

**GHID PENTRU ÎNTOCMIREA DOSARULUI STANDARD AL
LOCULUI DE FABRICAȚIE**

I. INTRODUCERE

- 1.1 Dosarul Standard al Locului de Fabricație (DSLIF) este întocmit de fabricant și trebuie să conțină informații specifice cu privire la politicile sistemului calității și la activitățile de asigurarea calității, la operațiile de fabricație și/sau control al calității efectuate la acel loc și orice operații integrate efectuate în clădirile adiacente sau din apropiere. Dacă la locul respectiv se efectuează numai o parte a operațiilor de fabricație, în DSLIF trebuie descrise doar acele operații, de ex. testare, ambalare, etc.
- 1.2 Atunci când DSLIF este transmis Agenției Naționale a Medicamentului, el trebuie să furnizeze informații clare cu privire la activitățile fabricantului în conexiune cu buna practică de fabricație (BPF) care să fie utile în supravegherea generală și în planificarea eficientă și efectuarea inspecției BPF.
- 1.3 Un DSLIF trebuie să fie suficient de detaliat dar, pe cât posibil, să nu depășească aproximativ 25-30 de pagini format A4, plus anexele. De câte ori este posibil, în loc de narațiune trebuie folosite planuri simple, schițe sau planuri generale schematice. Acestea trebuie să se încadreze pe o coală format A4.
- 1.4 DSLIF trebuie să facă parte din sistemul oficial de documentație a fabricantului și trebuie actualizat permanent. DSLIF trebuie să aibă un număr al versiunii, data la care intră în vigoare și data la care va trebui revizuit. Trebuie să fie revizuit periodic pentru a se asigura că este permanent la zi și reprezentativ pentru activitățile curente. Fiecare Anexă poate avea o dată de intrare în vigoare individuală, permițând actualizarea sa independentă.

II. SCOP

Scopul acestui Ghid este de a ajuta fabricantul de medicamente în pregătirea DSLIF astfel încât acesta să fie util Agenției Naționale a Medicamentului pentru planificarea și efectuarea inspecțiilor BPF.

III. CONȚINUTUL DOSARULUI STANDARD AL LOCULUI DE FABRICAȚIE

1. INFORMAȚII GENERALE CU PRIVIRE LA COMPANIE

1.1 Detalii de contact ale firmei

- Numele și adresa oficială a companiei;
- Numele și adresa locului de fabricație, a clădirilor și unităților de producție;
- Informații de contact ale companiei, incluzând numele și numărul de telefon pentru contact permanent în cazul existenței unor produse neconforme sau în caz de retragere;
- Numărul de identificare al locului de fabricație, ca de exemplu detalii GPS sau orice alt sistem de localizare geografică, numărul D-U-N-S (Data Universal Numbering System – un număr unic de identificare furnizat de Dun & Bradstreet) al locului de fabricație¹

1.2 Activități de fabricație farmaceutică, așa cum au fost ele autorizate de Agenția Națională a Medicamentului sau Autoritatea competentă din țara terță

- O copie în Anexa 1 a autorizației de fabricație valide emisă de către autoritatea competentă, sau când este aplicabil, referința la EudraGMP. Dacă autoritatea competentă nu emite autorizații, acest lucru trebuie precizat.
- Scurtă descriere a activităților de fabricație, import, export, distribuție și alte activități așa cum au fost ele autorizate de Autoritatea Competentă (inclusiv autoritățile din țări terțe), incluzând formele dozate/activitățile autorizate;
- Tipul de produse fabricate la locul de fabricație (listate în Anexa 2) tunci când nu sunt incluse în Anexa 1 sau în EudraGMP;
- Lista inspecțiilor BPF la locul de fabricație în ultimii 5 ani, inclusiv numele/țara autorității competente care a efectuat inspecția. Dacă este disponibil, în Anexa 3 trebuie inclus certificatul BPF sau o referință la EudraGMP.

1.3 Orice alte activități de fabricație efectuate la locul de fabricație

- Dacă este cazul, descrieți activitățile ne-farmaceutice efectuate la locul de fabricație.

2. SISTEMUL COMPANIEI DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII

2.1 Descrierea sistemului calității al companiei

- Informații cu privire la sistemul calității din companie cu referire la standardele relevante;

¹ Un număr D-U-N-S de referință este necesar pentru DSLF pentru locuri de fabricație din afara UE/SEE.

