GŁÓWNY INSPEKTORAT FARMACEUTYCZNY
Departament Inspekcji

Wytyczne dotyczące wypełniania wniosków o wydanie/zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych w przedmiocie informacji o zakresie wytwarzania lub importu produktów leczniczych.

„Informacja o zakresie wytwarzania lub importu produktów leczniczych" stanowiąca punkt 2*, a w przypadku badanych produktów leczniczych punkt 3* wniosku o wydanie zezwolenia bądź punkt 3**, a w przypadku badanych produktów leczniczych punkt 4** wniosku o zmianę zezwolenia, powinna być przygotowana odrębnie dla każdego miejsca wytwarzania (CZĘŚĆ 1*) lub importu (CZĘŚĆ 2*).

* numeracja w odniesieniu do Rozporządzenia MZ z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz. U. z 2019 r., poz. 830)

** numeracja w odniesieniu do Rozporządzenia MZ z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz. U. z 2019 r., poz. 829)

„Informacja o zakresie wytwarzania lub importu produktów leczniczych" powinna być przygotowana odrębnie w przypadku wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi i wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych, z zastosowaniem poniższych informacji.

Wypełniając „Informację o zakresie wytwarzania lub importu produktów leczniczych", należy wyraźnie wskazać punkty, które opisują obecny zakres zezwolenia (jeśli dotyczy) z uwzględnieniem wnioskowanych zmian. Punkty można wskazać m.in. poprzez:

- zaznaczenie punktów, które dotyczą,
- usunięcie punktów, które nie dotyczą,
- wykreślenie punktów, które nie dotyczą.

CZĘŚĆ 1

Zakres operacji wytwórczych prowadzony przez posiadacza zezwolenia powinien zostać zaznaczony w *Informacji o zakresie wytwarzania lub importu produktów leczniczych* z uwzględnieniem poniższych wyjaśnień:	
Operacje procesowe (punkty 1.1 ÷ 1.4.3 z pominięciem punktów dotyczących certyfikacji serii)	Obejmują poszczególne lub wszystkie etapy procesu wytwarzania produktu leczniczego do etapu pakowania w opakowania bezpośrednie z uwzględnieniem komentarza pod punktem 1.5.1.
Pakowanie w opakowania bezpośrednie (punkty 1.5.1 z uwzględnieniem komentarza pod punktem 1.5.1)	Obejmuje umieszczenie i zamknięcie produktu leczniczego wewnątrz materiału opakowaniowego produktu końcowego, mającego bezpośredni kontakt z produktem leczniczym.
Pakowanie w opakowania zewnętrzne (punkty 1.5.2)	Obejmuje umieszczenie i zamknięcie w zewnętrznym materiale opakowaniowym produktu leczniczego, zapakowanego uprzednio w opakowanie bezpośrednie. Obejmuje również etapy etykietowania lub dołączenie innych elementów, wymienionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub w podstawowej dokumentacji produktu w przypadku badanego produktu leczniczego.

Przy opracowaniu korzystano z:
Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information
(Interpretation of the Union format for Manufacturer/Importer Authorisation)
https://standardterms.edqm.eu

