

---

## GMP DEEL III:

# TOELICHTING INZAKE DE VOORBEREIDING VAN EEN SITE MASTER FILE

---

## 1. INLEIDING

- 1.1 De Site Master File wordt opgesteld door de geneesmiddelenfabrikant en dient specifieke informatie te bevatten over het beleid en de activiteiten inzake kwaliteitsmanagement op de site, de productie en/of kwaliteitscontrole van farmaceutische fabricageactiviteiten uitgevoerd op de betreffende site en alle nauw geïntegreerde activiteiten in aangrenzende en nabijgelegen gebouwen. Indien slechts een deel van een farmaceutische activiteit op de site wordt uitgevoerd, hoeft een Site Master File enkel deze activiteiten te beschrijven, bijvoorbeeld analyse, verpakking, enz.
- 1.2 Wanneer de Site Master File aan een regelgevende instantie wordt voorgelegd, dient deze duidelijke informatie te bevatten over de GMP gerelateerde activiteiten van de fabrikant die nuttig kunnen zijn voor het algemene toezicht en voor de efficiënte planning en uitvoering van GMP inspecties.
- 1.3 Een Site Master File dient adequate informatie te bevatten, maar voor zover mogelijk niet meer dan 25 tot 30 pagina's plus bijlagen. In plaats van doorlopende tekst wordt de voorkeur gegeven aan eenvoudige schema's, tekeningen of schematische voorstellingen. De Site Master File, met inbegrip van de bijlagen, dient leesbaar te zijn wanneer het wordt afgedrukt op A4-papier.
- 1.4 De Site Master File dient deel uit te maken van documentatie die behoort tot het kwaliteitsmanagementsysteem van de fabrikant en dient dus actueel te zijn. In de Site Master File moet het versienummer worden vermeld, evenals de datum van inwerkingtreding en de datum waarop het document moet worden herzien. De Site Master File moet op gezette tijden worden herzien om ervoor te zorgen dat hij actueel is en representatief is voor de lopende activiteiten. Elke bijlage kan een individuele datum van inwerkingtreding hebben, zodat deze onafhankelijk kan worden bijgewerkt.

## 2. DOEL

Het doel van deze toelichting is de geneesmiddelenfabrikant te begeleiden bij het opstellen van een Site Master File die nuttig is voor de regelgevende instantie bij het plannen en uitvoeren van GMP inspecties.

## 3. TOEPASSINGSGBIED

Deze toelichting is van toepassing op de voorbereiding en de inhoud van de Site Master File. Fabrikanten dienen zich te baseren op regionale/nationale wettelijke vereisten om vast te stellen of geneesmiddelenfabrikanten verplicht zijn een Site Master File op te stellen.

Deze toelichting is van toepassing op alle soorten fabricageactiviteiten, zoals het produceren, verpakken en etiketteren, testen, heretiketteren en herverpakken van

alle soorten geneesmiddelen. De hoofdlijnen van deze gids kunnen ook worden gebruikt bij het opstellen van een Site Master File of een corresponderend document door bloed- en weefselinstellingen en fabrikanten van werkzame farmaceutische bestanddelen.

#### **4. INHOUD VAN DE SITE MASTER FILE**

Zie de bijlage voor het formaat dat dient te worden gebruikt.

---

## **BIJLAGE: INHOUD VAN DE SITE MASTER FILE**

### **1. ALGEMENE INFORMATIE OVER DE FABRIKANT**

#### **1.1 Contactgegevens van de fabrikant**

- naam en officieel adres van de fabrikant;
- naam en adres van de site, gebouwen en productie-eenheden op de site;
- contactgegevens van de fabrikant, met inbegrip van een 24u telefoonnummer van het contactpersoneel in het geval van productdefecten of terugroepacties.
- identificatienummer van de site, bijvoorbeeld GPS-gegevens of een ander geografisch sitesysteem, D-U-N-S nummer (Data Universal Numbering System, een uniek identificatienummer dat door Dun & Bradstreet wordt verstrekt) van de site.<sup>1</sup>