- Responsabilitățile legate de menținerea unui sistem al calității, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel;
- Informații privind activitățile acreditate și certificate ale companiei, scopul acreditărilor, data și numele autorităților de notificare.

2.2. Procedura de eliberare a produselor finite

- Descriere detaliată a cerințelor privind calificarea (educație și experiență) a Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate responsabile de certificarea seriei și procedurile de eliberare;
- Descriere generală a certificării seriei și procedurilor de eliberare;
- Rolul Persoanei Autorizate/Persoanei Calificate privind carantina și eliberarea produselor finite și în evaluarea conformității cu autorizația de punere pe piață;
- Aranjamentele dintre Persoanele Autorizate/Persoanele Calificate atunci când sunt implicate mai multe Persoane Autorizate/Persoane Calificate;
- Declarație referitoare la utilizarea ca strategie de control a Tehnologiei Analitice de Proces și/sau Eliberarea în timp real sau eliberarea parametrică.

2.3 Managementul furnizorilor și al celor angajați sub contract

- Un scurt rezumat al stabilirii/cunoașterii lanțului de distribuție și a programului de audit extern;
- O scurtă descriere a sistemului de calificare al celor care lucrează sub contract, fabricanților de substanțe farmaceutice active și al oricăror alți furnizori de materiale critice;
- Măsurile luate pentru a asigura că produsele sunt conforme cu ghidurile TSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy);
- Măsurile luate atunci când se suspectează sau au fost identificate produse contrafăcute/falsificate, produse vrac (de ex. comprimate neambalate), substanțe farmaceutice active sau excipienți;
- Utilizarea asistenței tehnice științifice, analitice sau tehnice pentru fabricație sau analiză;
- Lista fabricanților și laboratoarelor sub contract incluzând adresele și informațiile de contact și diagrama de flux a lanțului de furnizare de servicii pentru activitățile de fabricație și control al calității; de ex. sterilizarea ambalajelor primare pentru

procesele aseptice, testarea materiilor prime etc. Trebuie prezentate în Anexa 4;

- Scurtă descriere a responsabilităților dintre furnizorul și beneficiarul de contract cu privire la conformitatea cu autorizația de punere pe piață (atunci când nu sunt incluse la 2.2).

2.4 Politica companiei de Management al Riscului privind Calitatea (MRC)

- Scurtă descriere a politicii de MRC a fabricantului;
- Scopul MRC incluzând o scurtă descriere a oricăror activități efectuate la nivel de companie și la nivel local; trebuie menționată orice aplicare a sistemului de MRC la evaluarea continuității furnizorilor;

2.5 Analiza Calității Produsului

- Scurtă descriere a metodologiei utilizate

3. PERSONAL

- Organigrama (în Anexa 5) care să includă pozițiile/titlurile pentru managementul calității, producție și controlul calității, inclusiv managementul la cel mai înalt nivel și Persoana(Persoanele) Calificată(Calificate);
- Numărul de angajați care lucrează pentru managementul calității, producție, controlul calității, depozitare și distribuție;

4. LOCALURI ȘI ECHIPAMENTE

4.1 LOCALURI

- Scurtă descriere a fabricii; dimensiunea locului, lista clădirilor, adică dacă fabricația pentru piața locală, din UE, SUA are loc în clădiri diferite, acestea trebuie listate iar piața de destinație marcată (dacă nu au fost identificate la 1.1);
- Plan simplu sau descriere a zonelor de fabricație, indicând scara (nu sunt necesare scheme profesioniste);
- Planul general al zonei de producție (în Anexa 6), incluzând clasificarea încăperilor și diferențele de presiune între zonele adiacente, indicând activitățile de producție din încăperi (de ex. compactare, umplere, ambalare etc.);

- Planurile depozitelor și zonelor de depozitare, indicând zonele speciale pentru manipularea materialelor puternic toxice, periculoase și sensibilizante dacă este cazul.
- Scurtă descriere a condițiilor speciale de depozitare dacă este cazul și nu s-a indicat în planuri.

4.1.1 Scurtă descriere a sistemelor de ventilație

- Principii pentru definirea volumului de aer furnizat, temperaturii, umidității, diferențele de presiune și schimbările de aer, recircularea (%);

4.1.2 Scurtă descriere a sistemelor de apă

- Referințe privind calitatea apei produse;
- Schițe ale sistemelor în Anexa 7

4.1.3 Scurtă descriere a altor utilități relevante cum ar fi abur, aer comprimat, azot etc.

4.2 Echipamente

4.2.1. În Anexa 8 trebuie furnizată lista echipamentelor majore de fabricație și control, cu identificarea pieselor critice de echipament.

