**Dotazník pro výrobce léčivých přípravků**

**Site Master File**

Dotazník pro výrobce léčivých přípravků/Site Master File (dále jen „dotazník“) je dokument vypracovaný výrobcem/dovozcem/ kontrolní laboratoří obsahující základní informace o správné výrobní praxi (dále jen „SVP“) a politice jakosti, popisující výrobu a/nebo kontrolu jakosti prováděnou výrobcem/dovozcem/kontrolní laboratoří.

Zpracování dotazníku je podmínkou (náležitostí žádosti) stanovenou v §43 odst. 2 písm. c) a §44 odst. 2 písm. c) vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, v případě podání žádosti o povolení k výrobě léčivých přípravků, povolení k činnosti kontrolní laboratoře a žádosti o změnu v povolení k výrobě léčivých přípravků/ k činnosti kontrolní laboratoře Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“).

Kapitola 4 pokynů pro SVP (EudraLex, Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part I, Chapter 4 – vydáno v českém překladu jako VYR-32 Kapitola 4) požaduje, aby každý výrobce měl vypracován základní dokument o místě výroby (Site Master File - SMF), jehož obsah a struktura jsou definovány v dokumentu „Explanatory Notes on the Preparation of a Site Master File“ dostupném na EudraLex, Volume 4, Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part III.

Struktura a obsah dotazníku byly převzaty z výše citovaného dokumentu a doplněny o požadavky české legislativy. Vypracováním dotazníku jsou kromě požadavků vyhlášky splněny i požadavky dané pokyny pro SVP (VYR-32 Kapitola 4).

Dotazník obsahuje požadavky na konkrétní informace pro dané místo výroby. V případě, že výroba léčivých přípravků a/nebo kontrola jakosti probíhá na více výrobních místech, je nutné tomu zpracovávaný dokument přizpůsobit, případně zpracovat dotazník pro každé místo výroby/kontroly jakosti v rozsahu specifik každého místa výroby.

Dotazník je součástí dokumentace pro zabezpečování jakosti (pokyn VYR-32 Kapitola 4) a musí být v případě změn aktualizován. Musí být charakterizován číslem vydání, datem účinnosti a datem revize. Účelem pravidelné revize je zajistit aktuálnost uvedených informací. Každá příloha může mít individuální datum účinnosti umožňující její nezávislé aktualizace.

V dotazníku je pod názvem kapitoly uveden nezbytný obsah (odrážky), který má daná kapitola obsahovat. Při tvorbě dotazníku je vhodné preferovat přehledy, schematické náčrty, informace formou přehledných tabulek před popisem. Celkový rozsah dotazníku (mimo přílohy) by neměl překročit 25 – 30 stránek formátu A4.

**Poznámka:**

Rozsah dotazníku je zpracován pro provádění úplné výroby v konkrétním místě výroby. V případě, že výrobce provádí pouze dílčí výrobní kroky (např. pouze balení, pouze propouštění šarží, pouze dovoz ze třetích zemí, pouze kontrolu jakosti), zpracuje dotazník v tomto rozsahu. V kapitolách, které pro jeho činnost nejsou relevantní, uvede, že činnost nevykonává, případně že prostory a zařízením nedisponuje. Výrobce popisuje v dotazníku pouze vlastní prostory a činnosti, nikoli prostory a činnosti smluvních partnerů.

Příloha 1: Obsah dotazníku

Příloha 1: Obsah dotazníku

**1. Všeobecné informace o výrobci**

Kontaktní informace:

Název a sídlo výrobce, IČ

název a adresa místa výroby a/nebo kontroly jakosti, budovy a výrobní linky v místě výroby

kontaktní informace výrobce včetně telefonu pro nepřetržitý (24 hodinový) kontakt pro případ řešení závady v jakosti či stahování léčivého přípravku.

identifikační číslo místa, např. GPS nebo jiný geografický lokační systém, D-U-N-S (Data Universal Numbering System) číslo (jednotné identifikační číslo poskytované Dun & Bradstreet). D-U-N-S číslo je vyžadováno pro výrobní závody, které se nachází mimo EU/EHP,

Farmaceutické výrobní činnosti, které jsou/budou vykonávány v daném výrobním místě na základě povolení k výrobě:

* u držitele povolení k výrobě nebo k činnosti kontrolní laboratoře kopie platného povolení (nebo odkaz na EudraGMDP databázi) – příloha 1,
* stručný popis výroby, dovozu, vývozu, distribuce a dalších činností povolených příslušnými orgány,
* přehled a druh produktů vyráběných v současné době v místě výroby (např. veterinární léčivé přípravky), pokud nejsou zahrnuty v příloze 1,
* seznam inspekcí SVP v  místě výroby během posledních 5 let; včetně data a jména/země příslušného orgánu, který prováděl inspekce. Kopie platného certifikátu SVP (příloha 3) nebo odkaz na databázi EudraGMDP.