Certyfikacja serii	Obejmuje **certyfikację** serii produktu końcowego przez Osobę Wykwalifikowaną przed zwolnieniem serii na rynek lub eksport (jest równoważne zwolnieniu serii w rozumieniu art. 2 pkt 44 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 612 z późn. zm., dalej „u.p.f"). W odniesieniu do badanego produktu leczniczego jest to certyfikacja serii badanego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowana, odbywająca się przed zwolnieniem serii do badania klinicznego przez Sponsora lub przed eksportem. Certyfikacja serii odnosi się do wszystkich postaci farmaceutycznych w danej sekcji (1.1.3 *Certyfikacja serii* dotyczy certyfikacji wszystkich postaci produktów sterylnych lub 1.2.2 *Certyfikacja serii* - dotyczy certyfikacji wszystkich produktów niesterylnych), chyba że wprowadzone zostały wyłączenia/ restrykcje w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych/ importowych". Dla biologicznych produktów leczniczych pkt 1.3.2. *Certyfikacja serii* oznacza certyfikację końcowej postaci farmaceutycznej produktu. Zaznaczając punkty z sekcji 1.3.2 należy zaznaczyć również odpowiednie punkty 1.1.3. i/albo 1.2.2, aby wskazać rodzaj produktu, którego dotyczy. Wytwórcy dokonujący certyfikacji tylko produktów przepakowanych w ramach importu równoległego lub dystrybucji równoległej powinni mieć wskazane punkty 1.1.3 i/albo 1.2.2 Certyfikacja serii z odpowiednią restrykcją: „Punkty 1.1.3 i 1.2.2 tylko w zakresie certyfikacji przepakowanego produktu końcowego". Dla takiej działalności nie wyszczególnia się certyfikacji serii biologicznych produktów leczniczych w punkcie 1.3.2.
Kontrola jakości	Odnosi się do odpowiedniego rodzaju badań laboratoryjnych, do wykonywania których wytwórca/importer jest uprawniony w danym miejscu wytwarzania / importu. Badania w kontroli jakości w zakresie punktów 1.6 i 2.1 dotyczą badań produktu leczniczego, określonych w specyfikacji, o której mowa w punkcie 4.16 Załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (DPW) (Dz. U. z 2022 r. poz. 1273 z późn. zm., dalej „DPW). Mając na uwadze art. 42 ust. 1 pkt 13 u.p.f. stanowiący, iż do obowiązków wytwórcy lub importera produktów leczniczych należy m.in. sprawdzanie autentyczności i jakości substancji czynnych i substancji pomocniczych przeznaczonych do wytwarzania produktu leczniczego **oraz** pkt 5.35 Załącznika nr 2 do DPW, ww. punkty zezwolenia obejmują również badanie materiałów wyjściowych oraz substancji czynnych. Punkty 1.6 i 2.1 nie dotyczą badań wykonywanych w ramach kontroli procesu wytwarzania, nie określonych w specyfikacjach, o których mowa wyżej oraz badań materiałów opakowaniowych i opakowaniowych zadrukowanych.

	Badania laboratoryjne wytwarzanych produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi powinny odbywać się u wytwórców posiadających zezwolenie w zakresie wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi. Analogicznie należy postępować w stosunku do produktów leczniczych weterynaryjnych (zezwolenie na wytwarzanie w zakresie produktów leczniczych weterynaryjnych), badanych produktów leczniczych (zezwolenie na wytwarzanie w zakresie badanych produktów leczniczych) oraz produktów leczniczych importowanych (zezwolenie w zakresie importu produktów leczniczych).

Wszystkie informacje, restrykcje lub wyłączenia (np. jeżeli produkt leczniczy musi być wytwarzany w dedykowanych obszarach), powinny zostać zawarte w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" z odniesieniem do konkretnego punktu w tabeli lub postaci farmaceutycznej.

Informacje dotyczące prowadzenia wszystkich etapów wytwarzania, podczas których mamy do czynienia z otwartym produktem***, uważanym za wysoce uczulający, wysoce toksyczny, silnie działający lub mogący stanowić zagrożenie z innych powodów, bądź zawierającym substancje o takim działaniu, np. z grup:

- antybiotyki β-laktamowe,
- inne wysoko uczulające antybiotyki,
- żywe komórki,
- patogeny (poziom bezpieczeństwa 3 i 4),
- radiofarmaceutyki,
- produkty lecznicze zawierające priony, genotoksyny albo teratogenny,
- produkty ekto-pasożytobójcze,
- inne (np. produkty wysoko toksyczne)

powinny zostać umieszczone w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" z odniesieniem do konkretnego punktu w tabeli.

*** w odniesieniu do punktów 1.1.1, 1.1.2, 1.2.1, 1.3.1, 1.4.2, 1.5.1 wskazanych w załączniku do Rozporządzenia MZ z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz. U. z 2019 r. poz. 829) lub w załączniku do Rozporządzenia MZ z dnia 29 kwietnia 2019 r. w sprawie wzoru wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych (Dz. U. z 2019 r. poz. 830).

