

EudraLex
Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat
Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek

Magyarázó Jegyzetek a Gyártóhelyi Alapadatok elkészítéséhez

Ezen jegyzetek célja, hogy útmutatást nyújtsanak a Gyártóhelyi Alapadatok ajánlott tartalmához. A Gyártóhelyi Alapadatok szükségessége a GMP Útmutató 4. Fejezetében található.

Dokumentum állapota: Új

1. BEVEZETÉS

- 1.1 A Gyártóhelyi Alapadatok nevű dokumentumot (*Site Master File, SMF*) a gyógyszergyártó készíti el, és annak specifikus információkat kell tartalmaznia a minőségirányítási irányelvekről, a telephelyen végzett tevékenységekről, a gyártásról és/vagy a minőség-ellenőrzésről, és bármilyen, a szomszédos vagy közeli épületekben végzett integrált tevékenységről. Amennyiben a gyógyszerészeti tevékenységeknek csak egy részét végzik az adott telephelyen, akkor az SMF-nek elég ezeket a műveleteket leírnia, pl. analízis, csomagolás, stb.
- 1.2 A hatóság számára történő benyújtásakor, az SMF-nek egyértelműen le kell írnia a gyártó GMP-vel kapcsolatos tevékenységeit, mivel ezek hasznosak lehetnek az általános ellenőrzésekkel illetve a GMP inspekciók hatékony megtervezésekor és kivitelezésekor.
- 1.3 Az SMF-nek elegendő információt kell nyújtania, de amennyire ez lehetséges, ne legyen 25-30 oldalnál hosszabb, de ebbe nem számítanak bele a függelékek. Az elbeszélések helyett az egyszerű tervrajzok vagy sematikus ábrák a preferáltak. Az SMF-nek – beleértve a mellékleteit is – A4-es lapra kinyomtatva, olvashatónak kell lennie.
- 1.4 Az SMF-nek a gyártó minőségirányítási rendszeréhez tartozó dokumentáció részét kell képeznie, és ennek megfelelően is kell frissítve lennie. Az SMF-nek kell, hogy legyen verziószáma, hatályossági kezdet dátuma, és felülvizsgálati dátuma. Rendszeres felülvizsgáltnak kell lennie, és biztosítani kell, hogy valóban reprezentatív az aktuális tevékenységekre nézve. Minden egyes függeléknek lehet egyéni hatályossági dátuma, lehetővé téve így az egyéni, független frissítéseiket.

2. CÉL

Ezen Magyarázó Jegyzetek célja, hogy útmutatást nyújtsanak a gyógyszergyártónak az olyan SMF elkészítéséhez, mely a GMP inspekció megtervezéséhez és végrehajtásához hasznos a hatóság számára.

3. HATÁSKÖR

Ezen Magyarázó Jegyzetek az SMF elkészítésére és tartalmára vonatkoznak. A gyártóknak figyelembe kell venniük a regionális / nemzeti hatósági követelményeket annak megállapítása érdekében, hogy a gyógyszergyártók számára kötelező-e az SMF elkészítése.

Ezen Magyarázó Jegyzetek minden gyártási tevékenységre, pl. minden gyógyszertípus gyártása, csomagolása és címkézése, vizsgálata, újracímkézése és újracsomagolása is. Ezen útmutató felhasználható az SMF elkészítéséhez, vagy a Vér- és Szöveti Intézetek által kért megfelelő dokumentum elkészítéséhez, valamint az Aktív Hatóanyagok gyártói által történő megírásához is.

4. AZ SMF TARTALMA

A használandó formátumot lásd a Mellékletben.