Jiné výrobní aktivity prováděné v místě výroby

* Popis nefarmaceutických aktivit výrobce, jsou-li prováděny v místě výroby a/nebo kontroly jakosti (např. kosmetika, doplňky stravy, zdravotnické prostředky).

**2. Systém řízení jakosti výrobce**

**2.1. Systém řízení jakosti**

* Stručný popis systémů řízení jakosti, které má výrobce zavedeny, a odkazy na použité normy,
* odpovědnosti vztahující se k udržování systému jakosti, včetně odpovědností vrcholového managementu,
* informace o činnostech, které byly akreditovány a certifikovány včetně data akreditace/certifikace, rozsahu akreditace/certifikace a jména certifikačního orgánu (např. certifikace ISO 9001, akreditace dle ISO 17025).

**2.2. Postup propouštění hotových produktů**

* Popis kvalifikačních předpokladů kvalifikované osoby odpovědné za certifikaci šarže a propouštění,
* obecný popis postupu certifikace a propouštění šarží,
* role kvalifikované osoby při propouštění hotových produktů a posuzování shody s registrační dokumentací léčivého přípravku,
* dohody mezi kvalifikovanými osobami, jestliže je do činnosti zapojeno více kvalifikovaných osob,
* kontrolní strategie v případě, že jsou aplikovány procesní analytické technologie (PAT) a/nebo propouštění v reálném čase (RTR) nebo parametrické propouštění.

**2.3. Řízení dodavatelů a smluvních partnerů**

* Stručný popis dodavatelského řetězce a programu externích auditů,
* stručný popis postupů kvalifikace (hodnocení) smluvních partnerů pro výrobu a kontrolu jakosti, výrobců léčivých látek a dodavatelů jiných kritických materiálů,
* opatření přijatá k zajištění, že vyráběné produkty vyhovují pokynům pro zabránění přenosu transmisní spongiformní encefalopatie (TSE),
* opatření přijatá v případě podezření na padělky nebo při identifikaci padělaných výrobků, bulků (např. nerozplněných tablet), léčivých nebo pomocných látek,
* použití externí vědecké, analytické a další technické pomoci ve vztahu k výrobě a analýze,
* seznam smluvních výrobců a laboratoří, včetně adres a kontaktních informací (příloha 4) a diagramy dodavatelských řetězců pro externě zadávané činnosti výroby a kontroly jakosti, (např. sterilizace primárního obalového materiálu pro aseptické procesy, testování vstupních surovin atd.),
* v případě smluvní výroby a kontroly přehled rozdělení odpovědnosti mezi smluvní partnery (zadavatele a zhotovitele), pokud jde o dodržování povolení k výrobě a registrační dokumentace (pokud nejsou zahrnuty do 2.2).

**2.4. Řízení rizik pro jakost (QRM)**

* Stručný popis metod QRM používaných výrobcem,
* rozsah a zaměření QRM včetně stručného popisu všech činností, které jsou prováděny na podnikové (korporátní) úrovni a těch, které jsou prováděny lokálně. Má být uvedeno použití QRM pro posouzení kontinuity dodávek.

**2.5. Přezkoumání jakosti produktu**

* Stručný popis používané metodiky.

**3. Pracovníci**

* Organizační schéma ukazující uspořádání pozic řízení jakosti, výroby a kontroly (příloha 5) včetně vedení společnosti a kvalifikovaných osob,
* Počet zaměstnanců zaměstnaných v řízení jakosti, výrobě, kontrole jakosti, skladování a distribuci.

**4. Prostory a zařízení**

**4.1. Prostory**

* Stručný popis výrobního místa, velikost výrobního místa, soupis budov,
* jednoduchý plán výrobního místa a výrobních prostor s uvedením měřítka (nepožadují se architektonické nebo inženýrské plány),
* uspořádání výrobních prostor (příloha 6) vykazující klasifikaci prostor z hlediska tříd čistoty a tlakových rozdílů mezi sousedními prostory, označení výrobních činností v jednotlivých místnostech (např. tabletování, plnění, skladování, balení), materiálové a personální toky,
* uspořádání skladovacích prostor. Identifikace speciálních prostor pro uložení vysoce toxických, nebezpečných a senzibilizujících materiálů (jsou-li používány či vyráběny),
* stručný popis speciálních skladovacích podmínek, jsou-li využívány a nebylo-li to již uvedeno výše.

4.1.1. Stručný popis topných, vzduchotechnických (VZT) a klimatizačních systémů (HVAC systémy).

* Principy pro definování vzduchotechnické podpory, teploty, vlhkosti, tlakových rozdílů a požadavky na výměnu vzduchu. Stanovení podílu čerstvého a recirkulovaného vzduchu.

