

# **Uputstvo za pripremu Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje (*Site Master File*)**

## **1. Uvod**

1.1 Glavni dokument mjesta proizvodnje (*Site Master File*) priprema proizvođač lijeka i ona sadrži specifične informacije o politici upravljanja kvalitetom i aktivnostima na mjestu proizvodnje, sprovedenim operativnim aktivnostima proizvodnje i/ili kontrole kvaliteta operativnih aktivnosti proizvodnje lijeka koje se obavljaju na navedenom mjestu proizvodnje, kao i sa njima povezanih operacija koje se obavljaju u susjednim i bliskim pogonima. Ako se na navedenom mjestu proizvodnje obavlja samo dio proizvodnje, u Glavnom dokumentu mjesta proizvodnje opisuju se samo te operativne aktivnosti, npr. na primjer analiza, pakovanje, i dr.

1.2. Glavni dokument mjesta proizvodnje koji se podnosi Institutu pruža jasne informacije o aktivnostima proizvođača koje su u vezi sa GMP koje mogu da budu korisne za opšti nadzor i efikasno planiranje i sprovođenje GMP inspekcije.

1.3. Glavni dokument mjesta proizvodnje sadrži adekvatne informacije i ukoliko je moguće, ne prelazi 25-30 strana sa priložima. Umjesto narativa, poželjnije je koristiti jednostavne planove sa crtežima ili šematske prikaze. Glavni dokument mjesta proizvodnje, uključujući priloge je mora da bude čitljiv kada je odštampan u A4 formatu.

1.4 Glavni dokument mjesta proizvodnje je dio dokumentacije sistema upravljanja kvalitetom proizvođača koji se redovno ažurira. Glavni dokument mjesta proizvodnje sadrži broj izdanja, datum stupanja na snagu i datum kada mora da bude revidiran. Ovaj dokument se redovno pregleda da se obezbijedi da je ažuran i da predstavlja trenutne aktivnosti. Svaki prilog može da ima sopstveni datum stupanja na snagu, da bi se dozvolila mogućnost nezavisnog ažuriranja.

## **2. Cilj**

Ovo Uputstvo je vodič za proizvođače lijekova za izradu Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje koje koristi i Institut za planiranje i sprovođenje GMP inspekcije.

## **3. Područje primjene**

Ovo uputstvo se primjenjuje na pripremu i sadržaj Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje. Proizvođači poštuju zahtjeve propisane zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskih propisa za sprovođenje tog zakona u pogledu sadržine i obaveznosti pripreme Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje.

Ovo uputstvo se primjenjuje na sve vrste proizvodnih operativnih aktivnosti, kao što su proizvodnja, pakovanje i obilježavanje, testiranje, ponovno stavljanje naljepnice i ponovno pakovanje svih vrsta lijekova. Ovo uputstvo može da se koristi i za pripremu Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje ili odgovarajućeg dokumenta Ustanova za krv i tkiva i proizvođača aktivnih farmaceutskih supstanci (*API*).

## **4. Sadržaj Glavnog dokumenta mjesta proizvodnje**

Za formu koja se koristi vidjeti aneks u prilogu.

## **ANEKS: SADRŽAJ GLAVNOG DOKUMENTA MJESTA PROIZVODNJE (SITE MASTER FILE)**

### **1. OSNOVNE INFORMACIJE O PROIZVOĐAČU**

#### **1.1 Kontakt podaci/informacije**

- naziv i zvanična adresa proizvođača;
- naziv i puna adresa mjesta proizvodnje, za sve objekte i proizvodne jedinice locirane na mjestu proizvodnje;
- kontakt podaci proizvođača, uključujući broj telefona osobe za 24-časovni kontakt u slučaju defekta lijeka ili povlačenja;
- identifikacion broj mjesta proizvodnje, npr. *GPS* podaci ili drugi sistem određivanja geografskog položaja, Broj mjesta (jedinstveni identifikacioni broj obezbijeđen od Dun & Bradstreet) iz Univerzalnog sistema numerisanja podataka (D-U-N-S Number, *Data Universal Numbering System*)<sup>1</sup>.