4.2.2 Curățare și igienizare

- Scurtă descriere a metodelor de curățare și igienizare pentru suprafețele de contact cu produsul (de ex. curățare manuală, curățare automată pe loc etc.)

4.2.3. Sisteme computerizate critice pentru BPF

- Descrierea sistemelor computerizate critice pentru BPF (incluzând Controalele Logice Programabile PLC)

5. DOCUMENTAȚIA

- Descrierea sistemului de documentație al companiei (de ex. electronic, manual);
- Atunci când documentele și înregistrările sunt depozitate și arhivate în afara locului de fabricație (inclusiv datele privind farmacovigilența dacă este aplicabil), trebuie listate tipurile de documente/înregistrări, numele și adresa locului de depozitare și o estimare a timpului necesar pentru obținerea documentelor din arhiva externă.

6. FABRICAȚIA

6.1. Tipul produselor fabricate (se poate face referire la Anexele 1 sau 2):

- Tipul produselor fabricate, incluzând:
 - Lista formelor dozate atât pentru medicamente de uz uman cât și de uz veterinar care sunt fabricate la locul de fabricație;
 - Lista formelor dozate de medicamente pentru investigație clinică fabricate pentru orice studiu clinic, și atunci când sunt diferite de cele pentru fabricația comercială, informații despre zonele de producție și personal
- Substanțele toxice și periculoase manipulate (de ex. cu activitate farmacologică ridicată și/sau proprietăți sensibilizante);
- Tipuri de produse fabricate în facilități dedicate sau în campanie, dacă este cazul;
- Aplicații ale Tehnologiilor Analitice de Proces, dacă este cazul: descriere generală a tehnologiilor relevante și a sistemelor computerizate asociate;

6.2 Validarea de proces

- Scurtă descriere a politicii generale de validare a proceselor;
- Politica privind reprocessarea sau reproductura.

6.3 Managementul materialelor

- Aranjamente privind manipularea materiilor prime, materialelor de ambalare, produselor vrac și finite, incluzând prelevarea, carantina, eliberarea și depozitarea;
- Aranjamente pentru manipularea materialelor respinse și a produselor

7. CONTROLUL CALITĂȚII

- Descrierea activităților de Controlul calității efectuate la locul de fabricație, în ceea ce privește testarea fizică, chimică, microbiologică și biologică

8. DISTRIBUȚIA, RECLAMAȚIILE, PRODUSE NECONFORME ȘI RETRAGEREA PRODUSELOR

8.1 Distribuția (care este sub responsabilitatea fabricantului)

- Tipul (deținători de autorizații de distribuție angro, deținători de autorizații de fabricație etc.) și localizarea (UE/SEE, SUA etc.)

companiilor către care produsele sunt transmise de la locul de fabricație;

- Descrierea sistemului utilizat pentru a verifica că fiecare client este autorizat legal pentru a primi medicamente de la fabricant;
- Scurtă descriere a sistemului de asigurare a condițiilor de mediu adecvate în timpul transportului, de ex. monitorizarea/controlul temperaturii;
- Aranjamente privind distribuția produselor și metode de a menține trasabilitatea produsului;
- Măsuri luate pentru a preveni produsele fabricantului să ajungă în lanțul ilegal de distribuție.

8.2 Reclamații, produse neconforme și retragerea produselor

Scurtă descriere a sistemului pentru tratarea reclamațiilor, produselor neconforme și retrageri

9. AUTOINSPECȚIILE

- Scurtă descriere a sistemului de autoinspecție, criteriile utilizate pentru selectarea zonelor care vor fi acoperite în inspecțiile planificate, mijloacele practice de realizare și activități de urmărire.

Anexa 1	Copia autorizației de fabricație în vigoare
Anexa 2	Lista medicamentelor fabricate, inclusiv DCI - ul substanțelor active folosite
Anexa 3	Copia Certificatului BPF în vigoare
Anexa 4	Lista fabricanților și laboratoarelor sub contract, incluzând adresele și informații de contact și diagrama de flux a lanțului de furnizare de servicii pentru activitățile de fabricație și control al calității
Anexa 5	Organigrame
Anexa 6	Planurile zonelor de fabricație, incluzând fluxurile de materiale și personal și fluxul general de fabricație pentru fiecare tip de produs (formă dozată)
Anexa 7	Schița sistemelor de apă
Anexa 8	Lista echipamentelor de fabricație și control majore