



Warszawa, dnia 30/10/2012

Główny Inspektor Farmaceutyczny

Zofia Ulz

**KOMUNIKAT Nr 6/2012
GŁÓWNEGO INSPEKTORA FARMACEUTYCZNEGO
w sprawie sposobu przygotowania Dokumentacji Głównej Miejsca Prowadzenia
Działalności dla wytwórcy, importera i dystrybutora substancji czynnych.**

W związku z implementacją Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji do ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm.) oraz w związku z zapisem zawartym w artykule 52a pkt 1 iii ww. Dyrektywy mówiącym, iż w formularzu rejestracyjnym powinny być zawarte m.in. szczegółowe informacje dotyczące pomieszczeń oraz sprzętu technicznego wykorzystywanego w działalności importowej, wytwórczej lub dystrybucyjnej substancji czynnych, Główny Inspektor Farmaceutyczny zaleca aby w celu opisanie przedmiotowych informacji wykorzystać Dokumentację Miejsca Prowadzenia Działalności (DGM), która zawarta jest w części III rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. W pkt 3 ww. Dokumentacji widnieje zapis, iż dokument może być wykorzystany w przygotowaniu DGM wytwórców substancji czynnych.

W związku z powyższym oraz mając na względzie ujednoczenie podejścia do wytwórców, importerów oraz dystrybutorów substancji czynnych, Główny Inspektor Farmaceutyczny zaleca następujący tryb postępowania dotyczący opracowania i aktualizacji Dokumentacji Miejsca Prowadzenia Działalności (DGM) w zakresie wytwarzania, importu i dystrybucji substancji czynnych:

1. Zasady opracowywania DGM:

- DGM powinna być opracowana dla każdego miejsca wytwarzania, importu lub dystrybucji oddzielnie, z wyjątkiem gdy ściśle związane operacje wytwarzania prowadzone są w przylegających lub pobliskich budynkach.
- Jeżeli w tym samym miejscu prowadzi się wytwarzanie, import lub dystrybucję substancji czynnych to należy opracować wspólną DGM, rozróżniając w niej poszczególne rodzaje prowadzonych działalności.
- W przypadku wytwarzania substancji czynnej, której zakres wytwarzania objęty jest zezwoleniem na wytwarzanie produktów leczniczych (np. wytwarzanie szczepionek), DGM może być wspólna dla produktu leczniczego i substancji czynnej. W takim przypadku należy odwołać się do odpowiedniej DGM złożonej przez wytwórcę produktu leczniczego.

- DGM, z wyjątkiem załączników nr 5 i 6 oraz schematów i planów wymienionych w pkt 4.4.1. pkt 2 i 3, powinna być przygotowana w formacie A-4.
- DGM powinna być drukowana dwustronnie.
- DGM powinna być wpięta bezpośrednio do segregatora, bez użycia koszulek i przekładek (z wyjątkiem rozdzielnia od siebie części opisowej, podczęści i załączników).
- DGM powinna zawierać spis treści.
- Numeracja punktów w DGM powinna być zgodna z punktami podanymi poniżej, z uwzględnieniem cyfry 4, znajdującej się na początku (przykład: pkt 4.1.1. odpowiada pkt 4.1.1. w DGM).
- W przypadku, gdy dany punkt DGM nie dotyczy działalności prowadzonej przez wytwórcę, importera lub dystrybutora należy w danym punkcie wprowadzić informację „nie dotyczy”.
- Część opisowa DGM powinna mieć ponumerowane strony (w formacie X z Y) oraz datę wdrożenia, edycję i podpis osoby zatwierdzającej.
- Każdy załącznik powinien mieć niezależną numerację stron (w formacie X z Y) oraz datę wdrożenia, edycję i podpis osoby zatwierdzającej. Na każdej stronie załącznika powinien znajdować się numer załącznika.
- Powinien być przyjęty taki układ DGM, który z jednej strony umożliwi analizę działalności przedsiębiorstwa z uwzględnieniem aktywności w poszczególnych oddziałach/wydziałach i budynkach, a z drugiej pozwoli na prostą aktualizację dokumentacji. W związku z tym dopuszcza się podział części opisowej na podczęści opisowe ustalane na poziomie oddziałów/wydziałów lub budynków. W przypadku przyjęcia takiego rozwiązania każda z podczęści powinna być oznaczona kolejną wielką literą alfabetu (A, B, C itd.), posiadać oddzielną numerację stron (w formacie X z Y) oraz datę wdrożenia, edycję i podpis osoby zatwierdzającej. W takim przypadku do każdej podczęści należy dodać właściwe załączniki, oznaczając je odpowiednio małymi literami alfabetu (a, b, c itd.). DGM powinna zawierać dokładny opis przyjętego podziału. W przypadku przyjęcia takiego rozwiązania należy zastosować następujący podział punktów:

