

**Ghid privind stabilirea, în funcție de starea de sănătate, a limitelor de expunere utilizate în identificarea riscului pentru fabricația diferitelor produse medicinale în spații comune**

**CUPRINS:**

**Rezumat**

**1. Introducere**

**2. Scop**

**3. Bază legală**

**4. Determinarea limitelor de expunere pe baza stării de sănătate**

**4.1 Calculul unei expuneri zilnice permise (PDE)**

**4.2 Utilizarea datelor clinice**

**4.3 Extrapolarea pe alte căi de administrare**

**5. Considerații specifice**

**6. Raportarea strategiei de determinare a PDE**

**7. Implementare**

**8. Definiții**

**Referințe**

**Anexă**

## **Rezumat**

Atunci când diferite produse medicinale sunt fabricate în spații comune, potențialul de contaminare încrucișată este o preocupare. Produsele medicinale oferă un beneficiu animalului tratat; totuși, prin contaminare încrucișată, nu doar ca nu oferă vreun beneficiu animalului, dar chiar pot prezenta un risc. Prin urmare, prezența unor astfel de contaminanți ar trebui gestionată în funcție de riscul prezentat, care la rândul său este legat de niveluri ce pot fi considerate sigure pentru toate populațiile.

În acest scop, ar trebui folosite limite bazate pe starea de sănătate prin determinarea unei valori de prag sigure pentru a identifica riscurile prezentate. Derivarea unei astfel de valori prag (de exemplu, expunerea zilnică permisă (PDE) sau pragul de îngrijorare toxicologică (TTC)) ar trebui să fie rezultatul unei evaluări științifice structurate a tuturor datelor farmacologice și toxicologice disponibile, inclusiv date non-clinice și clinice.

Abaterile de la abordarea principală, evidențiată în acest ghid, pentru a obține astfel de niveluri de prag sigure, ar putea fi acceptată dacă este justificată în mod adecvat.

### **1. Introducere**

În timpul fabricării produselor medicinale, contaminarea încrucișată accidentală poate rezulta din eliberarea necontrolată de praf, gaze, vapori, aerosoli, material genetic sau organisme din substanțe active, alte materii prime și alte produse fiind prelucrate concomitent, precum și din reziduurile de pe echipamente și din îmbrăcămintea operatorilor. Datorită riscului, anumite clase de medicamente trebuiau să fie fabricate în instalații dedicate sau segregate cu autoconstituire, incluzând „anumite antibiotice, anumiți hormoni, anumite citotoxice și anumite produse medicinale foarte active”. Până în prezent nu este disponibil niciun ghid oficial pentru a ajuta producătorii să facă diferența între produsele individuale din aceste clase specificate.

Capitolele 3 și 5 din ghidul GMP au fost revizuite pentru a promova o abordare științifică și bazată pe risc și se referă la o „evaluare toxicologică” pentru stabilirea valorilor prag pentru identificarea riscurilor.

O măsură de reducere a riscurilor este curățenia, iar stabilirea limitelor pentru studiile de validare a curățeniei este utilizată pe scară largă în industria farmaceutică. Mai multe abordări sunt luate în considerare pentru a stabili aceste limite și adesea nu se iau în considerare datele farmacologice și toxicologice disponibile. Prin urmare, o abordare mai științifică, de la caz la caz, este justificată pentru identificarea riscurilor și pentru a sprijini măsurile de reducere a riscurilor pentru toate clasele de substanțe farmaceutice.

Obiectivul acestui ghid este de a recomanda o abordare pentru a revizui și a evalua datele farmacologice și toxicologice ale substanțelor active individuale, permițând astfel determinarea valorilor limită menționate în ghidul GMP. Aceste limite pot fi utilizate ca instrument pentru identificarea riscurilor și pot fi, de asemenea, utilizate pentru a justifica limitele utilizate în validarea curățeniei. Deoarece ingredientele farmaceutice active (API-urile) nu sunt discutate în capitolele 3 și 5 din ghidul GMP, pentru a obține o valoare prag pentru identificarea riscurilor ar putea fi aplicate principiile generale prezentate în acest ghid, acolo unde este necesar.