#### **1.2 Toegestane farmaceutische fabricageactiviteiten van de site.**

- kopie van de geldige fabricagevergunning uitgegeven door de relevante bevoegde autoriteit in bijlage 1; of, indien van toepassing, verwijzing naar de EudraGMP-databank. Indien de bevoegde instantie geen fabricagevergunningen uitgeeft, dient dit te worden vermeld;
- korte beschrijving van fabricage-, invoer-, uitvoer-, distributie- en andere activiteiten waarvoor door de relevante bevoegde autoriteiten toestemming is verleend met inbegrip van buitenlandse autoriteiten, met goedgekeurde doseringsvormen/-activiteiten; indien deze niet onder de fabricagevergunning vallen;
- type producten die momenteel op de site worden vervaardigd (lijst in bijlage 2) indien niet opgenomen in bijlage 1 of EudraGMP;
- lijst van GMP inspecties van de site in de afgelopen 5 jaar, met vermelding van de datums en de naam/het land van de bevoegde autoriteit die de inspectie heeft uitgevoerd. Indien beschikbaar dient een kopie van het huidige GMP certificaat (bijlage 3) of een verwijzing naar de EudraGMP-databank te worden bijgevoegd.

#### **1.3 Alle andere fabricageactiviteiten uitgevoerd op de site**

- beschrijving van eventuele niet-farmaceutische activiteiten ter plaatse.

### **2. KWALITEITSMANAGEMENTSYSTEEM VAN DE FABRIKANT**

#### **2.1 Het kwaliteitsmanagementsysteem van de fabrikant**

- korte beschrijving van de door het bedrijf gehanteerde kwaliteitsmanagementsystemen en verwijzing naar de gehanteerde normen;
- verantwoordelijkheden met betrekking tot het in stand houden van het kwaliteitssysteem, inclusief het senior/hoger management;
- informatie over activiteiten waarvoor de site is geaccrediteerd en gecertificeerd, met inbegrip van data en inhoud van accreditaties, namen van accrediterende instanties.

#### **2.2 Procedure voor het vrijgeven van de afgewerkte producten**

- gedetailleerde beschrijving van de kwalificatievereisten (opleiding en werkervaring) van de bevoegde/gekwalificeerde persoon/personen die

---

<sup>1</sup> Een D-U-N-S referentie is vereist voor bij de EU/EER-autoriteiten ingediende Site Master Files voor fabricagesites buiten de EU/EER.

verantwoordelijk is/zijn voor de partijcertificatie en -vrijgave procedures;

- algemene beschrijving van de partijcertificatie en –vrijgave procedure;
- rol van bevoegde/gekwalificeerde persoon bij de quarantaine en de vrijgave van afgewerkte producten en bij de beoordeling van de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen;
- de regelingen tussen bevoegde/gekwalificeerde personen wanneer er meerdere bevoegde/gekwalificeerde personen betrokken zijn;
- verklaring of in de controlestrategie gebruik wordt gemaakt van proces analytische technologie (PAT) en/of realtimevrijgave of parametrische vrijgave.

### **2.3 Beheer van leveranciers en aannemers**

- kort overzicht van de oprichting/kennis van de toeleveringsketen en het externe auditprogramma;
- korte beschrijving van het kwalificatiesysteem van aannemers, fabrikanten van werkzame farmaceutische bestanddelen en andere leveranciers van kritische materialen;
- maatregelen om ervoor te zorgen dat de gefabriceerde producten voldoen aan de richtsnoeren inzake TSE (overdraagbare spongiforme encephalopathie bij dieren);
- maatregelen die worden genomen wanneer nagemaakte/vervalste producten, bulkproducten (bijv. onverpakte tabletten), werkzame farmaceutische bestanddelen of hulpstoffen worden vermoed of geïdentificeerd;
- gebruik van externe wetenschappelijke, analytische of andere technische bijstand in verband met fabricage en analyse;
- in bijlage 4 dient een lijst te worden opgenomen van contractfabrikanten en -laboratoria, met inbegrip van de adressen en contactgegevens en stroomschema's van de toeleveringsketens voor uitbestede fabricage- en kwaliteitscontroleactiviteiten; bijv. sterilisatie van primair verpakkingsmateriaal voor aseptische processen, testen van grondstoffen, enz;
- kort overzicht van de verdeling van verantwoordelijkheid tussen de opdrachtgever en de opdrachtnemer met betrekking tot de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen (indien niet opgenomen onder 2.2).

