

PARTEA I
CERINȚE DE BAZĂ PENTRU PRODUSE MEDICINALE
VETERINARE

CAPITOLUL 1
MANAGEMENTUL CALITĂȚII

Principiu

Posesorul unei autorizații de fabricație trebuie să fabrice produse medicinale veterinare care să corespundă scopului pentru care au fost concepute, să fie în conformitate cu autorizația de comercializare și să nu expună animalele tratate la niciun risc datorat deficiențelor privind siguranța, calitatea și eficacitatea acestora.

Realizarea acestui obiectiv al calității este responsabilitatea conducerii unității și necesită participarea și implicarea personalului din toate departamentele și de la toate nivelurile unității de fabricație, precum și a furnizorilor și distribuitorilor.

Pentru a atinge în mod sigur acest obiectiv privind calitatea, unitatea de fabricație trebuie să posede un sistem de asigurarea calității corect conceput și pus în practică, care include conceptele referitoare la buna practică de fabricație, controlul calității și managementul riscului calității. Acest sistem trebuie să beneficieze de o documentare completă, iar eficacitatea sa trebuie monitorizată.

Toate componentele sistemului de asigurarea calității trebuie să aibă personal competent, spații, echipamente și facilități corespunzătoare și suficiente.

Deținătorul autorizației de comercializare și persoanele calificate au și alte responsabilități legale.

Conceptele de bază referitoare la asigurarea calității, buna practică de fabricație, controlul calității și managementul riscului calității se intercondiționează. Acestea sunt descrise în continuare pentru a evidenția relațiile dintre ele și importanța lor fundamentală în fabricația și controlul produselor medicinale veterinare.

Asigurarea calității

- 1.1 Asigurarea calității este un concept larg care cuprinde toate aspectele care, individual sau corectiv, pot influența calitatea unui produs; reprezintă un ansamblu de măsuri care urmăresc obținerea de produse a căror calitate să corespundă scopului pentru care au

fost concepute. Asigurarea calității cuprinde buna practică de fabricație (BPF).

1.2 BPF se aplică pe întreg ciclul de producție, de la fabricarea produselor medicinale pentru investigație clinică, transfer tehnologic, fabricația comercială, până la discontinuitatea produsului. Cu toate acestea, sistemul de calitate se poate extinde până la stadiul de dezvoltare farmaceutică, așa cum este descris în ghidul ICH Q10, care, deși este opțional, ar trebui să faciliteze inovația și îmbunătățirea continuă și să consolideze legătura dintre dezvoltarea farmaceutică și activitățile de fabricație. ICH Q10 este reprodus în partea III a Ghidului și poate fi utilizat pentru a completa conținutul acestui capitol.

1.3 Mărimea și complexitatea activităților companiei trebuie avute în vedere atunci când se dezvoltă un nou sistem de calitate sau când se modifică unul deja existent. Proiectarea sistemului trebuie să includă principii corespunzătoare de management al riscurilor, inclusiv utilizarea instrumentelor adecvate. Deși unele aspecte ale sistemului se pot adresa întregii companii, iar altele pot fi specifice unui singur loc de fabricație, eficacitatea sistemului se demonstrează, de regulă, la locul de fabricație.

1.4 Un sistem de calitate în domeniul fabricației produselor medicinale veterinare trebuie să asigure următoarele:

(i) obținerea produsului medicinal veterinar se realizează prin conceperea, planificarea, implementarea, menținerea și îmbunătățirea continuă a unui sistem care permite obținerea constantă a produselor care au caracteristicile de calitate corespunzătoare;

(ii) cunoașterea produsului și a procesului este gestionată în toate etapele duratei de viață;

(iii) crearea și fabricarea produselor medicinale veterinare se realizează în conformitate cu cerințele Bunei practici de fabricație;

(iv) descrierea clară a operațiilor de producție și control și respectarea Bunei practici de fabricație;

(v) definirea clară a responsabilităților manageriale;

(vi) existența unor prevederi privind fabricarea, aprovizionarea și folosirea materiilor prime și materialelor de ambalare corecte, selecția și monitorizarea furnizorilor și verificarea faptului că fiecare livrare se efectuează printr-o rețea de distribuție aprobată;