Abaterile de la abordarea principală evidențiată în acest ghid pentru a obține niveluri de prag sigure ar putea fi acceptată dacă este justificată în mod adecvat.

## **2. Scop**

Scopul prezentului ghid este de a asigura siguranța animalelor expuse substanțelor active reziduale prin intermediul produselor medicinale, precum și a consumatorilor potențial expuși substanțelor active reziduale prezente în alimentele de origine animală ca urmare a tratamentului animalelor producătoare de alimente cu produse medicinale veterinare în care sunt prezente substanțe active reziduale.

În acest sens, acest document își propune să recomande o abordare științifică pentru obținerea unei valori de prag pentru substanțele active individuale ce trebuie aplicată pentru identificarea riscurilor. Ghidul prezintă modul în care datele prin care este derivată valoarea pragului ar trebui prezentate, pentru a realiza o abordare clară și armonioasă în întreaga industrie farmaceutică.

### **3. Baza legală**

Acest ghid ar trebui citit împreună cu:

- EudraLex - Volumul 4 Liniile directoare privind bunele practici de fabricație (GMP), capitolele 3 și 5.
- Notă pentru îndrumări privind impuritățile: solvenți reziduali (CPMP / ICH / 283/95 împreună cu CPMP / ICH / 1507/02, CPMP / ICH / 1940/00 cor, CPMP / QWP / 450/03, EMEA / CVMP / 511/03 și CPMP / QWP / 8567/99).
- VICH GL18 (R): Impurități: Solvenți reziduali în noile produse medicinale veterinare, substanțe active și excipienți (EMA / CVMP / VICH / 502/99-Rev.1).
- Orientări privind limitele impurităților genotoxice (EMEA / CHMP / QWP / 251344/2006 și CPMP / SWP / 5199/02).

### **4. Determinarea limitelor de expunere pe baza stării de sănătate**

#### **4.1 Calculul unei expuneri zilnice permise (PDE)**

Procedura propusă în acest document pentru determinarea limitelor de expunere, în funcție de starea de sănătate, pentru o substanță activă reziduală se bazează pe metoda de stabilire a așa-numitei expuneri zilnice autorizate (PDE), așa cum este descris în anexa 3 a ICH Q3C (R4) „Impurități: Ghid pentru solvenți reziduali” și anexa 3 din VICH GL 18 privind „solvenții reziduali din noile produse medicinale veterinare, substanțe active și excipienți (revizuire)”. PDE reprezintă doza specifică de substanță care este puțin probabil să provoace un

efect advers dacă o persoană este expusă la sau sub această doză în fiecare zi toată viața.

Determinarea PDE implică:

- (i) identificarea pericolelor prin revizuirea tuturor datelor relevante,
- (ii) (ii) identificarea „efectelor critice”,
- (iii) (iii) determinarea nivelului fără efecte adverse observate (NOAEL) al constatărilor care sunt considerate a fi efecte critice
- (iv) utilizarea mai multor factori de ajustare pentru a explica diferitele incertitudini.

Anexele 3 din ghidurile ICH Q3C și VICH GL 18 prezintă următoarea ecuație pentru determinarea PDE:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

În funcție de starea de sănătate, stabilirea limitelor de expunere ce pot fi acceptate în produsele medicinale veterinare, ar fi, în principiu, posibilă prin utilizarea abordării PDE pentru a stabili limite diferite pentru diversele specii țintă. Cu toate acestea, acest lucru ar fi extrem de greu practicabil. În consecință, se consideră practic ca PDE-urile să fie stabilite presupunând expunerea umană. Nivelul de contaminare care poate fi acceptat este apoi calculat din PDE uman, chiar și atunci când produsul care va fi contaminat este un produs medicinal veterinar. Acest lucru reprezintă o abordare practică și este în concordanță cu abordarea luată în VICH GL 18, în care PDE umane sunt utilizate pentru a calcula limitele reziduale de solvent aplicate pentru produsele medicinale veterinare.