4.1.2. Stručný popis vodních systémů.

* Stanovené požadavky na kvalitu vody (čištěná voda, voda pro injekce),
* schematický výkres vodního systému (příloha 7), včetně vzorkovacích míst.

4.1.3. Stručný popis využívaných medií (čistá pára, tlakový vzduch, dusík), ochrana produktu před kontaminací medii, vzorkovací plány monitoringu.

**4.2. Zařízení**

4.2.1. Soupis hlavních výrobních zařízení a zařízení (přístrojů) pro kontrolu kvality (podle umístění, výrobní jednotky nebo vyráběné lékové formy, příloha 8). Identifikace zařízení kritických pro kvalitu produktu.

4.2.2. Čištění a sanitace

* Popis čistících a sanitačních postupů kontaktních povrchů (např. manuálně, automatický CIP).

4.2.3. Kritické počítačové systémy

* Přehled a popis počítačových systémů užívaných v systému SVP (kromě programovatelných logických automatů – PLC).

**5. Dokumentace**

* Popis systému dokumentace (např. elektronický, papírový),
* postupy v případě, že archivace dokumentace probíhá mimo místo výroby (včetně farmakovigilančních dat, je-li vhodné): Seznam typů dokumentů/záznamů, název a adresa místa uložení dokumentů a odhad času požadovaného k získání dokumentů uložených mimo místo výroby.

**6. Výroba**

**6.1. Typy (rozsah) výroby**

* Vyráběné lékové formy
  + přehled lékových forem humánních a veterinárních přípravků, které jsou v místě výroby vyráběny,
  + přehled lékových forem hodnocených léčivých přípravků (IMP) vyráběných v místě výroby pro jakákoli klinická hodnocení a, pokud jsou odlišné od komerční výroby, informace o výrobních prostorech a personálu,
* používané toxické a nebezpečné suroviny (např. vysoce účinné léčivé látky a/nebo senzibilizující látky),
* produkty vyráběné na dedikovaných zařízeních nebo vyráběné ve výrobních kampaních,
* výroby v režimu PAT (Process Analytical Technology), všeobecný popis a používané počítačové systémy.

**6.2. Validace**

* Popis politiky validací (identifikace kritických procesů, řídící plán validací, podmínky pro revalidaci),
* politika pro opětovné zpracování a přepracování.

**6.3. Zacházení s materiály a produkty**

* Postupy pro zacházení s výchozími materiály, obalovými materiály, bulky a finálními produkty, včetně vzorkování, karantény, propouštění a uchovávání,
* postupy pro zacházení se zamítnutými materiály a produkty.

**7. Kontrola jakosti**

* Popis kontroly jakosti prováděné v místě výroby v rozsahu fyzikální, chemická, mikrobiologická a biologická kontrola jakosti.

**8. Distribuce, reklamace, závady v jakosti a stahování**

**8.1. Distribuce** (v rozsahu odpovědnosti výrobce)

* Přehled držitelů výrobních a distribučních povolení společností, které odebírají vyrobené produkty a jejich umístění – EU/EEA, USA atd. (schválení odběratelé),
* popis systému ověření, že každý zákazník/odběratel je oprávněn k odběru léčivých přípravků od výrobce,
* stručný popis systému zajištění skladovacích podmínek během přepravy, např. monitoring/řízení teploty,
* postupy zajištění sledovatelnosti distribuovaných produktů,
* opatření proti vstupu produktů do ilegálních distribučních kanálů.

**8.2** **Reklamace, závady v jakosti a stahování**

* Stručný popis systému vyřizování reklamací, závad v jakosti a stahování léčivých přípravků

**9. Vnitřní inspekce**

* Stručný popis systému vnitřních inspekcí, kritéria pro výběr inspektovaných oblastí, plánování inspekcí a následné aktivity

**Přílohy dotazníku**

1. Kopie platného povolení k výrobě/činnosti kontrolní laboratoře nebo odkaz na EudraGMDP databázi.
2. Seznam léčivých přípravků obsahující název přípravku, lékovou formu, název léčivé látky (INN nebo obecný název) a místo výroby přípravku. V seznamu je třeba vyznačit hodnocené léčivé přípravky a přípravky dovezené ze třetích zemí.
3. Kopie platného certifikátu SVP nebo odkaz na EudraGMDP databázi.
4. Přehled smluvních výrobců včetně adres míst smluvní výroby a kontaktních informací, přehled smluvních kontrolních laboratoří včetně adres míst smluvní kontroly. Diagramy výrobních řetězců externě zajišťovaných činností.
5. Organizační schéma.
6. Přehled uspořádání výrobních prostor včetně toku materiálu a pohybu personálu pro každou lékovou formu, obecná schémata výrobních procesů všech typů přípravků (lékových forem).
7. Schéma vodního systému.
8. Seznam hlavního výrobního a laboratorního vybavení.