

~~Revize kap.3 a 5 EU GMP (VYR-32)~~

[1]



Důvody pro změnu kapitol 3 a 5 (1)

- Hlavní cíl: poskytnout zlepšené pokyny k zabránění křížové kontaminace s použitím toxikologických nástrojů
- Změna kap. 3.6 – stávající formulace vyžaduje výklad jak průmyslu tak regulačních autorit, které přípravky se mají vyrábět v dedikovaných prostorech/zařízeních

Důvody pro změnu kapitol 3 a 5 (2)

Kapitola 5

- ❏ Změna v odst. 17-21 + nový bod – prevence křížové kontaminace
- ❏ Odst. 27-30 + nový odstavec – požadavky na kvalifikaci dodavatelů (zajištění výroby LL v souladu s SVP) - v jiné přednášce
- ❏ Nové odst. 35 a 36 – požadavky ke zkoušení vstupních materiálů
- ❏ Odst.71 – oznamování omezení výroby

Historie revize kap. 3 a 5 (1)

- ❏ Concept paper publikovala EMA v 02/2005, připomínky např. od EFPIA – nedefinovat výrobky, ale při výrobě zhodnotit rizika, jako zdravotní a bezpečnostní rizika výrobku, typ zařízení, fázi výroby atd.
- ❏ Aktualizaci revize publikovala EMA v 12/2009 – návrh na zapojení toxikologa při zavádění nových přípravků, návrh na konzultace s příslušnou regulační autoritou
- ❏ Publikace revidovaných kapitol 3 a 5 v srpnu 2014 s účinností od 1.3.2015, odložená účinnost kap. 3.6 a 5.20 pro přípravky nově zaváděné na sdílená pracoviště od 1.6.2015 a na LP již vyráběné před 1.12.2015, další ustanovení je pro veš LP. Zohledněna účinnost dokumentu EMA „Toxicological evaluation....“ který platí od 1.6.2015.

Historie revize kap. 3 a 5 (2)

Hlavní aspekty diskutované v průběhu revize:

- ☉ Možnost vytvoření určitého seznamu přípravků, pro které by byly dedikované prostory povinné
- ☉ Rozhodnutí opustit uvádění kategorie přípravků v Pokynech
- ☉ Zaměření se na metodologii, která je založena na vědeckých principech

Revize kap. 3 a 5 - strategie EU

GMP inspektoři revidovali kap. 3 a 5 s důrazem na:

- 👁 **Užití QRM**
- 👁 **Odkazy na užití toxikologického hodnocení (details však nejsou zahrnuty)**
- 👁 **Pokyny k technickým a organizačním opatřením k zabránění křížové kontaminace**

Přenechání toxikologických pokynů (toxikologických nástrojů) odborníkům v této oblasti.

Revize kap. 3 (1)

Kapitola 3.6

- ☞ **Vhodným designem a vhodnou obsluhou má být zabráněno křížové kontaminaci všech produktů.**
- ☞ **Opatření k zabránění křížové kontaminace mají být přiměřená danému riziku.**
- ☞ **K posouzení a ke kontrole těchto rizik má být použit systém řízení rizik pro jakost.**
- ☞ **Může být nutné dedikovat prostory a zařízení pro výrobní a/nebo balicí operace v závislosti na míře rizika.**

Revize kap. 3 (2)

Kdy jsou vyžadovány dedikované prostory a zařízení?

- ☞ riziko není možno kontrolovat přiměřenými výrobními a/nebo technickými prostředky,
- ☞ vědecká data z toxikologického posouzení nepodporují kontrolovatelné riziko (např. alergizující potenciál vysoce senzibilizujících materiálů, jako jsou například beta laktamy) nebo,
- ☞ limity závažných reziduí, odvozené z toxikologické studie, nemohou být uspokojivě stanoveny validovanou analytickou metodou.

Revize kap. 5 (1)

Kap. 5.17

- ☞ Na pracovištích ve výrobě léčiv vyloučit zpracování **neléčiv**;
- ☞ Výjimky možné, pokud je zabráněno křížové kontaminaci dostatečnými **technickými opatřeními**;
- ☞ Výroba a/ nebo skladování toxických látek, jako jsou například pesticidy a herbicidy – **NE!!** (s výjimkou toxických látek použitých přímo při výrobě LP)

Revize kap. 5 (2)

Kap. 5.18

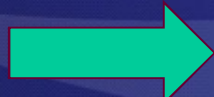
- ☞ Zabránit křížové kontaminaci výchozích materiálů nebo produktů jiným materiálem nebo produktem.
- ☞ Posoudit riziko náhodné křížové kontaminace vycházející z nekontrolovaného uvolňování různých částic z léčivých látek, ostatních vstupních surovin a produktů ve výrobě, z reziduí uvolňovaných ze zařízení a z oblečení operátorů.
- ☞ Význam rizika je různý podle povahy kontaminantu a produktu, který je kontaminován.
- ☞ Nejvyšší riziko: přípravky podávané injekčně a přípravky podávané dlouhodobě.

Revize kap. 5 (3)

Zabránění křížové kontaminace (kap. 5.19)



Vhodný design prostor a zařízení



Vhodný design procesů



Zavádění technických a organizačních opatření



Reprodukovatelnost procesů čištění

Revize kap. 5 (4)

Posouzení a řízení rizik křížové kontaminace (K 5.20)



Revize kap. 5 (5)

Proces řízení rizik pro jakost



základ pro stanovení míry a nutnosti dedikovat prostory a zařízení pro určitý produkt či skupinu produktů

- Dedikovat lze část zařízení přicházející do styku s produktem nebo celé zařízení;
- Možnost omezit výrobní aktivity do odděleného nezávislého výrobního prostoru.