Derivarea limitelor va trebui să țină seama de doza care trebuie administrată, care va fi influențată de greutatea corporală a speciei tratate. Pentru a facilita acest lucru, PDE ar trebui să fie calculat ca mg/kg greutate corporală (adică folosind o cifră de ajustare a greutății de 1) și nu pentru fiecare persoană în parte. (În cazul în care, în

informațiile despre medicamentul care urmează să fie fabricat, se indică de preferință doza zilnică pentru un pacient, și nu cea bazată pe “mg/kgcorp”, pentru medicamentele de uz uman se utilizează o greutate corporală standard de 50 kg. Pentru produsele medicinale veterinare, dozele sunt exprimate în general în mg/kg greutate corporală. În situația în care acest lucru nu este posibil, ar trebui să se presupună o greutate corporală standard de 1 kg, reprezentând limita minimă a greutății unui animal.)

Atunci când produsul care poate deveni contaminat cu o substanță activă reziduală este un produs medicinal veterinar pentru administrare la animale producătoare de alimente, limita de report aplicată trebuie să țină seama atât de siguranța animalelor țintă, cât și de siguranța consumatorilor. Prin urmare, ar trebui demonstrat, pe baza scenariilor de expunere în cel mai rău caz, că nici animalul țintă, nici consumatorul nu vor fi expuși nivelurilor reziduale de substanță activă care depășesc PDE.

De asemenea, pot fi utilizate abordări alternative la NOAEL, cum ar fi doza de referință.

Utilizarea altor abordări pentru determinarea limitelor de expunere în funcție de starea sănătate ar putea fi considerată acceptabilă dacă este justificată în mod adecvat și științific.

### **Cerințe pentru identificarea riscurilor**

Identificarea riscurilor reprezintă evaluarea calitativă a proprietății inerente a unei substanțe de a produce efecte adverse. Pentru identificarea riscurilor, trebuie revizuite, pentru fiecare componentă, toate datele disponibile despre animale și oameni. Datele pentru identificarea riscurilor includ: date farmacodinamice non-clinice, studii de toxicitate cu doze repetate, studii de carcinogenitate, studii de genotoxicitate in vitro și in vivo, studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare, precum și date clinice (efecte terapeutice și adverse). Disponibilitatea datelor pentru o substanță activă variază în funcție de indicație și de stadiul de dezvoltare. Dacă datele sunt incomplete, decalajele identificate trebuie evaluate critic în ceea ce privește impactul pe care acestea îl pot avea asupra obținerii unei limite de expunere fiabile bazate pe starea de sănătate.

## **Identificarea efectelor critice**

Efectele critice includ cel mai sensibil indicator al unui efect advers observat în studiile de toxicitate non-clinică, cu excepția cazului în care există dovezi clare (de exemplu, din studii privitoare la mecanism, date farmacodinamice etc.) că aceste constatări nu sunt relevante pentru oameni sau pentru animalul țintă. Un efect critic ar include, de asemenea, orice efect clinic terapeutic și advers.

## **Stabilirea NOAEL**

Pentru toate efectele critice identificate, ar trebui stabilit un NOAEL. NOAEL este cea mai mare doză testată la care nu se observă niciun efect „critic”. Dacă efectul critic este observat în mai multe studii pe animale, NOAEL care apare la cea mai mică doză trebuie utilizat pentru calcularea valorii PDE. Dacă nu se obține NOAEL, poate fi utilizat cel mai scăzut nivel de efect advers observat (LOAEL). Un NOAEL bazat pe efectele farmacodinamice clinice trebuie să corespundă celei mai mari doze testate care este considerată ineficientă terapeutic.