### **2.4 Kwaliteitsrisicobeheer**

- korte beschrijving van de door de fabrikant gebruikte methodologieën voor kwaliteitsrisicobeheer;
- reikwijdte en focus van het kwaliteitsrisicobeheer, met inbegrip van een korte beschrijving van alle activiteiten die op bedrijfsniveau worden uitgevoerd, en deze die lokaal worden uitgevoerd. Elke toepassing van het kwaliteitsrisicobeheersysteem om de continuïteit van de toelevering te beoordelen, dient te worden vermeld.

### **2.5 Productkwaliteitsbeoordelingen**

- korte beschrijving van de gebruikte methodologie.

## **3. PERSONEEL**

- organisatieschema dat in bijlage 5 de schikkingen toont voor personeel dat werkt op het gebied van kwaliteitsbeheer, productie en kwaliteitscontrole, met inbegrip van senior management/hoger management en bevoegde perso(o)n(en);
- aantal werknemers dat zich respectievelijk bezighoudt met kwaliteitsbeheer, productie, kwaliteitscontrole, opslag en distributie.

## 4. GEBOUWEN EN UITRUSTING

### 4.1 Gebouwen

- korte beschrijving van het bedrijf; omvang van de site en lijst van gebouwen. Indien de productie voor verschillende markten, d.w.z. voor de lokale markt, de EU, de VS enz., in verschillende gebouwen op de site plaatsvindt, dienen de gebouwen te worden vermeld met de markten waarvoor zij bestemd zijn (als dat nog niet is vermeld in punt 1.1);
- eenvoudig plan of beschrijving van de fabricageruimten met vermelding van de schaal (bouwkundige of technische tekeningen zijn niet vereist);
- plannen en stroomschema's van de productieruimten (in bijlage 6) met de lokaal classificatie en drukverschillen tussen de aangrenzende ruimten en met vermelding van de productieactiviteiten (samenstellen, vullen, opslaan, verpakken, etc.) in de lokalen;
- plannen van magazijnen en opslagruimten, met vermelding, indien van toepassing, van speciale ruimten voor de opslag en hantering van zeer toxische, gevaarlijke en sensibiliserende materialen;
- korte beschrijving van de specifieke opslagomstandigheden, indien van toepassing, maar niet vermeld op de plannen;

#### 4.1.1 korte beschrijving van verwarmings-, ventilatie- en airconditionings-systemen (HVAC)

- principes voor het bepalen van de luchttoevoer, temperatuur, vochtigheid, drukverschillen en luchtverversingssnelheden, luchtre circulatiebeleid (%);

#### 4.1.2 korte beschrijving van watersystemen

- kwaliteitsreferenties van het geproduceerde water;
- schematische plannen van de systemen in bijlage 7;

#### 4.1.3 korte beschrijving van andere relevante nutsvoorzieningen, zoals stoom, perslucht, stikstof enz.

### 4.2 Uitrusting

#### 4.2.1 een lijst van de belangrijkste productie- en laboratoriumuitrusting met aanduiding van kritische apparaten dient te worden opgenomen in bijlage 8;

#### 4.2.2 reiniging en sanitisatie

- korte beschrijving van de reinigings- en sanitisatie-/ontsmettingsmethoden van product contact oppervlakken (d.w.z. manuele reiniging, automatische reiniging ter plaatse (Clean-in-Place), enz.);

#### 4.2.3 GMP kritische geautomatiseerde systemen

- beschrijving van GMP kritische geautomatiseerde systemen (met uitzondering van uitrustingspecifieke programmeerbare logische sturing (programmable logic controller – PLC's)).

## 5. DOCUMENTATIE

- beschrijving van het documentatiesysteem (d.w.z. elektronisch, manueel);
- wanneer documenten en registraties buiten de site worden opgeslagen of gearchiveerd (met inbegrip van, in voorkomend geval, gegevens inzake geneesmiddelenbewaking): een lijst van soorten

documenten/registraties; naam en adres van de opslagsite en een schatting van de tijd die het ophalen van documenten uit het externe archief in beslag zal nemen.