(vii) existența unor proceduri care să asigure managementul activităților contractate în exterior;

(viii) stabilirea și menținerea controlului prin dezvoltarea și utilizarea sistemelor eficiente de monitorizare și control al performanței procesului și al calității produsului;

(ix) eliberarea seriei, investigarea deviațiilor și aplicarea măsurilor preventive, pentru a evita pe viitor, apariția unor eventuale deviații sunt realizate luând în considerare rezultatele monitorizării produsului și proceselor;

(x) efectuarea tuturor controalelor necesare pentru produse intermediare, efectuarea controalelor în proces și a tuturor validărilor;

(xi) îmbunătățirea continuă este facilitată prin implementarea îmbunătățirilor adecvate în domeniul calității, conform cunoștințelor privind procesele și produsul.

(xii) se iau măsuri pentru evaluarea prospectivă a schimbărilor planificate iar aprobarea acestora se realizează înainte de implementare, ținând cont de notificarea și aprobarea, după caz, a autorității de reglementare în domeniul produsului medicinal veterinar;

(xiii) evaluarea oricărei schimbări, după implementare, pentru a confirma că obiectivele în domeniul calității au fost îndeplinite și că nu a existat un impact negativ neintenționat asupra calității produsului;

(xiv) se realizează analiza cauzei la un nivel adecvat, în cazul investigației deviațiilor, neconformităților suspectate ale produselor și a altor probleme. Acest nivel se poate stabili utilizând principiile de management al riscului în domeniul calității. Atunci când cauza reală principală nu poate fi determinată, trebuie să se acorde atenție stabilirii și tratării cauzei (cauzelor) cea (cele) mai probabilă (e).

Atunci când se suspectează sau se identifică drept cauza eroarea umană, aceasta trebuie justificată ținând cont de faptul că erorile de proces, de procedură sau de sistem să nu fi fost trecute cu vederea, dacă acestea au existat.

Ca răspuns la investigații trebuie identificate și aplicate măsuri corective și / sau acțiuni preventive adecvate (CAPA). Eficiența acestor acțiuni trebuie monitorizată și evaluată, în conformitate cu principiile de management al riscului în domeniul calității.

(xv) interdicția vânzării sau distribuirii produselor medicinale veterinare înainte ca persoana calificată să certifice că fiecare serie de producție a fost fabricată și controlată conform cerințelor din autorizația de comercializare și conform oricăror alte reglementări referitoare la producția, controlul și eliberarea produselor medicinale veterinare;

(xvi) luarea măsurilor corespunzătoare astfel încât depozitarea, expedierea și manipularea ulterioară a produselor medicinale veterinare să se realizeze în condiții care să asigure pe cât posibil menținerea calității acestora pe perioada de valabilitate;

(xvii) existența unei proceduri de autoinspecție și/sau audit de calitate care evaluează în mod regulat aplicarea și eficacitatea sistemului de asigurare a calității.

1.5 Conducerea de la cel mai înalt nivel are responsabilitatea finală pentru a asigura că există un sistem eficient de calitate în domeniul farmaceutic, care dispune de resursele adecvate și că rolurile, responsabilitățile și autoritățile sunt definite, comunicate și implementate în întreaga organizație. Conducerea managerială de la cel mai înalt nivel și participarea sa activă la sistemul de calitate în domeniul farmaceutic sunt esențiale. Conducerea trebuie să asigure susținerea și angajamentul personalului de la toate nivelurile și locurile de fabricație din organizație, față de sistemul de calitate în domeniul farmaceutic.

1.6 Periodic trebuie efectuată analiza de către management, cu implicarea conducerii de la cel mai înalt nivel, privind funcționarea sistemului de calitate în domeniul farmaceutic, pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire continuă a produselor, proceselor și sistemului însuși.

1.7 Sistemul de calitate în domeniul farmaceutic trebuie să fie definit și documentat. Trebuie creat un Manual al Calității sau o documentație echivalentă, care să conțină o descriere a sistemului de management al calității, inclusiv responsabilitățile manageriale.

Buna practică de fabricație pentru produse medicinale veterinare (BPF)

1.8 Buna practică de fabricație (BPF) este acea parte a sistemului de asigurarea calității care garantează că produsele sunt fabricate și controlate în mod consecvent după standarde de calitate adecvate utilizării lor și conform cerințelor autorizației de comercializare sau ale specificației produsului. BPF se aplică atât producției cât și controlului calității.