#### **1.2 Odobrene aktivnosti proizvodnje lijeka na mjestu proizvodnje**

- kopija važeće dozvole za proizvodnju izdate od Instituta kao Prilog 1; ili, ako je primjenjivo upućivanje na EudraGMP bazu podataka. U slučaju kada nadležni organ ne izda dozvolu za proizvodnju, to se navodi u ovoj tački;
- sažet opis proizvodnje, uvoza, izvoza, distribucije i drugih aktivnosti odobrenih od Instituta i nadležnih organa u inostranstvu sa odobrenim farmaceutskim oblicima/aktivnostima; ako nijesu obuhvaćene dozvolom za proizvodnju;
- vrsta lijekova koji se trenutno proizvode na tom mjestu proizvodnje (kao Prilog 2);
- spisak svih GMP inspekcija mjesta proizvodnje u posljednjih pet godina, sa datumima i nazivom/zemljom nadležnog organa koji je izvršio inspekciju. Ako je dostupan prilaže se primjerak važećeg GMP sertifikata (kao Prilog 3) ili upućivanje na EudraGMP bazu podataka.

#### **1.3 Ostale proizvodne aktivnosti koje se obavljaju na mjestu proizvodnje**

- opis aktivnosti koje nijesu proizvodnja lijekova na mjestu proizvodnje, ako postoje.

### **2. SISTEM UPRAVLJANJA KVALITETOM PROIZVOĐAČA**

#### **2.1 Sistem upravljanja kvalitetom proizvođača**

- kratak opis sistema upravljanja kvalitetom koji vodi kompanija i upućivanje na korišćene standarde;
- odgovornosti povezane sa održavanjem sistema upravljanja kvalitetom, uključujući viši menadžment;
- podaci o aktivnostima za koje je mjesto proizvodnje akreditovano i sertifikovano, uključujući datume i sadržaj akreditacija i nazive akreditacionih tijela.

#### **2.2 Procedura puštanja gotovog lijeka u promet**

- detaljan opis zahtjeva u pogledu kvalifikacija (obrazovanje i radno iskustvo) ovlašćenog(ih) lica/kvalifikovanog(ih) lica odgovornog za odobravanje serije i puštanje lijeka u promet;
- opšti opis procedure odobravanja serije i puštanja lijeka u promet;

---

<sup>1</sup> upućivanje na D-U-N-S je zahtijevano za Glavne dokumente mjesta proizvodnje podnijete nadležnim organima EU/EEA za mjesta proizvodnje van EU/EEA.

- uloga ovlaštenog/kvalifikovanog lica u određivanju karantina i puštanju gotovog lijeka, kao i u procjeni usaglašenosti sa dozvolom za lijek;
- međusobni odnos Ovlaštenog lica/Kvalifikovanog lica ako je uključeno više Ovlaštenih lica/Kvalifikovanih lica;
- izjava o primjeni kontrolne strategije koja primjenjuje Procesnu analitičku tehnologiju (*PAT*) i/ili Puštanje u realnom vremenu ili Parametarsko puštanje.

### **2.3 Upravljanje dobavljačima i povjerenim aktivnostima**

- kratak sažetak uspostavljanja/znanja o lancu nabavke i programa eksterne provjere;
- kratak opis sistema kvalifikacije primalaca ugovora, proizvođača aktivnih farmaceutskih supstanci (*API*) i drugih dobavljača kritičnog materijala;
- mjere koje se preduzimaju da se obezbijedi da su proizvedeni lijekovi usaglašeni sa TSE (Smjernice za transmisivnu spongiformnu encefalopatiju);
- usvojene mjere u slučaju sumnje ili identifikacije pronevjerenih/falsifikovanih lijekova, proizvoda u *bulk* (npr. neupakovane tablete), aktivnih farmaceutskih supstanci ili pomoćnih supstanci (ekscipijensa);
- podatak o upotrebi spoljnje naučne, analitičke ili druge pomoći u vezi sa proizvodnjom i analizom;
- spisak svih ugovornih proizvođača i laboratorija sa adresama i kontakt podacima i šematski prikaz lanca nabavke za povjerene aktivnosti proizvodnje i kontrole kvaliteta, npr. sterilizacija primarnog pakovnog materijala za aseptične procese, testiranje polaznog materijala itd, prilaže se kao Prilog 4;
- kratak pregled odgovornosti podijeljenih između davaoca i primaoca ugovora u pogledu usaglašenosti sa dozvolom lijek (ako nijesu obuhvaćeni tačkom 2.2).