## **6. PRODUCTIE**

### **6.1 Aard van de producten**

(Er kan worden verwezen naar bijlage 1 of 2):

- soort gefabriceerde producten, met inbegrip van
  - lijst van de ter plaatse gefabriceerde doseringsvormen van zowel menselijke als diergeneesmiddelen;
  - lijst van doseringsvormen van geneesmiddelen voor onderzoek die voor klinische proeven op de site worden gefabriceerd, en wanneer deze verschillen van de commerciële fabricage, informatie over productieruimten en personeel;
- toxische of gevaarlijke stoffen die worden gehanteerd (bijv. met een hoge farmacologische activiteit en/of met sensibiliserende eigenschappen);
- productsoorten die worden gefabriceerd in een toegewijde faciliteit of op campagnebasis, indien van toepassing;
- toepassingen van de proces analytische technologie (PAT), indien van toepassing: algemene verklaring van de relevante technologie en bijbehorende geautomatiseerde systemen.

### **6.2 Procesvalidatie**

- korte beschrijving van algemeen beleid voor procesvalidatie;
- beleid voor het herbewerken of herwerken.

### **6.3 Materiaalbeheer en -opslag**

- regelingen voor het hanteren van grondstoffen, verpakkingsmaterialen, bulk- en afgewerkte producten, met inbegrip van bemonstering, quarantaine, vrijgave en opslag;
- regelingen voor het hanteren van afgekeurde materialen en producten.

## **7. KWALITEITSCONTROLE**

- beschrijving van de kwaliteitscontroleactiviteiten die op de site worden uitgevoerd op het gebied van fysische, chemische, microbiologische en biologische testen.

## **8. DISTRIBUTIE, KLACHTEN, PRODUCTDEFECTEN EN TERUGROEPACTIES**

### **8.1 Distributie** (het gedeelte onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant)

- soorten (groothandelsvergunninghouders, fabricagevergunninghouders enz.) en sites (EU/EER, VS enz.) van de bedrijven waarnaar de producten vanaf de site worden verzonden;
- beschrijving van het systeem dat wordt gebruikt om te controleren of elke afnemer/ontvanger wettelijk gerechtigd is geneesmiddelen van de fabrikant in ontvangst te nemen;
- korte beschrijving van het systeem om de juiste omgevingscondities tijdens het vervoer te waarborgen, bijv. temperatuurmonitoring/-beheer;
- wijze van distributie van de producten en methoden om de traceerbaarheid van de producten te garanderen;

- maatregelen om te voorkomen dat producten van fabrikanten in de illegale distributieketen terechtkomen.

## **8.2 Klachten, productdefecten en terugroepacties**

- korte beschrijving van het systeem voor de behandeling van klachten, productdefecten en terugroepacties.

## **9. ZELFINSPECTIES**

- korte beschrijving van het systeem van zelfinspectie, met bijzondere aandacht voor de criteria die worden gebruikt voor de selectie van de gebieden die bij de geplande inspecties, praktische regelingen en follow-upactiviteiten aan bod moeten komen

---

Bijlage 1	Kopie van de geldige fabricagevergunning
Bijlage 2	Lijst van gefabriceerde doseringsvormen, met vermelding van de gebruikte INN-namen of de gebruikelijke naam (indien beschikbaar) van de werkzame farmaceutische bestanddelen (API)
Bijlage 3	Kopie van het geldige GMP certificaat
Bijlage 4	Lijst van contractfabrikanten en -laboratoria, met inbegrip van de adressen en contactgegevens, en stroomschema's van de toeleveringsketen voor deze uitbestede activiteiten
Bijlage 5	Organisatieschema's
Bijlage 6	plannen van productieruimten, met inbegrip van materiaal- en personeelsstromen, algemene stroomschema's van fabricageprocessen van elk producttype (doseringsvorm)
Bijlage 7	Schematische plannen van watersystemen
Bijlage 8	Lijst van de belangrijkste productie- en laboratoriumuitrusting