Cerințele fundamentale ale BPF sunt următoarele:

(i) definirea clară a proceselor de fabricație și revizuirea lor sistematică în acord cu experiența dobândită, astfel încât acestea să poată asigura fabricarea în mod consecvent a produselor medicinale veterinare la calitatea cerută și care să corespundă specificațiilor lor;

(ii) validarea etapelor critice ale procesului de fabricație și a schimbărilor semnificative ale acestuia;

(iii) asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF și anume:

- personal calificat și instruit în mod corespunzător;
- clădiri și spații adecvate;
- echipamente și întreținere corespunzătoare;
- materiale, recipiente și etichete corespunzătoare;
- proceduri și instrucțiuni aprobate;
- depozitarea și transportul corespunzătoare;

(iv) redactarea clară și fără ambiguități a instrucțiunilor și procedurilor aplicabile în mod specific facilităților respective;

(v) respectarea procedurilor și instruirea operatorilor în acest sens;

(vi) înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare a tuturor rezultatelor din toate etapele procesului de fabricație, evidențiindu-se în acest mod respectarea riguroasă a procedurilor și instrucțiunilor, astfel încât produsul obținut să corespundă calitativ și cantitativ specificațiilor;

(vii) înregistrarea și investigarea completă a oricărei deviații semnificative, pentru a determina cauza, și implementarea acțiunilor corective și preventive adecvate;

(viii) documentele de fabricație și de distribuție trebuie să oglindească fidel istoricul complet al unei serii; acestea trebuie să fie păstrate într-o formă completă și ușor accesibilă;

(ix) distribuția angro a produselor medicinale veterinare în condiții care să reducă riscul modificării calității lor și cu respectarea bunei practici de distribuție;

(x) existența unui sistem de retragere a oricărei serii de produs, de la vânzare sau distribuție;

(xi) examinarea reclamațiilor privind produsele medicinale veterinare comercializate, investigarea cauzelor neconformităților de calitate și luarea măsurilor adecvate, atât în ceea ce privește produsul necorespunzător reclamat, cât și pentru prevenirea repetării neconformităților.

Controlul calității

1.9 Controlul calității este acea parte din BPF care se ocupă de prelevarea probelor, specificații, testare și de procedurile de organizare, documentare și eliberare care garantează că testele necesare au fost efectuate, că materialele nu sunt eliberate pentru utilizare și produsele finite nu sunt eliberate spre vânzare sau distribuție până când calitatea acestora nu a fost declarată ca fiind corespunzătoare.

Cerințele fundamentale pentru controlul calității sunt:

(i) existența facilităților adecvate, a unui personal instruit și a procedurilor aprobate pentru: prelevarea probelor, verificarea și testarea materiilor prime, a materialelor de ambalare, a produselor intermediare, vrac și finite și, unde este cazul, pentru monitorizarea condițiilor de mediu, conform BPF;

(ii) prelevarea de către personalul departamentului controlul calității, conform metodelor aprobate, a probelor de materii prime, de materiale de ambalare, de produse intermediare, vrac și finite;

(iii) validarea metodelor de testare;

(iv) înregistrarea manuală sau cu instrumente de înregistrare, astfel încât să fie dovedită efectuarea reală a operațiilor de prelevare, verificare și testare; orice deviație trebuie înregistrată și investigată complet;

(v) respectarea pentru produsele finite a compoziției calitative și cantitative de materii prime înscrise în autorizația de comercializare; produsele finite trebuie să aibă puritatea cerută și să fie corect ambalate și etichetate;

(vi) păstrarea înregistrării rezultatelor testării materiilor prime, produselor intermediare, vrac și finite, a materialelor de ambalare, trebuie să se facă în conformitate cu prevederile specificațiilor de calitate; evaluarea produsului necesită parcurgerea și evaluarea documentelor de fabricație, precum și evaluarea deviațiilor de la procedurile stabilite;

(vii) interdicția vânzării sau distribuirii seriilor de produse medicinale veterinare înainte ca persoana calificată să certifice calitatea acestora în conformitate cu autorizația de comercializare;

(viii) obligativitatea păstrării probelor de referință, în cantitate suficientă, din materiile prime și din produsele finite, care să permită o examinare ulterioară, dacă este necesar; probele de referință din produsul finit se păstrează în ambalajul final, cu excepția situației când ambalajele sunt deosebit de mari.