### **2.4 Upravljanje rizikom kvaliteta (*Quality Risk Management, QRM*)**

- kratak opis *QRM* metodologije koju primjenjuje proizvođač;
- obim i fokus *QRM*, uključujući kratak opis svih aktivnosti koje se obavljaju na korporativnom i lokalnom nivou. Navodi se svaka primjena *QRM* sistema da bi se procijenila kontinuiranost nabavke.

### **2.5 Pregled kvaliteta proizvoda**

- kratak opis metodologija koja se koristi.

## **3. ZAPOSLENI**

- organizaciona šema koja prikazuje međusobne odnose pozicija/zvanja za menadžment kvaliteta, proizvodnju i kontrolu kvaliteta u Prilogu 5, uključujući viši menadžment i Kvalifikovano(a) lice(a);
- broj zaposlenih u upravljanju kvalitetom, proizvodnji, kontroli kvaliteta, skladištenju i distribuciji.

## **4. PROSTORIJE I OPREMA**

### **4.1 Prostorije**

- kratak opis fabrike; površina mjesta proizvodnje i spisak zgrada. Ako je proizvodnja za različita tržišta, npr. lokalno, EU, USA itd, obavlja u različitim zgradama na mjestu proizvodnje, zgrade se nabrajaju sa podatkom o predodređenom tržištu (ako nije navedeno u tački 1.1);

- jednostavan plan ili opis zona proizvodnje sa razmjerom (arhitektonski ili tehnički crteži nijesu zahtijevani);
- Tlocrti (*lay-out*) i dijagrami toka proizvodnih zona (kao Prilog broj 6), sa prikazom klasa čistoće prostorija i razlike u pritisku između susednih zona i navođenjem proizvodnih aktivnosti u zonama (npr. miješanje, punjenje, skladištenje, pakovanje itd.);
- Tlocrti (*lay-out*) magacina i skladišnih zona sa označenim posebnim zonama za skladištenje i rukovanje visoko toksičnim, opasnim i senzibilizirajućim materijalima, ako je primjenljivo;
- kratak opis posebnih uslova skladištenja ako je primjenljivo, a nije navedeno u tlocrtima (*lay-out*).

#### 4.1.1 Kratak opis sistema za grijanje, ventilaciju i hlađenje vazduha (*HVAC*)

- načela za određivanje dovoda vazduha, temperature, vlage, razlike pritiska i brzine izmjene vazduha, politika recirkulacije vazduha (%).

#### 4.1.2 Kratak opis sistema za vodu

- kvalitet vode koja se proizvodi;
- šematski prikaz sistema u Prilogu 7.

#### 4.1.3 Kratak opis ostalih relevantnih pomoćnih sistema, kao što su sistemi za paru, komprimovani vazduh, azot itd.

## 4.2 Oprema

#### 4.2.1 Spisak glavne opreme za proizvodnju i kontrolu kvaliteta sa navedenim kritičnim djelovima opreme obezbjeđuje se u Prilogu 8.

#### 4.2.2 Čišćenje i sanitizacija

- kratak opis metoda čišćenja i sanitizacije kontaktnih površina proizvoda (npr. ručno čišćenje, automatizovani sistem čišćenja na mjestu "*clean-in-place*" i sl.).

#### 4.2.3 Kompjuterizovani sistemi kritični za GMP

- opis kompjuterizovanih sistema kritičnih za GMP (osim opreme specifičnih programabilnih logičkih kontrolera (*Programmable Logic Controllers, PLC*)).

## 5. DOKUMENTACIJA

- Opis sistema dokumentacije (npr. u elektronskom obliku i/ili papirnom obliku);
- Ako se dokumentacija i zapisi čuvaju ili arhiviraju van mjesta proizvodnje (uključujući i podatke farmakovigilance, ako je primjenljivo): spisak svih vrsta dokumentacije/zapisa, naziv i adresa mjesta čuvanja i prosječno vrijeme potrebno za povlačenje dokumentacije iz arhive.