Magazynowanie - dla każdego miejsca prowadzenia działalności posiadającego zezwolenie na wytwarzanie lub import produktu leczniczego, w którym prowadzone są operacje procesowe lub pakowanie produktów leczniczych, automatycznie zezwolenie obejmuje również magazynowanie, bez konieczności dodatkowego wpisywania tej operacji. Jeżeli w miejscu wytwarzania prowadzone są inne operacje, z których magazynowanie nie wynika automatycznie, np. certyfikacja serii, wówczas operacja magazynowania powinna zostać zawarta w punkcie 1.4.3. <inne>.

Dystrybucja - dla każdego miejsca prowadzenia działalności objętego zezwoleniem na wytwarzanie lub import produktu leczniczego, w którym prowadzone są operacje procesowe lub pakowanie serii produktów leczniczych, zezwolenie automatycznie obejmuje dystrybucję własnych produktów leczniczych, chyba że wprowadzone zostały wyłączenia/restrykcje w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych".

Zwalnianie w czasie rzeczywistym (w tym zwalnianie parametryczne), w rozumieniu definicji zawartej w punktach 5 i 6 Aneksu 17 DPW – jeżeli wytwórca jest upoważniony do zwalniania w czasie rzeczywistym, to należy uwzględnić to w uwagach wyjaśniających w odniesieniu do etapu wytwarzania dla konkretnej postaci dawkowania. W uwagach wyjaśniających należy odnieść się również do rodzaju zwolnienia w czasie rzeczywistym („zwalnianie w czasie rzeczywistym" lub „zwalnianie parametryczne") oraz wskazać dodatkowe wymagania, zgodnie z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub we wniosku o pozwolenie na badania kliniczne, jeżeli ma to zastosowanie. W uwagach wyjaśniających, w odniesieniu do konkretnej postaci lub etapu wytwarzania można odnieść się do nazwy produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego.

Przykład: „W zakresie punktu ……. wytwórca jest upoważniony do zwalniania parametrycznego, ale tylko dla produktów leczniczych, dla których pozwolenie na dopuszczenie do obrotu obejmuje tę operację".

„Punkt …… obejmuje wytwarzanie produktu leczniczego:…….*nazwa*……., podlegającego zwalnianiu w czasie rzeczywistym, w zakresie określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu".

CZĘŚĆ 1: Operacje wytwórcze (*Manufacturing Operations*)

1.1 Produkty sterylne (*Sterile products*)

1.1.1 Aseptycznie wytwarzane (*Aseptically prepared*)

1.1.1.1 Postaci płynne o dużej objętości (*Large volume liquids*)

1.1.1.2 Liofilizaty (*Lyophilisates*)

1.1.1.3 Postaci półstałe (Semi-solids)

1.1.1.4 Postaci płynne o małej objętości (*Small volume liquids*)

Punkt 1.1.1.4 dotyczy produktów w opakowaniu w objętości deklarowanej 100 ml lub mniejszej

1.1.1.5 Postaci stałe i implanty (*Solids and implants*)

1.1.1.6 Inne produkty aseptycznie wytwarzane: wymienić (*Other aseptically prepared products <free text>)*

Punkt 1.1.1.6 należy zaznaczyć np. w przypadku wytwarzania sterylnej substancji czynnej, która jest stosowana do wytworzenia sterylnego końcowego produktu leczniczego w innym miejscu wytwarzania

1.1.2 Sterylizowane końcowo (*Terminally sterilised*)

Uwaga: Gdy sterylizacja końcowa nie jest prowadzona w miejscu wytwarzania postaci farmaceutycznej, tylko zlecana innemu wytwórcy, w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" powinna znajdować się informacja o zleceniu etapu sterylizacji, w odniesieniu do konkretnych punktów z postaciami farmaceutycznymi z tabeli: np. „pkt. 1.1.2.2. - końcowa sterylizacja promieniowaniem gamma jest prowadzona w innym miejscu wytwarzania".