Analiza calității produsului

1.9 Trebuie să se efectueze, periodic, cu regularitate, analiza calității tuturor produselor autorizate, inclusiv a produselor destinate numai exportului, în scopul verificării consecvenței procesului existent, corectitudinii specificațiilor curente, atât pentru materiile prime cât și pentru produsul finit, pentru a sesiza orice tendință și pentru a identifica modalitățile de îmbunătățire a produsului și procesului. Astfel de analize trebuie, în mod obișnuit, să fie efectuate și documentate anual, ținând cont de evaluările anterioare și trebuie să includă cel puțin:

(i) o evaluare a materiilor prime și materialelor de ambalare folosite în fabricația produsului, în special în cazul celor care provin din surse noi;

(ii) o evaluare a rezultatelor controalelor critice, în proces și ale produsului finit;

(iii) o evaluare a tuturor seriilor care nu s-au încadrat în limitele specificațiilor și a investigării acestora;

(iv) o evaluare a tuturor deviațiilor sau neconformităților semnificative, a investigării acestora și a eficacității rezultatelor acțiunilor corective și preventive întreprinse;

(v) o evaluare a tuturor schimbărilor survenite în procese sau în metodele analitice;

(vi) o evaluare a variațiilor la autorizația de comercializare propuse/aprobate/refuzate, inclusiv a celor din dosarele pentru țări terțe (numai pentru export);

(vii) o evaluare a rezultatelor programului de monitorizare a stabilității și a oricăror tendințe negative;

(viii) o evaluare a tuturor produselor returnate, retrase și a reclamațiilor datorate neconformităților de calitate, precum și a investigațiilor efectuate la momentul respectiv;

(ix) o evaluare a acurateții oricărei acțiuni corective întreprinse privind procesul sau echipamentele folosite pentru produsul anterior;

(x) o evaluare a angajamentelor post-autorizare, în cazul noilor autorizații de comercializare și variații;

(xi) statutul calificărilor echipamentelor și utilităților importante, de ex. încălzire, ventilație, aer condiționat (IVAC), apă, gaze comprimate, etc.

(xii) o evaluare a contractelor/acordurilor tehnice, cum sunt definite în Capitolul 7, pentru a garanta că acestea sunt actualizate.

1.11 Fabricantul și deținătorul autorizației de comercializare, dacă acesta este diferit, trebuie să evalueze rezultatele acestei analize și să decidă dacă sunt necesare acțiuni corective, preventive sau revalidări. Acțiunile corective trebuie justificate documentat. Acțiunile corective și preventive decise trebuie implementate într-o manieră oportună și eficientă. Trebuie să existe proceduri pentru efectuarea și verificarea continuă a acestor acțiuni, iar eficacitatea lor se verifică în timpul autoinspecțiilor. Analiza calității poate fi grupată pentru tipuri de produse, de exemplu: forme solide dozate, forme lichide dozate, produse sterile etc. atunci când se justifică științific.

În cazul în care deținătorul autorizației de comercializare nu este fabricantul, trebuie să existe un contract/acord tehnic între diferitele părți care să definească responsabilitățile fiecăruia în ceea ce privește analiza calității.

Managementul riscului în domeniul calității

1.12. Managementul riscului în domeniul calității este un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiza riscurilor privind calitatea produselor medicinale veterinare. Acesta poate fi aplicat atât retroactiv cât și în perspectivă.

1.13. Sistemul de managementul riscului în domeniul calității trebuie să asigure ca:

i) evaluarea riscului calității se bazează pe cunoștințe științifice, experiența în proces și nu în ultimul rând pe legătura cu protecția animalelor tratate.

ii) nivelul efortului, formalitățile și documentarea procesului de management al riscului în domeniul calității corespund nivelului de risc.

Exemple ale proceselor și aplicațiilor managementului riscului în domeniul calității sunt prezentate în Partea a III-a a acestui Ghid.