MELLÉKLET: AZ SMF TARTALMA

1. A GYÁRTÓ ALAPADATAI

1.1 A gyártó elérhetőségi adatai

- A gyártó neve és hivatalos címe;
- A telephely, ill. a telephelyen lévő épületek, gyártási egységek nevei, címei;
- A gyártó elérhetőségi adatai, beleértve a termékhiba vagy termékviisszahívás esetén hívható 0-24 órás telefonszámot;
- A telephely azonosítási száma, pl. GPS adatok, vagy bármilyen egyéb földrajzi lokációs rendszer száma, a telephely D-U-N-S (Data Universal Numbering System) Száma (a Dun and Bradstreet által adott egyéni azonosító szám)

1.2 A telephely engedélyezett gyógyszerészeti tevékenységei

- 1. Függelékben az Illetékes Hatóság által kiállított érvényes gyógyszergyártási engedély másolata; vagy ha az alkalmazható, hivatkozás az EudraGMP adatbázisra. Amennyiben az Illetékes Hatóság nem foglalkozik gyártási engedélyekkel, ezt fel kell tüntetni.
- A releváns Illetékes Hatóság által engedélyezett gyártási, import, export, forgalmazási és egyéb tevékenységek leírása, ebbe beleértve a külföldi hatóságokat is az engedélyezett dózisformáikkal/tevékenységeikkel; amennyiben ezeket nem fedi le a gyógyszergyártási engedély;
- A telephelyen aktuálisan gyártott terméktípusok (lista a 2. Függelékben), amennyiben ezeket nem fedi le az 1. Függelék vagy az EudraGMP;
- A telephelyen a legutóbbi 5 évben lezajlott GMP inspekciók listája; beleértve a dátumaikat, és az inspekciókat végrehajtó Illetékes Hatóságok neveit/országait. Amennyiben van, mellékelni kell az aktuális GMP-igazolás másolatát (3. Függelék) vagy hivatkozni kell az EudraGMP adatbázisra.

1.3 A telephely egyéb gyártási tevékenységei

- A telephely nem-gyógyszerészeti tevékenységeinek leírása, amennyiben vannak olyanok.

2. A GYÁRTÓ MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI RENDSZERE

2.1 A gyártó minőségbiztosítási rendszere

- A vállalati minőségbiztosítási rendszer rövid bemutatása, és hivatkozás a használt szabványokra;
- A minőségbiztosítási rendszer fenntartásával kapcsolatos felelősségek bemutatása, beleértve a felső vezetőséget is.
- Információ azon tevékenységekről, amelyekre a telephely akkreditált és igazolt, beleértve az akkreditációk dátumát, az akkreditációk tartalmát, az akkreditáló testületek nevét.

2.2 A készítmények felszabadítási eljárása

- A tételek igazolásáért és felszabadításáért felelős Meghatalmazott Személyek (AP(-k)/QP(-k)) képzettségi követelményeinek (végzettség és munkatapasztalat) részletes leírása;
- A tétel minőségi bizonylatolási és felszabadítási eljárásának általános leírása;
- Az AP/QP szerepe zárolás, készítmények felszabadítása valamint a Forgalomba Hozatali Engedélynek való megfelelés értékelése során;
- Az AP(-k)/QP(-k) közötti megállapodások, ha több AP/QP van;
- Nyilatkozat arról, hogy az ellenőrzési eljárás alkalmaz-e Folyamatelemző Technológiát (*Process Analytical Technology, PAT*) és/vagy Valós Idejű Felszabadítást (*Real Time Release*) vagy Parametrikus Felszabadítást (*Parametric Release*);

2.3 A beszállítók és külső szerződéses partnerek kezelése

- Az beszállítási lánc kialakításának, ill. az azzal kapcsolatos ismeretek és a külső audit program rövid ismertetése;
- A külső szerződéses partnerek, hatóanyaggyártók és egyéb kritikus anyagbeszállítók kvalifikálási rendszereinek a rövid bemutatása;
- A megfelelő intézkedések megtörténte arra nézve, hogy a gyártott termékek megfeleljenek a TSE irányelveknek.
- Megtörténnek a megfelelő intézkedések ahol termék-, bulk termék- (pl. csomagolatlan tabletták), hatóanyag- vagy segédanyag-hamisítás gyanúja vetődik fel/nyer bizonyítást.
- A gyártással vagy vizsgálatokkal kapcsolatos külső tudományos, vizsgálati vagy egyéb gyakorlati segítség igénybevétele;
- A külső szerződött gyártók és laboratóriumok listája, beleértve a kiszervezett gyártói vagy Minőség-ellenőrzési tevékenységek címeit, elérhetőségi adatait és a beszállítói láncuk folyamatábráit; pl. aszeptikus gyártáshoz használandó elsődleges csomagolóanyag sterilizálása, kiindulási nyersanyagok vizsgálata, stb. Listájukat fel kell tüntetni a 4. Függelékben;
- Rövid áttekintés a Megbízó és a Megbízott közötti felelősség megosztásáról a Forgalomba Hozatali Engedélynek való megfelelés tekintetében (amennyiben erre nem lett kitérve a 2.2.-es pontban).