1.1.2.1 Postaci płynne o dużej objętości (*Large volume liquids*)

1.1.2.2 Postaci półstałe (*Semi-solids*)

1.1.2.3 Postaci płynne o małej objętości (*Small volume liquids*)

Punkt 1.1.2.3 dotyczy produktów w opakowaniu o objętości deklarowanej 100 ml lub mniejszej

1.1.2.4 Postaci stałe i implanty (*Solids and implants*)

1.1.2.5 Inne produkty sterylizowane końcowo: wymienić (*Other terminalny sterilised prepared products <free text>*)

1.1.3 Certyfikacja serii (*Batch Certification)*

1.2 Produkty niesterylne (*Non-sterile products*)

1.2.1 Produkty niesterylne (*Non-sterile products*)

1.2.1.1 Kapsułki, twarda powłoka (*Capsules, hard shell*)

1.2.1.2 Kapsułki, miękka powłoka (*Capsules, soft shell*)

1.2.1.3 Lecznicze gumy do żucia (*Chewing gums*)

1.2.1.4 Impregnowane matryce (*Impregnated matrices*)

1.2.1.5 Płyn do użytku zewnętrznego (*Liquids for external use*)

1.2.1.6 Płyn do użytku wewnętrznego (*Liquids for internal use*)

1.2.1.7 Gazy medyczne (*Medicinal gases*)

1.2.1.8 Inne postaci stałe: wymienić (*Other solid dosage forms <free text>*)

W punkcie 1.2.1.8 należy wpisać wytwarzane postaci farmaceutyczne końcowej produktu leczniczego, które są inne niż wymienione w pozostałych podpunktach punktu 1.2.1.
Należy wskazać ogólną postać np. granulaty, proszki, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, globulki, pastylki, lamelki, plastry lecznicze, pigułki, sztyfty, zioła do zaparzania, lizawki (dot. tylko produktów leczniczych weterynaryjnych), peletki (dot. tylko produktów leczniczych weterynaryjnych).

1.2.1.9 Produkty lecznicze w pojemnikach pod ciśnieniem (*Pressurised preparations*)

Punkt 1.2.1.9 dotyczy produktów w specjalnych pojemnikach pod ciśnieniem gazu. Natomiast w przypadku, gdy wydozowanie produktu odbywa się za pomocą mechanicznej „pompki", bez zastosowania gazu wytłaczającego, wtedy taka postać farmaceutyczna produktu leczniczego zostaje sklasyfikowana odpowiednio jako: „Płyn do użytku zewnętrznego" lub „Płyn do użytku wewnętrznego".

1.2.1.10 Generatory radionuklidów (*Radionuclide generators*)

1.2.1.11 Postaci półstałe (*Semi-solids*)

Punkt 1.2.1.11 obejmuje takie postaci jak: maść, krem, pasta, żel, piana.

1.2.1.12 Czopki (*Suppositories*)

1.2.1.13 Tabletki (*Tablets*)

1.2.1.14 Systemy transdermalne (*Transdermal patches*)

1.2.1.15 Systemy dożwaczowe (*Intraruminal devices*)

1.2.1.16 Premiksy weterynaryjne (*Veterinary premixes*)

1.2.1.17 Inne niesterylne produkty: wymienić (*Other non-sterile medicinal product <free text>*)

W punkcie 1.2.1.17 należy wyszczególnić np. wytwarzanie produktów pośrednich tj. mieszanki, granulaty, ale tylko jeśli podmiot nie wytwarza postaci końcowej tego produktu.

Tu także należy wskazać surowce do sporządzania leków recepturowych lub aptecznych oraz produkty lecznicze, które w formie końcowej przyjmują inną postać niż wymienione w innych podpunktach punktu 1.2.1.

