

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

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

1. Fejezet

Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer

A részletes iránymutatások 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 iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az 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 engedély jogosultjának csak olyan gyógyszert szabad gyártania, amely megfelel a felhasználás céljára 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 teljesítéséhez 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 teljes mértékben dokumentálnak és ellenőrzött hatékonyságúnak kell lennie. A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer minden részét megfelelő személyzettel, helyiségekkel, berendezésekkel és létesítményekkel kell ellátni. További jogi felelősségek vonatkoznak a gyógyszergyártási engedély jogosultjára és a Meghatalmazott Személy(ek)re (*Qualified Person, QP*).

A Minőségirányítás, a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat és a Minőségügyi Kockázatkezelés alapelvei kölcsönös kapcsolatban állnak egymással. Itt kerülnek leírásra a gyógyszerek gyártásában és ellenőrzésében betöltött alapvető fontosságuk és kapcsolataik kiemelésének céljából.

A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer

1.1 A Minőségirányítás egy tágkörű fogalom, amely magába foglal minden olyan tényezőt, mely 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 a felhasználás céljára. Tehát a Minőségirányítás magába foglalja a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatot.

1.2 A GMP vonatkozik minden termék-életciklus fázisra, a kísérleti gyógyszerek gyártásától, a technológiaátadásra, a kereskedelmi célú gyártásra, egészen a termékek gyártásának leállításáig. Habár a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszer kiterjeszhető az ICH Q10 által leírt gyógyszerészeti fejlesztési életciklusok fázisaira is – mely bár opcionális –, de elősegítheti az innovációt és a folyamatos fejlődést, illetve erősítheti a gyógyszerészeti fejlesztés és gyártási tevékenységek kapcsolatát. Az ICH Q10 ezen iránymutatás III. Részében található, és alkalmazható 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. A rendszer hatékonysága azonban általában a telephelyek működésén nyilvánul meg.

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

- i. A termék megvalósítás egy olyan rendszer kialakításával, tervezésével, végrehajtásával, fenntartásával és folyamatos fejlesztésével történik, mely konzisztensen lehetővé teszi a megfelelő minőségi tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek előállítását;
- ii. A termék- és folyamat ismeret minden életciklusban kezelve van;
- iii. A gyógyszer a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat követelményeit figyelembe véve vannak kialakítva és fejlesztve;
- iv. A gyártási és ellenőrzési műveletek egyértelműen meghatározottak és megfelelnek a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatnak;
- v. A vezetői felelősségek egyértelműen meghatározottak;
- vi. Ki vannak alakítva a megfelelő intézkedések a kiindulási- és csomagolóanyagok gyártására, beszállítására és felhasználására, 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 monitorozásának eredményei figyelembe vannak véve a felszabadításkor, az eltérések kivizsgálásakor, és a jövőbeli lehetséges hibák megelőzésére irányuló tevékenységek megtervezésekor;
- x. A gyártásközi termékeken minden szükséges ellenőrzés, és minden egyéb gyártásközi ellenőrzés és validálás végre van hajtva;
- xi. Az aktuális folyamat- és termék ismereti szintnek megfelelő minőségügyi fejlesztések végrehajtásával 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 minőségügyi célok elérésének, illetve annak megerősítésére, hogy nem történt szándékolatlan termékminőség-károsítás;
- xiv. Az eltérések kivizsgálásakor, a termékhiba-gyanús esetek és egyéb problémák eseteiben megfelelő szintű gyökérok-analízist kell végrehajtani. 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 gyökérok(ok) azonosítását, és ezek szerint kell eljárni. Ahol emberi hibát gyanúsítanak vagy

határoznak meg okként, akkor azt igazolni annak biztosításával, 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 monitorozni és értékelni kell a Minőségügyi Kockázatkezelés elveinek megfelelően;

- xv. A gyógyszereket nem adják el vagy szállítják ki, mielőtt egy Meghatalmazott Személy nem bizonylatolta, hogy minden egyes gyártási tételt a Forgalomba Hozatali Engedély vagy bármilyen más gyógyszerek gyártásával, ellenőrzésével és felszabadításával kapcsolatos előírások követelményei szerint gyártottak és ellenőriztek;
- xvi. Ki vannak alakítva a megfelelő intézkedések, amelyekkel amennyire csak lehetséges, biztosítva van, hogy a gyógyszereket úgy tárolják, forgalmazzák és ezeket követően úgy kezeljék, hogy azok minőségüket megőrizhessék a lejárat idejük alatt;
- xvii. Ki van alakítva egy önellenőrzési és/vagy minőségügyi audit, amellyel 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, lekommunikáltak és végrehajtottak 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 a rendszer folyamatos fejlesztési lehetőségeinek azonosításának céljából.

1.7 A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszernek meghatározottnak és dokumentálnak kell lennie. Kell, hogy legyen egy Minőségügyi Kézikönyv (*Quality Manual*) vagy azzal ekvivalens dokumentum, amely tartalmazza a minőségirányítási rendszer leírását, beleértve a vezetői felelőségeket is.