Główna część opisowa powinna zawierać punkty:

4.1. INFORMACJE OGÓLNE

4.1.1 Informacje kontaktowe

- 1) nazwa i dokładny adres wytwórcy, importera lub dystrybutora;
- 2) nazwa i dokładny adres miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej, budynków oraz wydziałów produkcyjnych w miejscach wytwarzania lub w miejscach prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej;
- 3) dane kontaktowe wytwórcy, importera lub dystrybutora w tym numer telefonu dostępnego przez 24 godziny na dobę w przypadku reklamacji i wycofań;
- 4) numer identyfikacyjny, np. GPS, D-U-N-S (Data Universal Numbering System), miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej.

4.1.2 Opis działalności wytwórczej/importowej/dystrybucyjnej*

* Niepotrzebne skreślić

- 1) krótki opis działalności wytwórczej, importowej lub dystrybucyjnej oraz inne rodzaje działalności objęte zezwoleniami wydawanymi przez właściwe organy kompetentne, z podaniem nazw substancji czynnych i zakresów wytwarzania;
- 2) rodzaje substancji czynnych aktualnie wytwarzanych, importowanych lub dystrybuowanych w danym miejscu (jako załącznik 1 do DGM), należy podać nazwę chemiczną i odpowiadające jej nazwy handlowe stosowane przez wytwórcę, importera lub dystrybutora z uwzględnieniem różnych wymagań jakościowych (np. inna wielkość ziaren);
- 3) lista inspekcji GMP w danym miejscu wytwarzania, prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej w okresie ostatnich 5 lat; w tym daty inspekcji, nazwa oraz kraj organu kompetentnego przeprowadzającego inspekcję; kopia aktualnego certyfikatu GMP, jeżeli to dotyczy (jako załącznik 2 do DGM) lub odniesienie do bazy EudraGMP (jeżeli możliwe).

4.1.3 Inne rodzaje działalności

Opis innych rodzajów działalności w miejscu wytwarzania, prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej.

4.2. SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ

4.2.1 System zarządzania jakością

- 1) krótki opis systemu zarządzania jakością oraz odniesienie do stosowanych standardów;
- 2) zakres odpowiedzialności personelu, w tym kierownictwa wyższego szczebla, związany z systemem zarządzania jakością;
- 3) informacja na temat działalności, dla których uzyskano akredytacje i certyfikaty, z datami ich otrzymania i danymi instytucji wydającej.

4.2.2 Procedura zwalniania substancji czynnych

- 1) szczegółowy opis kwalifikacji (wykształcenie i doświadczenie) osoby upoważnionej do zwalniania serii substancji czynnej;
- 2) główne założenia procedury zwalniania substancji czynnej;
- 3) rola osoby upoważnionej podczas zwalniania substancji czynnych.

4.2.3 Nadzór nad dostawcami i podwykonawcami

- 1) krótkie streszczenie na temat systemu oceny i zatwierdzania dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym;
- 2) środki używane w celu zapewnienia, że wytworzone, importowane lub dystrybuowane substancje czynne są zgodne z wytycznymi dotyczącymi pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (Transmissible spongiform encephalopathies – TSE), określonymi w odrębnych przepisach, jeżeli to dotyczy;
- 3) krótki opis korzystania z usług podwykonawców w zakresie badań, analiz lub innych usług technicznych związanych z wytwarzaniem, importem lub dystrybucją;
- 4) lista podwykonawców (np. wytwórców, laboratoriów, magazynów kontraktowych) dla wyżej opisanych usług, zawierająca adres siedziby przedsiębiorstwa i adres miejsca prowadzenia działalności kontraktowej oraz dane kontaktowe (jako załącznik 3 do DGM);

4.2.4 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

Krótki opis systemu audytów wewnętrznych (inspekcji własnych) z naciskiem na kryteria wyboru obszarów do audytów, rozwiązań organizacyjnych i działań następczych.