1.2.2. Certyfikacja serii (*Batch Certification*)

1.3 Biologiczne produkty lecznicze (*Biological medicinal products*)

Biologiczna substancja czynna i biologiczny produkt leczniczy, w rozumieniu definicji zawartej w punkcie 4 Aneksu 2 DPW.
Poniższe kategorie biologicznych produktów leczniczych powinny być stosowane do określenia czy Wytwórca prowadzi jakiekolwiek etapy procesu związane z wytwarzaniem produktów biologicznych. Wytwarzanie substancji biologicznej może być częścią ciągłego procesu wytwarzania końcowego produktu biologicznego i te działania powinny być także ujęte w tej sekcji, jeżeli dotyczy.
Gdy operacje wytwórcze obejmują wytwarzanie końcowej postaci farmaceutycznej biologicznych produktów leczniczych, powinna zostać zaznaczona również odpowiednia postać farmaceutyczna (np. 1.1.1.2 Liofilizaty).

1.3.1 Biologiczne produkty lecznicze (*Biological medicinal products*)

1.3.1.1 Produkty krwiopochodne (*Blood products*)

Punkt 1.3.1.1 należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania wykonywanych w odniesieniu do produktów biologicznych zawierających substancję czynną wyizolowaną z krwi np. albuminę, czynnik VIII z osocza do frakcjonowania lub immunoglobuliny izolowane z krwi. Punkt ten nie dotyczy wytwarzania materiału wyjściowego – osocza do frakcjonowania, przetwarzanie czynnika VIII przy użyciu metody biotechnologicznej oraz procesów regulowanych ustawą o publicznej służbie krwi

(Dz.U. z 2024 r. poz. 1782) np. do przetwarzania i przechowywania krwi i jej składników, jeśli są przeznaczone do przetoczenia biorcy krwi.

1.3.1.2 Produkty immunologiczne (*Immunological products*)

Punkt 1.3.1.2 należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania dotyczących produktów biologicznych o immunologicznym mechanizmie działania (np. szczepionki).

1.3.1.3 Produkty terapii komórkowej (*Cell therapy products*)

Punkt 1.3.1.3 należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania dotyczących produktów terapii komórkowej (w rozumieniu art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, z późn. zm.).
Punkt ten nie dotyczy procesów regulowanych ustawą o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U. z 2023 r. poz. 1185).

1.3.1.4 Produkty terapii genowej (*Gene therapy products*)

Punkt 1.3.1.4 należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania dotyczących produktów terapii genowej (w rozumieniu art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, z późn. zm.). Punkt ten nie dotyczy procesów regulowanych ustawą o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U. z 2023 r. poz. 1185).

1.3.1.5 Produkty biotechnologiczne (*Biotechnology products*)

Punkt 1.3.1.5 należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania produktów biologicznych, w których są wykorzystywane genetycznie zmodyfikowanych komórki ssacze, mikroorganizmy (np. bakterie lub drożdże) lub substancje biologiczne (np. enzymy).
Punkt należy zaznaczyć tylko w przypadku, gdy powyższe etapy wytwarzania obejmują proces biotechnologiczny.

1.3.1.6 Produkty pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (*Human or animal extracted products*)

Punkt 1.3.1.6. należy zaznaczyć w przypadku wytwarzania produktów biologicznych z materiałów pozyskiwanych od ludzi lub zwierząt (komórki, tkanki, płyny), z wyjątkiem krwi.

1.3.1.7 Produkty inżynierii tkankowej *(Tissue engineered products*)

Punkt 1.3.1.7. należy zaznaczyć w przypadku prowadzenia etapów wytwarzania dotyczących produktów inżynierii tkankowej (w rozumieniu art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, z późn. zm.).

1.3.1.8 Inne biologiczne produkty lecznicze: wymienić
(*Other biological medicinal products <free text>*

Punkt 1.3.1.8. należy zaznaczyć, jeżeli etapy wytwarzania są przeprowadzane w związku z wytwarzaniem produktu biologicznego, który zawiera biologicznie aktywną substancję, nie ujętą w pkt. 1.3.1.1 - 1.3.1.7.

1.3.2 Certyfikacja serii (*Batch certification*)

Należy zaznaczyć również odpowiednio punkty 1.1.3. i/albo 1.2.2.