## 6. PROIZVODNJA

### 6.1 Vrste proizvoda (može da se uputi na Prilog 1 i Prilog 2)

- vrste lijekova koje se proizvode uključujući:
  - spisak farmaceutskih oblika lijekova za humanu upotrebu i veterinarskih lijekova koji se proizvode na tom mjestu proizvodnje;

- spisak farmaceutskih oblika ispitivanih lijekova (*IMP*) koji se proizvode na tom mjestu proizvodnje za svako kliničko ispitivanje i ako se razlikuju od komercijalne proizvodnje, informaciju o proizvodnim zonama i osoblju;
- toksične ili opasne supstance kojima se rukuje (npr. sa jakim farmakološkim dejstvom i/ili senzibilizirajućim svojstvima);
- vrste lijekova koji se proizvode u namjenskim pogonima ili u kampanjskoj proizvodnji, ako je primjenljivo;
- primjene Procesne analitičke tehnologije (*Process Analytical Technology, PAT*), ako je primjenljivo: opšta izjava o relevantnoj tehnologiji i povezanim kompjuterizovanim sistemima.

## 6.2 Validacija procesa

- kratak opis opšte politika validacije procesa;
- politika u vezi prerade ili dorade lijeka.

## 6.3 Upravljanje materijalima i skladištenje

- aranžmani za rukovanje polaznim materijalima, materijalima za pakovanje, poluproizvodima (*bulk*) i gotovim proizvodima, uključujući uzorkovanje, karantin, puštanje i skladištenje;
- aranžmani za rukovanje odbijenim materijalima i proizvodima.

## 7. KONTROLA KVALITETA (*QC*)

- Opis aktivnosti Kontrole kvaliteta sprovedenih na mjestu proizvodnje u pogledu fizičkih, hemijskih, mikrobioloških i bioloških testiranja.

## 8. DISTRIBUCIJA, REKLAMACIJE, DEFEKTI LIJEKA I POVLAČENJA

### 8.1 Distribucija (dio za koji je odgovoran proizvođač lijekova)

- vrste (nosioci dozvole za promet na veliko, nosioci dozvole za proizvodnju i dr.) i lokacije (EU/EEA, USA itd) kompanija kojim se lijekovi šalju sa mjesta proizvodnje;
- opis sistemakorišćenog za potvrdu da je svaki kupac/primalac pravno ovlašćen da primi lijek od proizvođača;
- kratak opis sistema kojim se obezbjeđuju odgovarajući ambijentalni uslovi tokom tranzita, npr. kontrola i praćenje temperature;
- aranžmani distribucije lijekova i metode za održavanje sljedljivosti lijeka;
- mjere koje se preduzimaju za sprečavanje ulaska proizvedenih lijekova u nelegalan lanac snabdijevanja.

### 8.2 Reklamacije, defekti lijeka i povlačenja

- Kratak opis sistema za postupanje u slučaju reklamacija, defekta lijeka i povlačenja.

## 9. INTERNE PROVJERE

- Kratak opis sistema internih provjera sa fokusom na kriterijum za odabir zona tokom planirane provjere, praktični aranžmani i aktivnosti praćenja (*follow-up*).

Prilog 1	Primjerak važeće dozvole za proizvodnju
Prilog 2	Spisak proizvedenih farmaceutskih oblika uključujući <i>INN</i> ili uobičajeno Ime (ako je dostupno) korišćenih aktivnih farmaceutskih supstanci ( <i>API</i> )
Prilog 3	Primjerak važećeg GMP sertifikata
Prilog 4	Spisak ugovornih proizvođača i laboratorija sa adresama i kontakt podacima i dijagram toka lanaca snabdijevanja za te povjerene aktivnosti.
Prilog 5	Organizacione šeme
Prilog 6	Tlocrti ( <i>lay-out</i> ) zona proizvodnje, uključujući tokove kretanja materijala i zaposlenih, opšti dijagram toka procesa proizvodnje za svaku vrstu proizvoda (farmaceutski oblik)
Prilog 7	Šematski prikaz sistema za vodu
Prilog 8	Spisak glavne proizvodne i laboratorijske opreme