4.2.5 Zarządzanie Ryzykiem Jakości (QRM)

- 1) krótki opis metod QRM stosowanych przez wytwórcę, importera lub dystrybutora;
- 2) zakres i cel QRM, w tym krótki opis wszystkich działań prowadzonych na poziomie korporacji oraz w danym miejscu.

4.2.6 Przegląd Jakości Produktu

Krótki opis przyjętych zasad wykonywania Przeglądu Jakości Produktu.

4.3. PERSONEL

- 1) schemat organizacyjny obrazujący układ stanowisk, tytułów w działach zajmujących się zarządzaniem jakością, produkcją i kontrolą jakości, magazynowaniem i dystrybucją (jako załącznik 4 do DGM), uwzględniający kierownictwo wyższego szczebla oraz osoby upoważnione do zwalniania substancji czynnych;
- 2) liczba osób zatrudnionych odpowiednio w działach zajmujących się zarządzaniem jakością, produkcją, kontrolą jakości, magazynowaniem i dystrybucją.

4.4. POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

4.4.1 Pomieszczenia

- 1) krótki opis wytwórni, miejsca prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej, jej wielkość i lista budynków;
- 2) plan (schemat) lub opis obszarów wytwarzania, ze wskazaniem skali (rysunki architektoniczne lub techniczne nie są wymagane);
- 3) plany magazynów i obszarów przechowywania, z uwzględnieniem specjalnych obszarów do magazynowania i transportowania (przenoszenia) materiałów o wysokiej toksyczności, niebezpiecznych i uczulających, jeżeli dotyczy;
- 4) krótki opis szczególnych warunków przechowywania, jeżeli nie uwzględniono na planie, jeżeli ma zastosowanie.

4.4.1.1 Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC)

Zasady definiowania dostarczanego powietrza, temperatury, wilgotności, różnicy ciśnień i wymian powietrza, zasady recyrkulacji powietrza (w szczególności w odniesieniu do pomieszczeń, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku) oraz informacje o zasadach oczyszczania powietrza odlotowego w przypadku użycia do produkcji lub wytwarzania materiałów lub substancji, będących materiałami o wysokiej toksyczności, niebezpiecznych i uczulających.

4.4.1.2 Krótki opis systemów wody (w przypadku kiedy instalacja obsługuje kilka wydziałów/działów/budynków, w przeciwnym przypadku należy go dołączyć do właściwej podczęści)

- 1) wymagania jakościowe dla wytwarzanej wody;

2) schematy systemów (jako załącznik 6 do DGM).

4.4.1.3 Krótki opis innych istotnych mediów, takich jak para, sprężone powietrze, azot itd. (w przypadku kiedy instalacja obsługuje kilka wydziałów/działów/budynków w przeciwnym przypadku należy go dołączyć do właściwej podczęści).

4.4.2 Urządzenia

4.4.2.1 Wykaz głównych urządzeń produkcyjnych oraz wyposażenia laboratoriów kontroli jakości z zaznaczeniem elementów krytycznych (jako załącznik 7 do DGM). Należy podać nazwę urządzenia z wewnętrznym symbolem identyfikacyjnym wykorzystywanym w dokumentacji systemowej (np: suszarnia fluidalna Glatt DR-130, reaktor emaliowany Lampart RE-50), numer pomieszczenia, w którym znajduje się urządzenie oraz w skrócie opisać zasadę działania.

4.4.2.2 Czyszczenie i sanityzacja

Krótki opis metod czyszczenia i sanityzacji powierzchni, mających kontakt z substancją czynną (np. czyszczenie ręczne, za pomocą CIP itd.).

4.4.2.3 Systemy komputerowe krytyczne dla procesu wytwarzania, importu lub dystrybucji z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Dystrybucji.

Należy wymienić i opisać zastosowanie krytycznych systemów komputerowych z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Dystrybucji (wyłączając wyposażenie sterowane za pomocą Programowalnych Sterowników Logicznych PLC).

5. DOKUMENTACJA

- 1) opis systemu dokumentacji (np. elektroniczna, papierowa);
- 2) w przypadku gdy dokumenty i zapisy są przechowywane lub archiwizowane poza wytwórnią, miejscem prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej: wykaz rodzajów dokumentacji, zapisów, nazwa i adres miejsca przechowywania oraz określenie czasu potrzebnego na pobranie dokumentów z danego miejsca archiwizacji.