1.3.2.1 Produkty krwiopochodne (*Blood products*)

1.3.2.2 Produkty immunologiczne (*Immunological products*)

1.3.2.3 Produkty terapii komórkowej (*Cell therapy products*)

1.3.2.4 Produkty terapii genowej (*Gene therapy products*)

1.3.2.5 Produkty biotechnologiczne (*Biotechnology products*)

1.3.2.6 Produkty pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (*Human or animal extracted products*)

1.3.2.7 Produkty inżynierii tkankowej (*Tissue engineered products*)

1.3.2.8 Inne biologiczne produkty lecznicze: wymienić (*Other biological medicinal products <free text>*)

1.4 Inne produkty lub operacje wytwórcze (*Other products or manufacturing activity*)

Jeżeli wytwarzanie obejmuje m.in. produkty roślinne lub homeopatyczne, należy zaznaczyć odpowiednią postać farmaceutyczną w sekcji 1.1. i/albo 1.2. oraz odpowiedni rodzaj produktów w sekcji 1.4.1.
Jeżeli wytwarzane są **jedynie** produkty roślinne lub homeopatyczne, należy to wykazać w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" w odniesieniu do punktów z odpowiedniej sekcji 1.1. i/albo 1.2
Przykład:
1.2.1.13. Tabletki
1.4.1.1. Produkty lecznicze roślinne
„Zastrzeżenia lub uwagi wyjaśniające dotyczące operacji wytwórczych":
Pkt. 1.2.1.13. dotyczy tylko produktów roślinnych.

1.4.1 Wytwarzanie (*Manufacture of*)

1.4.1.1 Produkty lecznicze roślinne (*Herbal products*)

1.4.1.2 Produkty lecznicze homeopatyczne (*Homoeopathic products*)

1.4.1.3 Inne: wymienić (*Other*)

1.4.2 Sterylizacja substancji czynnej lub składnika, lub produktu gotowego (*Sterilisation of active substances / excipients / finished product*)

Ten punkt powinien być zaznaczany przez wytwórcę, który jest zleceniobiorcą etapu sterylizacji a nie jest wytwórcą tej formy farmaceutycznej, np. wykonawca, któremu zlecono naświetlanie promieniami gamma formy farmaceutycznej, wytworzonej przez innego wytwórcę.

1.4.2.1 Filtracja (*Filtration*)

1.4.2.2 Sterylizacja suchym gorącym powietrzem (*Dry heat*)

1.4.2.3 Sterylizacja nasyconą parą wodną (*Moist heat*)

1.4.2.4 Sterylizacja chemiczna (*Chemical*)

1.4.2.5 Naświetlanie promieniami gamma (*Gamma irradiation*)

1.4.2.6 Sterylizacja strumieniami elektronów (*Electron beam*)

1.4.3 Inne : wymienić (*Other <free text>*)

1.5 Pakowanie (*Packaging*)

1.5.1 Pakowanie w opakowania bezpośrednie (*Primary packing*)

Pakowanie w opakowania bezpośrednie produktów sterylnych, włączone jest do części operacji procesowych, zawartych w punkcie 1.1 pod warunkiem, że brak jest innego komentarza w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" w odniesieniu do konkretnej postaci farmaceutycznej sterylnego produktu leczniczego.

1.5.1.1 Kapsułki, twarda powłoka (*Capsules, hard shell*)

1.5.1.2 Kapsułki, miękka powłoka (*Capsules, soft shell*)

1.5.1.3 Lecznicze gumy do żucia (*Chewing gums*)

1.5.1.4 Impregnowane matryce (*Impregnated matrices*)

1.5.1.5 Płyn do użytku zewnętrznego (*Liquids for external use*)

1.5.1.6 Płyn do użytku wewnętrznego (*Liquids for internal use*)

1.5.1.7 Gazy medyczne (*Medicinal gases*)

1.5.1.8 Inne postaci stałe : wymienić (*Other solid dosage forms <free text>*)

W punkcie 1.5.1.8 należy wpisać wytwarzane postaci formy końcowej produktu leczniczego, które są inne niż wymienione w pozostałych podpunktach punktu 1.5.1. Należy wskazać ogólną postać np. granulaty,

proszki, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, globulki, pastylki, lamelki, plastry lecznicze, pigułki, sztyfty, zioła do zaparzania, lizawki (dot. tylko weterynaryjnych), peletki (dot. tylko weterynaryjnych)