## **Aplicarea factorilor de ajustare**

PDE este derivat prin împărțirea NOAEL pentru efectul critic la diferiți factori de ajustare (denumiți și factori de siguranță, incertitudine, evaluare sau modificatori) pentru a explica diferitele incertitudini și pentru a permite extrapolarea la un efect fiabil și robust la nivelul populației umane sau de animale șintă. F1 până la F5 abordează următoarele surse de incertitudine:

F1: Un factor (valori cuprinse între 2 și 12) pentru a explica extrapolarea între specii,

F2: Un factor de 10 pentru a explica variabilitatea între indivizi,

F3: Un factor 10 care să ia în considerare studiile de toxicitate cu doze repetate de scurtă durată, adică mai puțin de 4 săptămâni,

F4: Un factor (1-10) care poate fi aplicat în cazuri de toxicitate severă, de ex. carcinogenitate, neurotoxicitate sau teratogenitate non-genotoxice,

F5: Un factor variabil care poate fi aplicat dacă nu a fost stabilit nivelul fără efect. Atunci când este disponibil doar un LOEL, un factor de până la 10 poate fi utilizat în funcție de gravitatea toxicității.

Pentru tratarea incertitudinilor reziduale neacoperite de factorii de mai sus, se poate accepta utilizarea unor factori modificatori suplimentari, cu condiția fundamentării lor solide pe date din literatură și a unei justificări adecvate a utilizării acestora, cum este, de exemplu, lipsa datelor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare (vezi secțiunea 5.4).

Vă rugăm să consultați anexele 3 din ghidurile ICH Q3C (R4) și VICH GL 18 pentru îndrumări suplimentare cu privire la alegerea factorilor de ajustare F1 și F4. Utilizarea și alegerea factorilor de ajustare trebuie justificate. Când valoarea PDE se obține pe baza utilizării la om, se poate accepta o restricție de utilizare a factorului F2 și, eventual, a factorului F5. Abaterile de la valorile implicite pentru factorii de ajustare prezentați mai sus, pot fi acceptate dacă sunt justificate în mod adecvat și științific.

### **Selectarea PDE final**

Dacă au fost identificate mai multe efecte critice care au dus la calcularea mai multor valori PDE, trebuie luată o decizie cu privire la cel mai adecvat PDE care trebuie utilizat pentru procesul de validare a curățeniei, cu o justificare adecvată. De obicei, în mod implicit va fi utilizată cea mai mică valoare PDE.

## **4.2 Utilizarea datelor clinice**

Deoarece limita de expunere bazată pe starea de sănătate se stabilește în scopul asigurării utilizării la om în condiții de siguranță, calitatea datelor clinice la om se consideră foarte relevantă. Efectele farmacodinamice neintenționate la pacienți



cauzate de substanțele active contaminante pot constitui un risc, astfel încât datele farmacologice clinice trebuie luate în considerare la identificarea efectului critic. În contextul clinic, trebuie să se ia în considerare în ce măsură substanța activă în cauză a fost asociată cu efecte adverse critice.

Dacă cel mai critic efect identificat pentru a determina o limită de expunere în funcție de starea de sănătate se bazează pe efectele farmacologice și/sau toxicologice observate mai degrabă la om decât la animale, utilizarea formulei PDE poate fi inadecvată și, în acest scop, poate fi utilizată o evaluare a datelor clinice ținând cont de specificul substanței.

### **4.3 Extrapolarea pentru alte căi de administrare**

În timp ce valoarea PDE derivată pentru o substanță activă (contaminant) se stabilește, în general, prin studii aplicate la calea de administrare intenționată, se poate aplica și la o cale de administrare diferită pentru substanța activă sau produsul medicinal fabricat ulterior în instalația comună.

Schimbarea căii de administrare poate schimba biodisponibilitatea; prin urmare, factorii de corecție pentru extrapolarea cale-cale trebuie aplicați dacă există diferențe clare (de exemplu, > 40%) în biodisponibilitatea specifică rutei. Deoarece biodisponibilitatea poate varia de la o specie la alta, factorii de corecție pentru extrapolarea cale-cale ar trebui să se bazeze, de preferință, pe date de la oameni sau, în cazul produselor medicinale veterinare, date de la animalul țintă relevant.