6. PRODUKCJA

6.1. Schematy blokowe wytwarzania

- 1) schematy blokowe wytwarzania poszczególnych substancji czynnych z podaniem, budynków, pomieszczeń, urządzeń dla każdego etapu wytwarzania.

6.2. Produkcja w obszarach dedykowanych lub metodą kampanijną

- 1) rodzaje substancji czynnych produkowanych w obszarach dedykowanych lub metodą kampanijną, jeżeli dotyczy.

6.3. Walidacja procesowa

- 1) krótki opis ogólnej polityki walidacji procesu;
- 2) polityka przerabiania lub powtórnego przetwarzania.

6.4. Zarządzanie materiałami i magazynowaniem

- 1) zasady postępowania z materiałami, materiałami opakowaniowymi, substancją czynną, w tym pobieranie próbek, kwarantanna, zwalnianie i magazynowanie;
- 2) zasady postępowania z odrzuconymi materiałami i substancjami czynnymi.

6.5. Materiały i substancje o wysokiej toksyczności, niebezpieczne i uczulające

- 1) materiały i substancje toksyczne, niebezpieczne lub uczulające (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających), należy podać wydział/oddział, budynek, pomieszczenia w których prowadzi się działania związane z ww. materiałami i substancjami.
- 2) sposoby zapobiegania zanieczyszczeniom w przypadku użycia do produkcji lub wytwarzania produktów lub półproduktów, będących materiałami o wysokiej toksyczności, niebezpiecznymi i uczulającymi (np. odciągi lokalne, filtracja powietrza, różnica ciśnień wraz z podaniem informacji o ich kwalifikacji).

7. KONTROLA JAKOŚCI (QC)

Opis działań Kontroli Jakości w zakresie prowadzenia badań fizycznych, chemicznych, mikrobiologicznych i biologicznych.

8. DYSTRYBUCJA, REKLAMACJE, WADY I WYCOFANIE SUBSTANCJI CZYNNEJ

8.1 Dystrybucja (w części, za którą odpowiedzialność ponosi wytwórca, importer lub dystrybutor substancji czynnej)

- 1) krótki opis systemu mającego na celu zapewnienie odpowiednich warunków w czasie transportu, np. monitoring, kontrola temperatury;
- 2) wprowadzone zasady dystrybucji substancji czynnych i metody pozwalające na prześledzenie całej drogi substancji czynnej;
- 3) środki podjęte w celu zapobiegania dostawaniu się substancji czynnych do nielegalnego łańcucha dostaw.

8.2 Reklamacje, wady i wycofanie substancji czynnych

Krótki opis systemu postępowania z reklamacjami, wadami i wycofaniem substancji czynnej.

Wszystkie podczęści opisowe powinny zawierać następujące punkty:

4.4.1. Czytelne plany i schematy obszarów produkcyjnych (jako załącznik 5 do DGM) wraz z lokalizacją urządzeń produkcyjnych, klasyfikacją pomieszczeń i różnicami ciśnień (w odniesieniu do pomieszczeń, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku lub wytwarzane są produkty lub półprodukty będące materiałami o wysokiej toksyczności, niebezpieczne i uczulające) oraz wskazujące rodzaj prowadzonej działalności produkcyjnej (np. synteza, suszenie, pakowanie itd.) w poszczególnych pomieszczeniach z zaznaczeniem obszarów, w których używa się do produkcji lub wytwarza materiały lub substancje o wysokiej toksyczności, niebezpieczne i uczulające, jeżeli dotyczy;

4.4.1.1 Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC)

4.4.1.2 Krótki opis systemów wody (jeżeli dotyczy danego wydziału/oddziału/budynku, w przeciwnym razie powinien być załączony do głównej części opisowej)

4.4.1.3 Krótki opis innych istotnych mediów, takich jak para, sprężone powietrze, azot itd. (jeżeli dotyczy danego wydziału/oddziału/budynku, w przeciwnym razie powinien być załączony do głównej części opisowej)

Załączniki:

- Załącznik 1 - rodzaje substancji czynnych aktualnie wytwarzanych, importowanych lub dystrybuowanych w danym miejscu
 - Załącznik 2 - kopia aktualnego certyfikatu GMP, jeżeli to dotyczy
 - Załącznik 3 - lista podwykonawców, jeżeli to dotyczy
 - Załącznik 4 - schemat organizacyjny
 - Załącznik 6 - schematy systemów wody (w przypadku kiedy instalacja obsługuje kilka wydziałów/działów/budynków, w przeciwnym przypadku należy go dołączyć do właściwej podczęści)
- powinny być załączone do głównej części opisowej.**