2.4 Minőségügyi Kockázatkezelés (QRM)

- A gyártó által alkalmazott QRM módszerek rövid ismertetése;
- A QRM hatásköre és célja, beleértve a vállalati és helyi szinten alkalmazott tevékenységek rövid leírását. Bármilyen, a beszállítást érintő QRM alkalmazást meg kell említeni;

2.5 Termékminőségi Felülvizsgálatok

- Az alkalmazott módszerek rövid leírása

3. SZEMÉLYZET

- A minőségirányítási, gyártási és minőségellenőrzési pozíciók/címek elrendezését bemutató szervezeti felépítési ábra az 5. Függelékben, beleértve a felső vezetést és a Meghatalmazott Személy(eke)t is;
- Rendre, a minőségirányítási, gyártási, minőségellenőrzési, raktározási és forgalmazási területeken foglalkoztatott alkalmazottak száma;

4. HELYISÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

4.1 Helyiségek

- A gyártelep rövid leírása; a telephely mérete és az épületek listája. Amennyiben a gyártás különböző piacokra, pl. hazai, EU, USA stb. különböző épületekben történik, akkor az épületeket ki kell listázni a célpiacok megjelölésével együtt (amennyiben nem lett már erre kitérve az 1.1-es pontban);
- A gyártási területek egyszerű alaprajza vagy leírása a méretek megjelölésével (építészeti vagy mérnöki rajzok nem szükségeltetnek);
- A gyártási területek elrendezései és folyamatábrái (6. Függelékben), melyek bemutatják a helyiségek besorolási osztályait, a szomszédos, csatlakozott területek közötti nyomáskülönbségeket, és a gyártási tevékenységeket (pl. összekeverés, töltés, tárolás, csomagolás, stb.) az egyes terekben.;
- A raktározási és tárolási területek elrendezése, megjelölve a súlyosan toxikus, veszélyes és irritáló anyagok tárolásának és kezelésének speciális területeit, amennyiben ez alkalmazható;
- Az elrendezési ábrákon nem szereplő specifikus tárolási körülmények rövid bemutatása, amennyiben ez alkalmazható;

4.1.1 A fűtő, légkezelő és légkondicionáló (HVAC) rendszerek rövid leírása

- A levegőellátás, a hőmérséklet, a páratartalom, a nyomáskülönbségek és a légcseré arányok meghatározásának alapelvei, a levegő-recirkulációs (%) irányelvek;

4.1.2 A vízrendszerek rövid leírása

- Az előállított víz minőségi hivatkozásai
- A 7. Függelékben a rendszerek sematikus rajzai

4.1.3 Egyéb releváns kiszolgáló rendszerek, mint pl. gőz, sűrített levegő, nitrogén, stb. rövid bemutatása.

4.2 Berendezések

4.2.1 A nagyobb gyártási és ellenőrzési laboratóriumi berendezéseket, a berendezések kritikus részeinek megjelölésével fel kell tüntetni a 8. Függelékben.

4.2.2 Tisztítás és fertőtlenítés

- A termékkel érintkező felületek tisztítási és fertőtlenítési módszereinek rövid bemutatása (pl. manuális tisztítás, automatikus Clean-in-Place, stb.)

4.2.3 GMP kritikus számítógépes rendszerek

- A GMP kritikus számítógépes rendszerek leírása (kizárva a berendezés-specifikus Programozható Logikai Vezérlőket)

5. DOKUMENTÁCIÓ

- A dokumentációs rendszer leírása (pl. elektronikus, manuális);
- Ha a dokumentumokat és a feljegyzéseket nem a telephelyen raktározzák (beleértve a farmakovigilancia adatokat is, ahol az alkalmazható): a dokumentumok/feljegyzések típusainak listája; a raktározó telephely neve és címe, illetve a dokumentumok archívumból történő visszaszerzéséhez szükséges idő.