1.5.1.9 Produkty lecznicze w pojemnikach pod ciśnieniem (*Pressurised preparations*)

1.5.1.10 Generatory radionuklidów (*Radionuclide generators*)

1.5.1.11 Postaci półstałe (*Semi-solids*)

Punkt 1.5.1.11 obejmuje takie postaci jak: maść, krem, pasta, żel, piana.

1.5.1.12 Czopki (*Suppositories*)

1.5.1.13 Tabletki (*Tablets*)

1.5.1.14 Systemy transdermalne (*Transdermal patches*)

1.5.1.15 Systemy dożwaczowe (*Intraruminal devices*)

1.5.1.16 Premiksy weterynaryjne (*Veterinary premixes*)

1.5.1.17 Inne niesterylne produkty: wymienić

(*Other non-sterile medicinal product <free text>*

UWAGA: Jeżeli wytwórca prowadzi tylko pakowanie w opakowania bezpośrednie produktów, które następnie są sterylizowane końcowo, ale nie jest wytwórcą formy farmaceutycznej (np. implanty), powinien wpisać w punkcie 1.5.1.17 Inne niesterylne produkty lecznicze, komentarz: „Pakowanie w opakowania bezpośrednie *(nazwa postaci farmaceutycznej),* które podlegają sterylizacji końcowej".

1.5.2 Pakowanie w opakowania zewnętrzne (*Secondary packing*)

Punkt 1.5.2. Pakowanie w opakowania zewnętrzne obejmuje pakowanie wszystkich postaci farmaceutycznych, chyba że wprowadzone zostały wyłączenia/restrykcje w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych".

Wytwórca, którego **jedyną** operacją wytwórczą będzie oznakowywanie produktów leczniczych etykietą „próbka bezpłatna", produktów wykorzystywanych w celach reklamowych powinien mieć zaznaczony pkt. 1.5.2. i wprowadzoną restrykcję „tylko oznakowanie: próbka bezpłatna".

Punkt 1.5.2. uprawnia automatycznie do magazynowania wytwarzanych produktów leczniczych.

Punkt 1.5.2. uprawnia automatycznie do dystrybucji wytwarzanych produktów leczniczych, chyba że wprowadzone zostały wyłączenia/restrykcje w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych".

1.6 Badania w kontroli jakości (*Quality control testing*)

1.6.1 Badania mikrobiologiczne: produkty sterylne (*Microbiological: sterility*)

Punkt 1.6.1 dotyczy badań jałowości produktu

1.6.2 Badania mikrobiologiczne: produkty niesterylne (*Microbiological: non-sterility*)

Punkt 1.6.2 dotyczy pozostałych badań mikrobiologicznych produktu, obejmujących hodowlę, oznaczenia ilościowe, identyfikację mikroorganizmów oraz testy skuteczności środków konserwujących.

1.6.3 Badania fizykochemiczne (*Chemical / Physical*)

Punkt 1.6.3 obejmuje badanie cech jakościowych produktu metodami fizycznymi i chemicznymi

1.6.4 Badania biologiczne (Biological)

Punkt 1.6.4 obejmuje testy wykorzystujące żywe hodowle komórek zwierzęcych lub zwierzęta oraz testy wykorzystujące materiały pochodzenia biologicznego (np. przeciwciała, antygeny). Przykłady takich testów obejmują: pirogeny (badania na królikach), test ELISA, badanie aktywacji monocytów i qPCR, endotoksyny bakteryjne (np. metoda żelowa, metoda turbidymetryczna lub metoda chromogenna).