Załączniki:

- Załącznik 5 - czytelne plany i schematy obszarów produkcyjnych z podaniem nazwy i numeru pomieszczenia oraz wykonywanej operacji produkcyjnej (np. synteza, mielenie, suszenie)
 - Załącznik 6 - schematy systemów wody (jeżeli dotyczy danego wydziału/oddziału/budynku, w przeciwnym razie powinien być załączony do głównej części opisowej)
 - Załącznik 7 - wykaz głównych urządzeń produkcyjnych oraz wyposażenia laboratoriów kontroli jakości
- powinny być dołączone do każdej z podczęści.**

Główna część opisowa, wszystkie podczęści i załączniki mogą być aktualizowane oddzielnie.

W przypadku gdy nie ma potrzeby wydzielania podczęści wszystkie punkty powinny być opisane zgodnie z podaną numeracją. Niezależnie od przyjętego podziału załączniki muszą być oddzielone od części opisowej.

- Strona tytułowa DGM głównej części opisowej i podczęści opisowej powinna zawierać:
 - nazwę wytwórcy, importera lub dystrybutora substancji czynnej,
 - adres miejsca wytwarzania, prowadzenia działalności importowej lub dystrybucyjnej (adresy w przypadku, gdy dodatkowe operacje wytwarzania prowadzone są w przylegających lub pobliskich budynkach),
 - zakres działalności (wytwarzanie, import, dystrybucja substancji czynnej)
 - numer edycji,
 - datę wdrożenia,
 - nazwę oddziału/wydziału lub w budynku (w przypadku stosowania podziału na podczęści),
 - spis zmian od ostatniej edycji DGM,
 - informację o liczbie wszystkich podczęści zawartych w DGM (zapis powinien się znaleźć jedynie w głównej części opisowej)
 - podpis osoby zatwierdzającej dokumentację.

2. DGM powinna należeć do dokumentacji systemowej, w związku z czym powinna podlegać aktualizacji u wytwórcy, importera lub dystrybutora.

Odpowiednie części/podczęści/załączniki DGM powinny być przesyłane do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego w następujących przypadkach:

- z wnioskiem o wpis do rejestru wytwórców, importerów i dystrybutorów substancji czynnych prowadzonego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego,
- przed każdą ogólną inspekcją GMP w przypadku, gdy wprowadzono jakiegokolwiek zmiany do DGM w stosunku do wersji znajdującej się w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym - (dokumentację należy przesłać bezpośrednio po otrzymaniu zawiadomienia, na 3 - 4 tygodnie przed inspekcją),
- przed inspekcją na wniosek o udzielenie certyfikatu GMP w przypadku, gdy wprowadzono jakiegokolwiek zmiany do DGM znajdującej się w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym (dokumentację należy przesłać bezpośrednio po otrzymaniu zawiadomienia, na 3 - 4 tygodnie przed inspekcją),
- w przypadku wprowadzania do DGM istotnych zmian w zakresie:
 - danych kontaktowych wytwórcy importera lub dystrybutora w tym numer telefonu dostępnego przez 24 godziny na dobę w przypadku reklamacji i wycofań,
 - wprowadzenia substancji toksycznych lub niebezpiecznych (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających),
- na każde żądanie Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

3. Zasady aktualizacji DGM:

- aktualizacja polega na wymianie całej głównej części opisowej, poszczególnych podczęści opisowych lub poszczególnych załączników,
- aktualizacja nie powinna być prowadzona poprzez wymianę stron i aneksowanie.

W przypadku przyjęcia powyższego postępowania wytwórca, importer lub dystrybutor powinien uwzględnić ww. zalecenia we własnym systemie zapewnienia jakości.

DGM należy przesłać w dwóch egzemplarzach na adres:

Główny Inspektorat Farmaceutyczny
ul. Długa 38/40
00-238 Warszawa

Aktualizacji, na powyżej przedstawionych zasadach, podlegać powinny dwa przesłane egzemplarze DGM.

GLÓWNY INSPEKTOR
FARMACEUTYCZNY

Zofia Ulz