelkeznie kell minden gyártási tétel elsődleges és másodlagos csomagolóanyagainak referencia mintáival. A nyomtatott csomagolóanyagok referenciamintájaként a csomagolt késztermék referencia és/vagy ellenmintája (melynek része a csomagolóanyag) elfogadható

2.3 A referencia minták és/vagy ellenminták a késztermék vagy kiindulási anyag gyártási tétel megfelelőségének bizonyítékául szolgálnak és ellenőrizhetők, például késztermék minőségi kifogás esetén, vagy ha aggály merül fel a forgalombahozatali engedélynek való megfelelőséggel, a címkézéssel/csomagolással, vagy gyógyszer mellékhatás figyelés (pharmacovigilance) jelentéssel kapcsolatban

2.4 A minták nyomonkövetésének dokumentumait meg kell őrizni és az ellenőrző hatóság rendelkezésére kell tudni bocsátani.

3. Tárolási idő

3.1 A késztermék minden egyes gyártási tételének referencia mintáit és ellenmintáit a lejáratú idő után legalább egy évig meg kell őrizni. A referencia mintát a saját elsődleges csomagolóanyagában, vagy olyan csomagolásban kell eltartani, amelynek összetétele megegyezik azzal az elsődleges csomagolóanyaggal, amiben a terméket forgalmazzák.

3.2 Ha a tagállam, melynek területén a gyártó cég található- jogszabályai hosszabb időszakot nem állapítanak meg, a kiindulási anyagok mintáit (kivéve a gyártási folyamatban felhasznált oldószerek, gázok, vagy víz) a késztermék felszabadítása után legalább két évig meg kell őrizni. Ezt az időszakot abban az esetben lehet rövidíteni, ha az anyag stabilitása – ahogy rögzítésre is került a minőségi előírásban– ennél rövidebb ideig tart. A csomagolóanyagokat a késztermék lejáratú idejéig meg kell őrizni.

4. A referencia minták és az ellenminták mennyisége

4.1 A referencia minták mennyisége legyen elegendő ahhoz, hogy azokból kétszer el lehessen végezni a nemzeti hatóság által elfogadott forgalombahozatali engedélyben szereplő teljes analitikai vizsgálatot. Amennyiben bármely vizsgálathoz az van előírva, akkor bontatlan csomagolási egységet kell alkalmazni. A fentiekől való bármely tervezett eltérést indokolni

kell, és jóvá kell hagyatni az illetékes hatósággal.

4.2 A nemzeti előírásokat figyelembe kell venni a referencia minták, indokolt esetben az ellenminták mennyiségénél is.

4.3 A referencia minták legyenek reprezentatívak arra a gyógyszeralapanyag, köztitermék, vagy késztermék gyártási tételre nézve, amelyből vették őket. További minták vehetők a gyártási folyamat legkritikusabb részének monitorozása céljából (pl. a folyamat elejéről és végéről). Ha a gyártási tételt több részletben csomagolják, minden csomagolási műveletből legalább egy referencia mintát kell venni. A fentiektől való bármely tervezett eltérést indokolni kell és jóvá kell hagyatni az illetékes hatósággal.

4.4 Az utolsó gyártási tétel lejáratát követő legalább egy évig biztosítani kell, hogy minden vizsgálati reagens és eszköz rendelkezésre álljon, vagy elérhető legyen abból a célból, hogy szükség esetén a minőségi előiratban szereplő valamennyi vizsgálatot el lehessen végezni.

5. Tárolási körülmények

5.1 A késztermék és hatóanyag referencia minták tárolási körülményeinek meghatározása során a gyógyszer törzskönyvezésre vonatkozó szabályokat is figyelembe kell venni.

5.2 A késztermék tárolási körülményei legyenek összhangban a forgalombahozatali engedélyben rögzítettekkel. (pl. hűtött tárolás, ha szükséges).

6. Szerződések

6.1 Amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártási tétel az EGT-n belüli felszabadításáért felelős gyártóhely(ek) különböző jogi személyek, a referencia minták/ellenminták vételének és tárolásának felelősségét írásos szerződésben kell lefektetni a felek között a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) irányelveinek 7. Fejezete alapján. Ugyanez érvényes akkor is, ha a termékért az EGT piacon teljes felelősséget vállaló gyártóhelyen kívül bármilyen gyártási vagy felszabadítási tevékenységet végeznek. A referencia minták és ellenminták vételével és megőrzésével kapcsolatos felelősségeket az érintett felek között írásos szerződésben kell meghatározni.

6.2 A Meghatalmazott Személy, aki a gyártási tétel forgalomba hozatalához a bizonylatot

kiállítja, köteles gondoskodni arról, hogy a gyártási tételhez tartozó referencia minták és ellenminták az előírt időszakon belül bármikor rendelkezésre álljanak. Amennyiben indokolt, a Meghatalmazott Személy hozzáférési jogát a mintákhoz szerződésben kell lefektetni.

6.3 Amennyiben a késztermék gyártásában több gyártóhely vesz részt a referencia minták és az ellenminták vételének és tárolásának felügyeletében a szerződések megléte és elérhetősége kulcsfontosságú.