În cazul în care datele privind biodisponibilitatea la om sau la animale țintă nu sunt disponibile pentru alte căi de administrare și este de așteptat ca schimbarea căii de administrare să ducă la o creștere a expunerii sistemice a contaminantului (de exemplu, prin inhalare), se poate efectua o extrapolare prin asumarea biodisponibilității 100% a contaminantului. De exemplu, în cazul extrapolării administrării orale la cea prin inhalare, PDE derivat pe

baza datelor administrării orale poate fi corectat prin înmulțirea cu următorul factor de corecție:

Factor de corecție (oral-la-inhalare): % absorbție orală/100% absorbție respirabilă.

În cazurile în care datele de biodisponibilitate la om sau la animalul țintă nu sunt disponibile pentru alte căi de administrare și se așteaptă ca expunerea sistemică la contaminant să fie mai mică pe calea aplicată pentru substanța activă/produsul medicinal contaminat, nu este necesar să se aplice un factor de corecție la calculul PDE. Extrapolarea de la o cale de administrare la alta se efectuează de la caz la caz.

## **5. Considerații specifice**

### **5.1 Substanțe active cu potențial genotoxic**

Pentru substanțele active genotoxice pentru care nu există un prag perceptibil, se consideră că orice nivel de expunere prezintă un risc. Cu toate acestea, referitor la limitele impurităților genotoxice, a fost stabilit în Ghidul EMA un nivel predefinit de risc acceptabil pentru substanțele genotoxice sub forma Pragului de risc toxicologic (TTC) de 1,5 μg/persoană/zi. TTC reprezintă nivelul de expunere la impurități genotoxice asociat cu un risc teoretic de cancer de 1 cancer suplimentar la 100.000 de pacienți atunci când expunerea are loc pe tot parcursul vieții. Având în vedere faptul că durata expunerii la substanțele active reziduale va fi mult mai restrânsă (pentru că, de exemplu, în practică, se estimează că nivelul de substanță activă reziduală scade de la o serie la alta), limitele bazate pe o expunere maximă la 1,5 μg/persoană/zi în acest caz nu ar depăși un risc teoretic de cancer de  $1 \times 10^{-6}$ . Prin urmare, în cazul substanțelor active reziduale fără prag, se poate aplica o doză limită de 1,5 μg/persoană/zi.

Atunci când produsul care poate deveni contaminat cu o substanță activă reziduală este un produs medicinal veterinar, trebuie utilizat același TTC, dar exprimat „pe kg greutate corporală” (adică TTC

este 0,03 µg/kg greutate corporală/zi). Atunci când produsul contaminat este destinat administrării animalelor de la care se obțin produse alimentare, limita de report aplicată trebuie să țină cont atât de siguranța animalelor țintă, cât și de siguranța consumatorilor. Prin urmare, ar trebui să se demonstreze, pe baza scenariilor de expunere în cel mai rău caz, că nici animalul țintă, nici consumatorul nu vor fi expuși nivelurilor reziduale de substanță activă care depășesc TTC.

La substanțele active genotoxice pentru care există suficiente date de carcinogenitate, pentru obținerea de doze acceptabile, în locul metodei bazate pe TTC trebuie aplicate evaluări ale riscului specifice fiecărui compus.

Pentru substanțele farmaceutice genotoxice pentru care există date suficiente privind carcinogenitatea, se pot stabili niveluri de expunere în condiții de siguranță, fără risc semnificativ de genotoxicitate, utilizând abordarea PDE.

## **5.2 Substanțe active cu un potențial foarte sensibilizant**

La persoanele sensibile pot apărea reacții de hipersensibilitate la medicamente, mediate pe cale imună. Reacțiile observate pot varia de la cazuri ușoare de sensibilizare la contact până la reacții anafilactice cu potențial letal.