A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat

1.8 A Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat a Minőségirányítás azon része, amely biztosítja, hogy a termékek úgy legyenek konzisztensen gyártva és ellenőrizve, hogy megfeleljenek a felhasználási céljuknak megfelelő minőségi követelményeknek, illetve annak, ahogyan 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 az előírt minőségű és specifikációknak megfelelő 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 kiszolgáló rendszerek;
 - Helyes anyagok, tárolók és címkék;
 - A Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszerrel összhangban lévő, 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 az operátorok ennek megfelelően vannak képezve;
- vi. Manuálisan és/vagy feljegyzést végző eszközökkel a gyártás során olyan feljegyzések készülnek, melyek bizonyítják, hogy a meghatározott eljárások és instrukciók által megkövetelt minden lépés végre lett hajtva, és a termék mennyisége és minősége a vártaknak megfelelően alakult;
- vii. Minden jelentős eltérést teljesen feljegyeztek, a gyökérok meghatározásának céljából kivizsgáltak, és végrehajtották a megfelelő helyesbítő és megelőző tevékenységeket;
- viii. Az egyes tételek teljes történetének nyomon követhetőségét lehetővé tevő gyártási – beleértve a forgalmazást is – feljegyzéseket elérhető és hozzáférhető módon tárolják;
- ix. A termékek forgalmazásának módja minden minőségi kockázatra nézve minimalizált és figyelembe veszi a Helyes Forgalmazási Gyakorlatot;
- x. Ki van alakítva egy olyan rendszer, amellyel bármelyik tételt vissza lehet hívni annak eladása vagy kiszállítása után;
- xi. A termékekkel kapcsolatos panaszoknak utánajárnak, a minőségi hibák okait kivizsgálják, a hibás termékekre vonatkozólag pedig megfelelő intézkedéseket hoznak a hibák újbóli előfordulásának megakadályozására.

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 a szükséges és releváns vizsgálatok elvégzését, illetve azt, hogy se anyagok ne legyenek felhasználásra 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 az alapanyagok, csomagolóanyagok, közti-termékek, ömlesztett termékek és késztermékek

- mintavételezéseire és vizsgálataira, illetve ahol megfelelő, a környezeti állapotok GMP célú monitorozására;
- ii. Az alapanyagok, csomagolóanyagok, közttermékek, ömlesztett termékek és késztermékek mintavételezéseit erre felhatalmazott személyzet végzi jóváhagyott utasítások szerint;
 - iii. A vizsgálati módszerek validáltak;
 - iv. Manuálisan és/vagy feljegyzést végző eszközökkel olyan feljegyzések készülnek, amelyek bizonyítják, hogy minden szükséges mintavételezési, ellenőrzési és vizsgálati eljárás valóban végre lett hajtva. Minden eltérést teljes mértékben fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni;
 - v. A késztermékek a Forgalomba Hozatali Engedély vagy Klinikai Vizsgálati Engedélynek megfelelő minőségben és mennyiségben tartalmaznak aktív hatóanyagot, előírt tisztaságúak és a megfelelő tárolókban vannak elzárva és helyesen vannak felcímkézve;
 - vi. Készülnek feljegyzések az ellenőrzések eredményeiről, és arról, hogy az alapanyagok, csomagolóanyagok, közttermékek, ömlesztett termékek és késztermékek vizsgálati eredményei hivatalosan össze lettek hasonlítva a specifikációkkal. A termékek értékelésének tartalmaznia kell a releváns gyártási dokumentáció összefoglalását és értékelését, illetve a meghatározott eljárásoktól való eltérések értékelését is;
 - vii. Egy tétel termék sem kerül felszabadításra eladásra vagy kiszállításra egy Meghatalmazott Személy olyan bizonylatolása előtt, amely összhangban van a 16. Melléklettel összhangban lévő, releváns meghatalmazások követelményeivel.
 - viii. A 19. Mellékletnek megfelelően, elegendő mennyiségű alapanyag és termék referenciaminta van tárolva annak érdekében, hogy szükség esetén a termék jövőbeli vizsgálata lehetővé legyen téve. A minta a végső csomagolásában van tárolva.

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, az alapanyagok és késztermékek jelenlegi specifikációinak való megfeleléségének megállapításának, bármilyen trend felderítésének, és termék- és folyamatfejlesztési lehetőségek azonosításának céljából. Ezeket a felülvizsgálatokat évente kell elvégezni és dokumentálni az előző felülvizsgálatok eredményeinek figyelembevételével, és legalább a következőket kell tartalmaznia:

- i. A termék előállításánál felhasznált alapanyagok és csomagolóanyagok felülvizsgálata – kifejezetten az új forrásokból származóakra –, különösképpen kitérve a hatóanyagok beszállítói láncának nyomon követhetőségének 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 kivizsgálásai.

- iv. Minden eltérés 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 Engedély módosítások 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 forgalomba hozatali engedély vagy forgalomba hozatali engedély módosítások esetén, 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 egyezségek felülvizsgálata, aktualitásuk biztosításának céljából.

1.11 A gyártási engedély jogosultjának – amennyiben az nem azonos, ott a forgalomba hozatali engedély jogosultjának – ki kell értékelnie a felülvizsgálat és a készített értékelés eredményeit annak céljából, hogy szükséges-e helyesbítő vagy megelőző tevékenységet hoznia vagy bármilyen újvalidálást végeznie, a Gyógyszerészeti Minőségügyi Rendszerrel összhangban. Kell, hogy legyenek kezelési eljárások ezen tevékenységek kezelésére és felülvizsgálatára, és az eljárások hatékonyságát 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 engedély jogosultja nem a gyártó, ott kell lennie egy technikai megállapodásnak a különböző felek között, amely meghatározza a megfelelő felelőségeket a termékminőségi összefoglaló elkészítésére nézve.

Minőségügyi Kockázatkezelés

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

1.13 A minőségügyi kockázatkezelés alapelvei a következők:

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

A minőségügyi kockázatkezelés folyamatainak és alkalmazásainak példái megtalálhatóak az Iránymutatás 3. Részében fellelhető ICH Q9-ben.