Revize kap. 5 (6)

Kap. 5.21 - rozsah **technických** a organizačních opatření potřebných pro kontrolu rizika křížové kontaminace:

- ☞ Dedikované výrobní zařízení;
- ☞ Nezávislé výrobní prostory se samostatným výrobním zařízením a odděleným vytápěním, ventilací a vzduchotechnikou (HVAC);
- ☞ Výrobní procesy, prostory a zařízení navrženy tak, aby se minimalizovala možnost křížové kontaminace během výroby, údržby a čištění;
- ☞ Použití „uzavřených systémů“ během výroby či během transferu materiálu/produktu mezi zařízeními;

Revize kap. 5 (7)

Kap. 5.21 – pokračování

- ☉ Použití bariérových systémů, včetně izolátorů, jako ochranných opatření;
- ☉ Řízené odstraňování prachových částic blízko zdroje kontaminace, např. použitím odtahu;
- ☉ Dedikování zařízení, dedikování částí, které jsou v kontaktu s produktem, nebo jsou obtížně čistitelné (např. filtry), dedikování nástrojů údržby;
- ☉ Používání jednorázových pracovních pomůcek;
- ☉ Používání zařízení navrženého tak, aby byla údržba jednoduchá

Revize kap. 5 (8)

Kap. 5.21 – pokračování

- ☞ Vhodné používání **propustí a tlakových kaskád**, aby se zabránilo šíření možných **polétavých kontaminantů** mimo daný prostor;
- ☞ **Minimalizace rizika kontaminace** způsobené recirkulací nebo opakovaným vstupem **neupraveného, nebo nedostatečně upraveného vzduchu**;
- ☞ Používání **automatických systémů „clean in place“** s validovanou účinností;
- ☞ U společných umývacích prostor **oddělení prostoru pro mytí, sušení a skladování zařízení**.

Revize kap. 5 (9)

Kap. 5.21 – organizační opatření

- ☞ Dedikování celého výrobního závodu nebo oddělených výrobních prostor **kampaňovitě**  čistící postup s validovanou účinností;
- ☞ Ponechávat určené ochranné oděvy uvnitř prostor, kde jsou vyráběna léčiva s **vysokým rizikem křížové kontaminace** (příklad výroba hormonů);
- ☞ U produktů s **vyšším rizikem**  otázka ověření čištění po každé kampani jako detekční nástroj na podporu systému řízení rizik pro jakost;

Revize kap.5 (10)

Kap. 5.21 – organizační opatření (2)

- ☞ **Validate** čistění nekontaktních ploch;
- ☞ **Monitoring** vzduchu výrobních a přilehlých prostor k prokázání účinnosti přijatých opatření
- ☞ Konkrétní opatření pro **nakládání s odpady**, kontaminace oplachovou vodou a znečištěným oblečením;
- ☞ Zaznamenávání rozlití nebo rozsypání, nežádoucích událostí nebo odchylek od postupů;

Revize kap. 5 (11)

Kap. 5.21 – Organizační opatření (3)

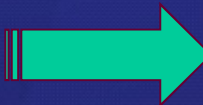
- ☞ Postupy čištění prostor a zařízení takové, aby samotné nepředstavovaly riziko křížové kontaminace;
- ☞ Detailní záznamy pro postupy čištění, k zajištění shody se schválenými čistícími postupy, používání štítků k označení stavu, v němž se zařízení a výrobní prostory nacházejí;
- ☞ Kampaňovité používání společných umývacích prostor;
- ☞ Dohled nad pracovními návyky, k zajištění účinnosti školení a shody s příslušnými procesními kontrolami.

Revize kap. 5 (12)

Kap. 5.35

- Odpovědnost výrobců LP za kontrolu výchozích materiálů dle požadavků RD – minimální požadavek **Ověření totožnosti každé šarže (dle doplňku 8)**
- Zkoušky totožnosti výchozích materiálů mají být prováděny podle metod a specifikací uvedených v příslušné registrační dokumentaci.
- Možnost **převzetí analýz** (částečně i úplně) od schváleného výrobce výchozích materiálů

Kap. 5.36 Požadavky na externí testování

- Kontrola podmínek distribuce  **validita výsledků testů**

Revize kap. 5 (13)

Kap. 5.36 – pokračování

- 👁️ **Audity míst zkoušení výchozích materiálů výrobcem LP nebo třetí stranou – shoda s SVP a RD;**
- 👁️ **Náležitosti analytického certifikátu od výrobce výchozího materiálu (shoda se specifikací, podpis oprávněné osoby)**
- 👁️ **Podmínky pro redukci kontroly jakosti výchozích materiálů u výrobce LP – hodnocení dodaných šarží, historie shody;**
- 👁️ **Požadavek na výrobce LP provádět kompletní analýzu - interval dle analýzy rizik, šetření při neshodě**

Revize kap. 5 (14)

- ☞ Kap 5.45 Výběru, kvalifikaci, schválení a udržování dodavatelů primárních a potištěných obalových materiálů má být věnována obdobná pozornost, jako u dodavatelů výchozích materiálů.
- ☞ Kap. 5.70 pro případ nedostatku LP z důvodu omezení výroby – oznámení výpadku ve výrobě DRoR a ten pak národní regulační autoritě