După cum este subliniat în capitolul 3 punctul 3.6 din ghidul GMP, sunt necesare facilități separate pentru fabricarea substanțelor active și a produselor medicinale cu un potențial sensibilizant ridicat pentru care datele științifice nu susțin un nivel acceptabil de expunere sau riscul asociat manipulării produsului în instalație nu poate fi controlat în mod adecvat prin măsuri organizatorice sau tehnice. Clasificarea unei substanțe active sau a unui produs medicinal cu potențial ridicat de sensibilizare trebuie să ia în considerare dacă substanța prezintă o frecvență ridicată a apariției sensibilizării la om; sau o probabilitate de apariție a unei rate crescute de sensibilizare la om, pe baza datelor provenite de la

animale sau a altor teste validate. totodată, trebuie avută în vedere și severitatea acestor reacții, care se include în evaluarea dovezilor.

### **5.3 Macromolecule și peptidele terapeutice**

Se știe că macromoleculele și peptidele terapeutice se degradează și se denaturează atunci când sunt expuse la un pH-ul extrem și/sau căldură și pot deveni farmacologic inactive. Curățarea echipamentelor pentru fabricarea biofarmaceuticelor se efectuează în mod obișnuit în condiții care expun suprafețele echipamentelor la pH-uri extreme și/sau căldură, ceea ce ar duce la degradarea și inactivarea produselor pe bază de proteine. Având în vedere acest lucru, este posibil să nu fie necesară determinarea limitelor de expunere bazate pe sănătate utilizând limitele PDE ale produsului activ și intact.

În cazul în care există alte căi potențiale de contaminare încrucișată, ar trebui luate în considerare riscurile prezentate, de la caz la caz.

### **5.4 Lipsa datelor despre animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare**

Pentru a asigura protecția tuturor populațiilor, prezența substanței active reziduale trebuie redusă la un nivel la care să nu prezinte un risc în ceea ce privește parametrii de reproducere și de dezvoltare.

Cu toate acestea, în fazele incipiente ale dezvoltării noii substanțe active, este posibil să nu fi fost încă generate date non-clinice pentru a evalua potențialul acesteia de a provoca toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Pot exista și lacune în cunoștințele științifice pentru produsele medicinale autorizate, de exemplu, potențialul unui produs medicinal specific masculin de a provoca efecte adverse asupra dezvoltării embrion-fetale. În aceste cazuri, NOAEL al unui studiu subcronic/cronic poate fi utilizat în calculul unui PDE cu aplicarea unui factor de ajustare suplimentar (de exemplu, 10), dacă este

justificat în mod adecvat. În cazurile în care sunt disponibile date din studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare a compuşilor înrudiți, se poate utiliza un profil specific clasei pentru identificarea pericolului contaminantului care nu a fost testat prin aplicarea unei abordări read-across (așa-numita „abordare prin extrapolare”).

## **5.5 Produse medicinale de investigație**

În etapele inițiale de dezvoltare (studii faza I/II) a medicamentelor pentru investigație clinică (MIC), din cauza seturilor limitate de date, estimarea valorii/valorilor PDE poate fi dificilă; cu condiția justificării adecvate, pentru obținerea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate se poate utiliza o altă metodă, în care se folosește clasificarea pe categorii de valori inițiale specifice, ca, de exemplu, pe baza dozei farmacologice scăzute/mari estimate, a nivelului redus/crescut de toxicitate, a genotoxicității/carcinogenității, similar metodelor de clasificare a Pragului de interes toxicologic (TTC) propuse de Kroes ș.a. (2004), Munro ș.a. (2008), și Dolan ș.a. (2005)

Având în vedere că majoritatea limitelor inițiale sunt definite pentru perioade îndelungate de expunere, în situația utilizării la fabricația unei substanțe active a aceluiași echipament ca și pentru fabricația unei substanțe destinate studiilor clinice pe termen scurt, poate fi justificată o limită mai mare (Bercu și Dolan, 2013)

În caz de disponibilitate a mai multor date farmacologice și toxicologice, pentru obținerea limitelor de expunere bazate pe starea de sănătate, limitele specifice pentru fiecare compus trebuie calculate conform descrierii de mai sus.