6. GYÁRTÁS

6.1 Terméktípusok

(Lehet hivatkozni az 1. vagy 2. Függelékre)

- A gyártott terméktípusok beleértve
 - a telephelyen gyártott humán- és állatgyógyászati termékek dózisformáinak listája
 - a telephelyen gyártott és a telephelyi klinikai vizsgálatra szánt kísérleti gyógyszertermékek (IMP) dózisformáinak listája, és amennyiben ezek különböznek a kereskedelmi célú gyártásútól, információ a gyártóterületekről és a személyzetről
- Toxikus vagy veszélyes anyagok kezelése (pl. magas farmakológiai aktivitással és/vagy érzékenyítő hatással bíró anyagok);
- Dedikált létesítményben vagy az időszakos, kampánygyártott terméktípusok, ha az alkalmazható;
- Folyamatelemző Technológia (PAT) alkalmazások, ha az alkalmazható: a releváns technológia és kapcsolódó számítógépes rendszerek általános bemutatása

6.2 Folyamatvalidálás

- A folyamatvalidálásra vonatkozó általános irányelvek rövid leírása;
- A visszadolgozási vagy átdolgozási irányelvek;

6.3 Anyagkezelés és raktározás

- A kiindulási anyagok, csomagolóanyagok, ömlesztett- és késztermékek kezelésével kapcsolatos intézkedések, beleértve a mintavételt, zárolást, felszabadítást és tárolást

- A nem megfelelő minőségű anyagok és termékek kezelésével kapcsolatos intézkedések

7. MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS (QC)

- A telephelyen végzett minőség-ellenőrzési tevékenységek leírása, a fizikai, kémiai, mikrobiológiai és biológiai vizsgálatokat tekintve.

8. FORGALMAZÁS, PANASZOK, TERMÉKHIBÁK ÉS VISSZAHÍVÁSOK

8.1 Forgalmazás (a gyártó felelősségét tekintve)

- Azon vállalatok típusai és lokalizációi (EU, EGT, USA, stb.), ahová a termékeket a telephelyről elszállítják (pl. nagykereskedelmi engedélyesek, gyártási engedélyesek, stb.);
- Annak a rendszernek leírása, amelyet annak a verifikációjára használnak, hogy a vásárlók/fogadók jogilag meghatalmazottak gyógyszertermék vásárlására/fogadására a gyártótól
- A szállítás során megfelelő környezeti feltételeket biztosító rendszer rövid leírása, pl. hőmérséklet monitorozás/ellenőrzés;
- A termékforgalmazáshoz kapcsolódó tevékenységek és a termékek nyomon követhetőségének, módszereinek a fenntartása;
- Azon intézkedések, amelyekkel megelőzhető, hogy a gyártók termékei ne kerülhessenek illegális beszállítói láncba.

8.2 Panaszok, termékhibák és visszahívások

- A panaszok, termékhibák és visszahívások kezelésére szolgáló rendszer rövid leírása

9. ÖNELLENŐRZÉSEK

- Az önellenőrzési rendszer rövid leírása, különös tekintettel a tervezett ellenőrzésekre kiválasztott területek megállapításához használt kritériumokra, a gyakorlati intézkedésekre és az utánkövetési intézkedésekre

-
1. Függelék Érvényes gyógyszergyártási engedély másolata
 2. Függelék A gyártott dózisformák listája, beleértve használt aktív hatóanyagok (API-k) INN-neveit vagy hétköznapi neveit (ha vannak)
 3. Függelék Érvényes GMP-igazolás másolata
 4. Függelék Szerződéses gyártók és laboratóriumok listája, beleértve a címeket és kapcsolati információkat, és ezen kiszervezett tevékenységek beszállítási láncainak folyamatábráit
 5. Függelék Szervezeti felépítés ábrája
 6. Függelék A gyártási területek elrendezései, beleértve az anyag- és személyi forgalmat, az egyes terméktípusok (dózisformák) gyártási folyamatainak általános folyamatábráit
 7. Függelék Vízrendszerek sematikus rajzai
 8. Függelék Nagyobb gyártási és laboratóriumi berendezések listája