7. Referencia minták – Általános rendelkezések

7.1 Mivel a referencia mintákat az analitikai vizsgálatok céljára tárolják, ezek bármikor álljanak a validált módszerekkel rendelkező analitikai laboratórium rendelkezésére. A kiindulási anyagokból és a késztermékből referencia mintát kell készítenie az EGT területén, a késztermék eredeti gyártóhelyén.

7.2 Ha a késztermék gyártója nem az EGT területén van, a következő rendelkezések érvényesek.

7.2.1 Ha a gyártóhely országának hatósága és az Európai Közösség hatósága között kölcsönös egyezmény van érvényben (Mutual Recognition Agreement, MRA) a referencia mintákat vehetik és tárolhatják a gyártóhelyen. Ezt a tényt az importőr/a gyártási tétel felszabadítójának helye és az EGT területén kívül eső gyártó között létrejött szerződésben kell lefektetni.

7.2.2 Amennyiben nincs érvényben levő egyezmény (MRA), a késztermék referencia mintáit csak az EGT területén levő, gyógyszergyártási engedéllyel rendelkező cég veheti és tárolhatja. A mintákat a felek között érvényben levő szerződés(ek) alapján kell venni és tárolni. A mintákat azon a helyen kell tárolni, ahol az importőr a minták vizsgálatát végzi, vagy végezteti

7.2.3 A kiindulási anyagokból és a csomagolóanyagokból vett mintákat azon a gyártóhelyen kell megőrizni, ahol a késztermék gyártásához felhasználták azokat.

8. Ellenminták – Általános rendelkezések

8.1 Az ellenmintáknak reprezentálniuk kell a késztermék EGT területén fogalomba hozott gyártási tételét. Annak igazolására, hogy a termék külső jegyei megfelelnek a

forgalombahozatali engedélynek, illetve az érvényes EU jogszabályoknak, szükségessé válhat az ellenminták vizsgálata.. Ezért az ellenmintákat minden esetben tárolni kell az EGT területén. Lehetőleg azon a helyen kell tárolni, ahol a Meghatalmazott Személy bizonylattal igazolja a késztermék gyártási tételének felszabadítását.

8.2 A 8.1 ponttal összhangban, ha MRA van érvényben, az ellenmintákat meg kell őrizni az EGT területén kívül eső ország gyártóhelyén (lásd a 7.2.2 pontot), ezen kívül az EGT területén belül is kell tartani ellenmintákat.

8.3 Annak érdekében, hogy az illetékes hatóság bármikor ellenőrizhesse az ellenmintákat, azok csak gyártási engedéllyel rendelkező telephelyen (gyártóhelyen) tárolhatók.

8.4 Ha több, mint egy gyártóhely van az EGT területén belül, amely a gyógyszer importjával, csomagolásával, vizsgálatával, felszabadításával foglalkozik, az ellenminták vételének és tárolásának módját a felek között létrejött szerződés(ek)ben kell lefektetni

9. Parallel import tárgyát képező termékek referencia mintái és ellenmintái

9.1 Ha a másodlagos csomagolást nem nyitják ki, csak a felhasznált csomagolóanyagot kell megőrizni, mert nem áll fenn, vagy minimális a termék keveredésének veszélye.

9.2 Ha a másodlagos csomagolóanyagot felbontják, például kartont, vagy betegtájékoztatót cserélnek, a terméket is tartalmazó csomagolási egységenként kell mintát venni, miután az összekészítésnél fennáll a keveredés veszélye. Nagyon fontos, hogy keveredés esetén gyorsan meg tudják állapítani, hogy ki a felelős (az eredeti gyártó, vagy a párhuzamos importőr). Ez a termék kivonásnál nyer jelentőséget.

10. Referencia minták és ellenminták a gyártó megszűnése esetén

10.1 Ha egy gyógyszergyártó bezárt és a gyártási engedélyét feladta, visszavonták, vagy szünetelteti, feltételezhetően sok le nem járt gyártási tétel marad forgalomban. Azért, hogy ezek a gyártási tételek a piacon maradhassanak, a gyártónak részletes intézkedéseket kell tennie a referencia minták és ellenminták (valamint az ehhez kapcsolódó GMP dokumentumok) engedélyezett tárolóhelyre szállításáról. A gyártó kötelessége az illetékes hatóságot megnyugtató módon megoldani a tárolást és szükség esetén biztosítani a hatóság hozzáférését.

10.2 Ha a gyártó nincs abban a helyzetben, hogy megtegye a szükséges intézkedéseket, lehetősége van ezt a tevékenységet delegálni egy másik gyártónak. A forgalombahozatali engedély jogosultja felelős az intézkedések delegálásáért és azért, hogy az illetékes hatóságot minden szükséges információval ellássa. Ezen túlmenően a forgalombahozatali engedély jogosultjának a referencia minták és ellenminták elhelyezésének tervezett módjáról minden olyan tagország illetékes hatóságával egyeztetnie kell, ahol az érintett termék(ek)ből le nem járt gyártási tételek vannak forgalomban.

10.3 A fenti követelmények abban az esetben is érvényesek, ha a gyártóhely, amely megszűnik, az EGT területén kívül van. Ilyen esetben az importőr különösen felelős a megfelelő intézkedések végrehajtásáért és az illetékes hatóságokkal való egyeztetéséért.