## **6. Raportarea strategiei de determinare a PDE**

Identificarea „efectelor critice” în stabilirea unui PDE, astfel cum este subliniat în secțiunea 4, trebuie să se bazeze pe cercetări cuprinzătoare din literatură, inclusiv manuale și monografii, precum și pe cercetări în baze de date electronice științifice.

Strategia de căutare și rezultatele cercetărilor trebuie să fie clar documentate. În urma unei expertize, compania trebuie să prezinte punctele critice de risc și raționamentul pentru alegerea acestor puncte și a dozei ce va fi utilizată în derivarea PDE. Studiile pivot pe animale și pe oameni utilizate pentru obținerea PDE trebuie să fie furnizate la referința inițială și revizuite în ceea ce privește calitatea acestora (proiectarea studiului, descrierea constatării, acuratețea raportului etc.). Strategia de determinare a PDE trebuie să ofere o justificare clară în ceea ce privește factorii de ajustare care au fost aplicați în derivarea PDE. Mai mult, pentru a oferi o imagine de ansamblu inspectorilor GMP, pagina inițială a oricărui document pregătit privind strategia de determinare a PDE ar trebui să fie un rezumat al procesului de evaluare (vezi anexa pentru exemplul de formular).

## **7. Implementare**

Acest ghid a fost elaborat ca un instrument de identificare a riscurilor pentru a facilita implementarea unei abordări științifice și bazate pe risc pentru fabricarea produselor medicinale utilizând facilități de fabricație comune, în conformitate cu capitolele 3 și 5 din Ghidul GMP. Pentru a permite producătorilor să se adapteze în consecință, data intrării în vigoare va fi introdusă treptat după cum urmează:

Pentru produsele medicinale introduse pentru prima dată în facilitățile de fabricație comune: 6 luni de la publicarea prezentului ghid.

Pentru produsele medicinale deja produse în facilități de fabricație comune, ghidul va intra în vigoare sau aranjamentele existente ar trebui justificate științific, astfel:

- La 1 an de la publicarea ghidului pentru producătorii de produse de uz uman, inclusiv cei care fabrică produse medicinale de uz uman și veterinar utilizând facilități de fabricație comune.

- La 2 ani de la publicarea ghidului pentru fabricanții care produc exclusiv produse medicinale veterinare.

## **8. Definiții**

F: Factor de ajustare

GMP: bune practici de fabricație

ICH: Conferința internațională privind armonizarea

LOAEL: Cel mai mic nivel de efect advers observat

PDE: expunere zilnică permisă (expunere zilnică permisă ADE)

NOAEL: Niciun nivel de efect advers observat

TTC: Prag de îngrijorare toxicologică

VICH: Conferința internațională veterinară privind armonizarea

### **Referințe:**

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Praguri de risc toxicologic (TTC) bazate pe structură: îndrumări pentru aplicarea la substanțele prezente la niveluri scăzute în dietă. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). Pragul de risc toxicologic (TTC) în evaluarea riscurilor. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Aplicarea conceptului de prag de risc toxicologic la operațiunile de fabricație farmaceutică. *Regul Toxicol Pharmacol*,43, 1-9.

Bercu JP & Dolan DG, (2013). Aplicarea conceptului de prag al riscului toxicologic atunci când este aplicat operațiunilor de fabricație farmaceutică destinate studiilor clinice pe termen scurt. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 februarie; 65 (1): 162-7.

## Anexă

### Strategia de determinare a PDE

Numele Companiei

Adresa companiei

Numele și semnătura expertului

Data

Data verificării evaluării

Denumire chimică

Pericole identificate

	DA	NU	NECUNOSCUȚ
Genotoxic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxic asupra reproducerii și dezvoltării	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Potențial foarte sensibilizant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Baza pentru PDE

Justificare pentru selectarea efectului critic „principal” utilizat pentru calcularea finală a PDE

NOAEL și factorii de ajustare aplicați pe care se bazează PDE

### Referințe

Publicații utilizate pentru a identifica efectul critic și doza

Rezumatul CV-ului expertului