

EU GMP Uusi Annex 1 (Steriililääkkeiden valmistus) Q&A

Fimean keskustelutilaisuus ajankohtaisista (lääkkeiden hyvät valmistus ja jakelutavat) aiheista

Sisältö

- Annex 1 lyhyesti, toimenpiteitä voimaantumisen jälkeen
- Annex 1 kysymyksiä ja vastauksia (EU/EMA)
- Annex 1 Sveitsin viranomaisen tulkintaa
- Tarkastushavainnot
- Ennakkokysymyksiä

Annex 1 katsaus

- Voimassa 25.8.2023 alkaen (lukuunottamatta kohtaa 8.123, joka koskee lyofilisointia, joka tulee voimaan 25.8.2024)
- 16 sivusta 58 sivua
- Kokonaisvaltainen näkemys steriiliyden varmistuksesta, joka perustuu laadunvarmistukseen ja laaturiskien hallintaan (laaturiskien hallinta)
- Laaja sovellusala - raaka-aineista ja toimittajien hallinnasta vaikuttavien aineiden ja primääri pakkausmateriaalien kautta valmiiseen tuotteeseen. Koskee kaikkia tekniikoita ja prosesseja steriileille lääkevalmisteille, voidaan soveltaa jopa ei-steriileihin tuotteisiin.
- Uusi vaatimus: Kontaminaatio kontrolli strategia (=Contamination Control Strategy =CCS)

Toimenpiteitä Annex 1 päivityksen jälkeen esimerkkejä

- GAP analyysi =kuilu analyysi
- Kontaminaatio kontrolli strategia
- Riskinarvio läpi koko tuotteen elinkaaren (tuoteprosessin ja tuotteen tuntemus)
- Henkilösulkujen ja materiaalisulkujen erottelu
- Omat eristetyt mikrobikannat ympäristö- ja aseptisen prosessin simuloinnin kasvatusliuosten testaukseen

Annex 1 kysymyksiä ja vastauksia

- Annex 1 kysymyksiä ja vastauksia päivitetty, kun uusi versio tuli voimaan
- Linkki dokumenttiin
- [Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers](#)

Näytteenoton vaatimukset loppusteriloitavalle tuoteelle, kun erä vaatii usemman kuin yhden sterilointi"erän"

- Otettava huomioon määrittäminen mitä erä on, joka sterilointierä on yksi ala-erä. Steriiliystesti tehdään joka ala-erästä. Näytemäärän joka sterilointierälle tulee täyttää European Pharmacopoeia vaatimukset, taulukko 2.6.1.3.
- Kuitenkin kohdassa Annex 1: 8.54 ja Annex 17 sallitaan parametrinen vapautus, joka korvaa steriiliytestin tietyin edellytyksin (näytteenotto ja myyntilupa variaatio)

Bioburden =alkukontaminaatio

- Spesifikaatoraja bioburdenille tulee olla NMT 10 CFU/100 ml, ohjeen“sterilisation-medicinal-product and active-substance ref EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015)” mukaan
- Kun on esisuodatin (0,22 µm) asennettu, bioburden raja 10 CFUs/100 ml ennen ensimmäistä suodatusta on mahdollinen ja on erittäin suositeltavaa GMP:n kannalta. Korkeampia bioburden rajoja ei tule perustella kahden bakteereja suodattavan suodattimen käytöllä.
- Poikkeustapauksissa., Jos kuitenkin esitetään asianmukaiset perustelut (fermentaatio tai esim biologiset tuotteet, puhdistetun veden käyttö silmävalmisteissa jne.), yli 10 CFU:ta/100 ml bioburden voi olla hyväksyttävä ennen esisuodatusta. Tällaisissa tapauksissa on osoitettava, että ensimmäinen suodatin pystyy saavuttamaan bioburden rajan ennen viimeistä NMT 10 CFUs/100 ml suodatusta valmiin annosmuodon valmistusta koskevien ohjeiden (CPMP/QWP) /486/95 ja EMEA/CVMP/126/95) mukaisesti.

Nopeat menetelmät ympäristön monitoroinnissa A- ja B-luokassa

Hyväksytyjä kunhan Annex 1 kohtia noudatetaan:

- 9.28 (vastaavuus kuin tai paremmuus olemassa oleviin menetelmiin validoinnin jälkeen)
- 9.30 maksimi toimenpide rajat täyttyvät
- 9.31 mikro-organismien tunnistus lajitasolle A ja B-luokissa

Suljettu isolaattori, jos materiaalien syöttöä tehdään ajoittain operaation aikana (erillisen VHP kammion kautta)

- Annex 1 erottelee suljetun ja avoimen isolaattorin:
 - Suljettu isolaattori pysyy suljettuna koko operaation ajan (materiaalin siirto aseptisten yhteyksien kautta)
 - Avoin isolaattori sallii materiaalien jatkuvan /ajottaisen viennin "avoimesti" niin että ylipaineistus varmistaa, että A-tilaan ei siirry kontaminaatiota ulkopuolisesta tilasta

Alkukontaminaatio näytteistys, joka tukee parametristä vapautusta

- Annex 1 :
 - 10.4: Täytetyn tuotteen (ennen sterilointia) alkukontaminaatio monitorointiohjelma joka erälle , jossa näytteistys perustuu worst case arvioon ja edustaa koko erää. Löydetyt organismit tulee tunnistaa ja arvioida niiden vaikutus sterilointiprosessissa.

Sveitsin viranomaisen tulkinta uuden Annex 1 2022 PIC/S ohjeeseen

[Linkki internetsivuille](#)

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/bewilligungen/inspektorat/-smi-ti-25e_interpretation_gmp-annex_1_2022.pdf.download.pdf/I-SMI.TI.25e_Interpretation_GMP_Annex1.pdf

Joitain nostoja Sveitsin viranomaisen kysymyksiä ja vastauksia dokumentista, jotka ovat yhteisiä EU:n kanssa

Annex 1: 4.22 Isolaattoreissa tai RABS:ssa käytettyjen puhdistus- ja bio dekontaminaatioaineilla ei saa olla haitallista vaikutusta lopputuotteelle

PUPSIT = steriloinnin jälkeen ennen suodatusta oleva suodattimen testaus

- Odotus että suodattimen testaus tehdään ennen suodatusta
- Kappaleessa Annex 1 8.87 sallittaa joitain joustoja

Kampanja valmistus

- Annex 1: 9.36xii & xiii
- Kampanajan pituuden määrittäminen/valmistettujen erien määrä