UWAGA: W stosownych przypadkach, np. gdy badania biologiczne dotyczą tylko np. badań endotoksyn, w „Zastrzeżeniach lub uwagach wyjaśniających dotyczących operacji wytwórczych" można zastosować uwagę wyjaśniającą: „Punkt 1.6.4 dotyczy tylko badania endotoksyn".

CZĘŚĆ 2: Import produktów leczniczych (Importation of medicinal products)

2.1 Badania w kontroli jakości importowanych produktów leczniczych (*Quality control testing of imported medicinal products*)

Jeżeli w danym miejscu prowadzenia działalności prowadzone są badania w ramach kontroli jakości importowanych produktów leczniczych należy wskazać kategorię badań wymienionych poniżej. Punkty te należy wskazać nawet jeśli zezwolenie w danym miejscu prowadzenia działalności obejmuje już punkt 1.6 z CZĘŚCI 1, ponieważ CZĘŚĆ 1 dotyczy badania wytwarzanych produktów leczniczych a CZĘŚĆ 2 importowanych produktów leczniczych.

2.1.1 Badania mikrobiologiczne: produkty sterylne (*Microbiological: sterility*)

2.1.2 Badania mikrobiologiczne: produkty niesterylne (*Microbiological: non-sterility*)

2.1.3 Badania fizykochemiczne (*Chemical / Physical*)

UWAGA: Do punktów z sekcji 2.1, w zakresie zdefiniowania poszczególnych badań, należy stosować wytyczne z sekcji 1.6

2.2 Certyfikacja serii importowanych produktów leczniczych (*Batch certification of imported medicinal products*)

Jeżeli wytwórca jest również fizycznym miejscem importu powinien zaznaczyć także punkt 2.3.1. Dla importerów badanych produktów leczniczych, zezwolenie na certyfikację importowanych **produktów porównawczych (referencyjnych)** powinno być wskazane przez uwagi wyjaśniające w odniesieniu do odpowiedniej kategorii produktów z punktów 2.2.1., 2.2.2., i/albo 2.2.3.

2.2.1 Produkty sterylne (*Sterile Products*)

2.2.1.1 Wytwarzane aseptycznie (*Aseptically prepared*)

2.2.1.2 Sterylizowane końcowo (*Terminally sterilised*)

2.2.2 Produkty niesterylne (*Non-sterile products*)

2.2.3 Biologiczne produkty lecznicze (*Biological medicinal products*)

Zaznaczona kategoria biologicznych produktów leczniczych powinna zostać uzupełniona poprzez zaznaczenie odpowiednich punktów 2.2.1 i/albo 2.2.2.

2.2.3.1 Produkty krwiopochodne (*Blood products*)

2.2.3.2 Produkty immunologiczne (*Immunological products*)

2.2.3.3 Produkty terapii komórkowej (*Cell therapy products*)

2.2.3.4 Produkty terapii genowej (*Gene therapy products*)

2.2.3.5 Produkty biotechnologiczne (*Biotechnology products*)

2.2.3.6 Produkty pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (*Human or animal extracted products*)

2.2.3.7 Produkty inżynierii tkankowej (*Tissue engineered products*)

2.2.3.8 Inne biologiczne produkty lecznicze: wymienić (*Other biological medicinal products <free text>*)

2.3 Inna działalność importowa (*Other importation activities*)

2.3.1 Fizyczne miejsce importu (*Site of physical importation*)

Zaznaczenie tego punktu oznacza, że miejsce importu posiada zezwolenie na otrzymywanie i przechowywanie importowanych końcowych produktów oczekujących na certyfikację przez Osobę Wykwalifikowaną. Certyfikacja musi być zaznaczona osobno w odniesieniu do odpowiedniej kategorii produktów w sekcji 2.2.

2.3.2 Import produktów pośrednich poddawanych dalszym operacjom wytwórczym: wymienić (*Importation of intermediate which undergoes further processing <free text>*)

W punkcie 2.3.2 należy określić rodzaj produktu pośredniego lub produktu luzem

2.3.3 Biologiczne substancje czynne (*Biological active substance*)

2.3.4 Inne: wymienić (*Other <free text>*)