



**Nadzór GIF
nad
wytwarzaniem i importem produktów leczniczych
oraz nad wytwarzaniem, importem i dystrybucją
substancji czynnych**

Anna Ryszczuk
Dyrektor Departamentu Inspekcji ds. Wytwarzania
Główny Inspektorat Farmaceutyczny

Warszawa 17.11.2016 r.



Zakres prezentacji:

- 1. Wdrożenie najnowszych zapisów ustawy Prawo Farmaceutyczne**
- 2. Obecny stan prawny i procedowane zmiany w przepisach europejskich**
- 3. Obecny stan prawny i procedowane zmiany w przepisach narodowych**



1. Wdrożenie najnowszych zapisów ustawy Prawo farmaceutyczne



Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.)

zmieniona **ustawą z dnia 19 grudnia 2014 r. o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw⁽¹⁾ (Dz. U. z 2015 r. poz. 28)**

która wprowadzała zapisy

DYREKTYWY PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY 2011/62/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE

w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji

wejście w życie 8.02.2015 r.



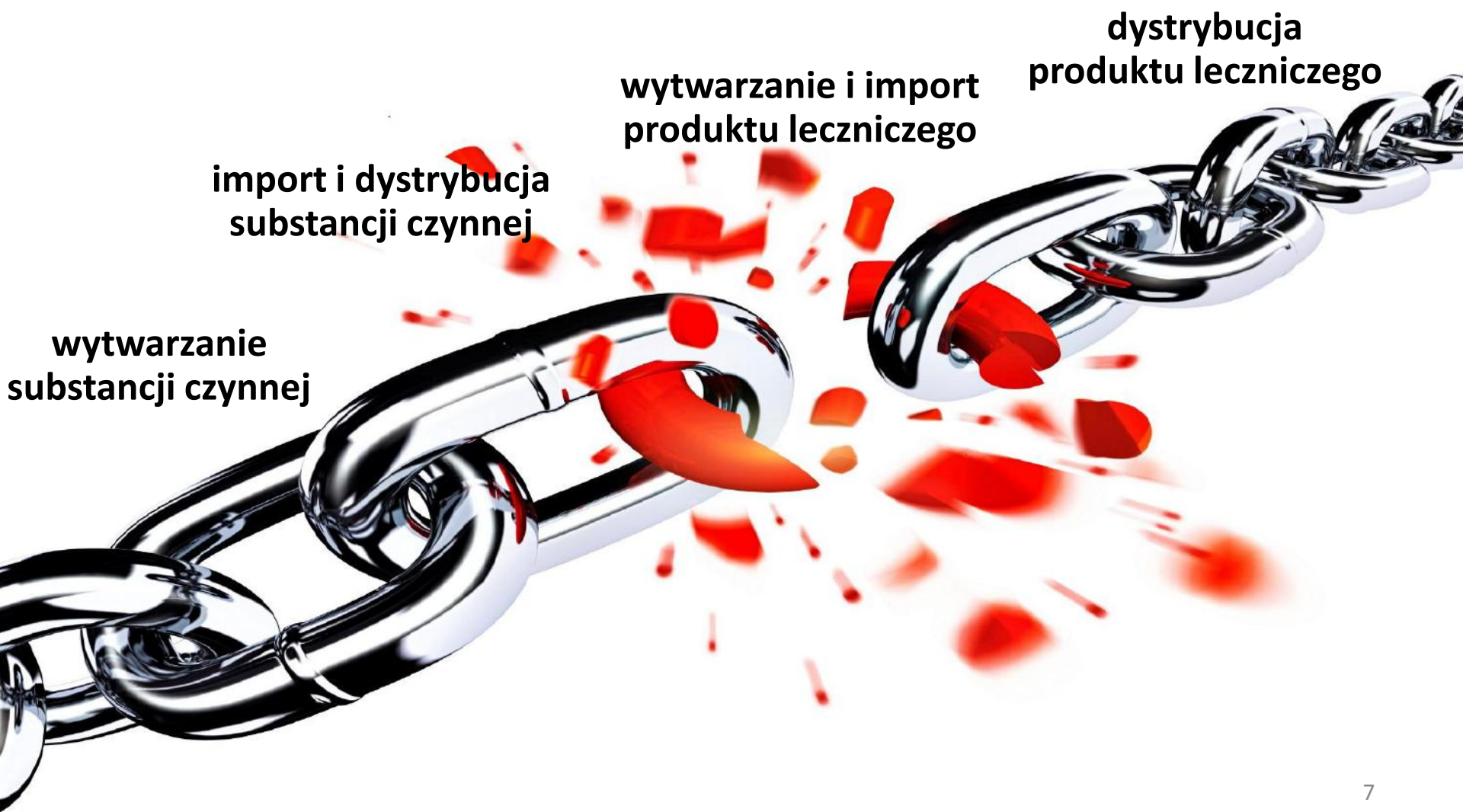
„38a) **sfalszowanym produktem leczniczym** – jest produkt leczniczy, z wyłączeniem produktu leczniczego z niezamierzoną wadą jakościową, który został fałszywie przedstawiony w zakresie:

- a) **tożsamości produktu**, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników,
- b) **jego pochodzenia**, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub
- c) **jego historii**, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji;”



„38b) **sfalszowaną substancją czynną** – jest substancja czynna, z wyłączeniem substancji czynnej zawierającej niezamierzoną wadę jakościową, która została fałszywie przedstawiona w zakresie:

- a) **tożsamości**, w tym opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników oraz mocy tych składników,
- b) **jej pochodzenia**, w tym jej wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub
- c) **jej historii**, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji;”





**przeciwdziałanie wprowadzenia
sfalszowanych produktów leczniczych i
substancji czynnych do legalnego łańcucha
dostaw**



nadzór organów kompetentnych EU
nad wytwórcą, importerem,
dystrybutorem substancji czynnych oraz
wytwórcą i importerem produktów
leczniczych, także pośrednikiem w
obrocie hurtowym



**wprowadzenie dodatkowych
obowiązków**
dla wytwórców, importerów i
dystrybutorów substancji czynnych i
produktów leczniczych/importerów
oraz pośredników w obrocie
hurtowym





Nowe rejestry



**Krajowy Rejestr Wytwórców,
Importerów i Dystrybutorów
substancji czynnych**



**Krajowy Rejestr
Pośredników w Obrocie
Hurtowym Produktami
Lecznicznymi**



Europejska baza danych

EudraGMDP

English

Welcome to EudraGMDP

EudraGMDP is the name for the Union database referred to in article 111(8) of Directive 2001/83/EC and article 80(8) of Directive 2001/82/EC. It contains the following information:

- Manufacturing and import authorisations
- Good Manufacturing Practice (GMP) certificates.
- Statements of non-compliance with GMP
- GMP inspection planning in third countries

In addition the following new information is required in the database for the first time in 2013. As data transfer from national systems can be complex, it will take several months for all the National Competent Authorities to complete the uploading of this data.

- Wholesale Distribution Authorisations
- Good Distribution Certificates (GDP)
- Statements of non-compliance with GDP
- Registration of manufacturers, importers and distributors of active substances for human use located in the EEA

Almost all information uploaded into the database is available to the general public. National Competent Authorities are able to exclude some information from public view. This includes information of a commercially sensitive or personal nature, inspection planning and information that may need to be restricted in the interests of security.

[Read-only access to EudraGMDP](#)

Users are advised that since inspections of manufacturers of active substances are based on risk, some active substance manufacturers may not be in possession of a GMP certificate issued by an EEA authority. The absence of a GMP certificate should not be understood as meaning that the active substance manufacturer in question does not comply with GMP.

EMA is not responsible for the contents of the database. Any questions on its content should be addressed to the relevant National Competent Authority.

<http://eudragmdp.ema.europa.eu>



**zapisy ustawy Prawo
farmaceutyczne z dnia 2.10.2015r.
wynikają z:**

**DYREKTYWY PARLAMENTU
EUROPEJSKIEGO I RADY 2011/62/UE
z dnia 8 czerwca 2011 r.
zmieniająca dyrektywę
2001/83/WE
w zakresie zapobiegania
wprowadzaniu sfałszowanych
produktów leczniczych do legalnego
łańcucha dystrybucji**

**„Compilation of
Community Procedures on
Inspections and Exchange
of Information”**



**Zmiany w ustawie Prawo farmaceutyczne
wynikające z bezpośrednio z zapisów Dyr. 2011/62/EU
wprowadzają**

- nadzór GIF nad wytwórcami importerami i dystrybutorami substancji czynnych
- obowiązki wytwórców, dystrybutorów i importerów substancji czynnych
- dodatkowe obowiązki wytwórców/importerów produktów leczniczych



Zmiany w ustawie Prawo farmaceutyczne **wynikające z bezpośrednio z zapisów Dyr. 2011/62/EU**



dotyczą:

- wytwórców, importerów i dystrybutorów produktów leczniczych dla ludzi
- wytwórców surowców farmaceutycznych przeznaczonych do sporządzania leków recepturowych i aptecznych
- wytwórców, dystrybutorów i importerów substancji czynnej przeznaczonej do wytwarzania produktów leczniczych dla ludzi i surowców farmaceutycznych

nie dotyczą:

- wytwórców i importerów produktów leczniczych weterynaryjnych
- wytwórców i importerów badanych produktów leczniczych
- wytwórców, dystrybutorów i importerów substancji czynnej przeznaczonej do wytwarzania badanych produktów leczniczych
- wytwórców, dystrybutorów i importerów substancji czynnej przeznaczonej do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych



Nadzór GIF nad wytwórcami, importerami i dystrybutorami substancji czynnych

Zadania GIF

- **przeprowadzanie inspekcji** u wytwórców, importerów i dystrybutorów substancji czynnej (w oparciu o analizę ryzyka i na wniosek)
- **pobieranie prób substancji czynnej do badań**
- **prowadzenie Krajowego Rejestru Wytwórców, Importerów i Dystrybutorów substancji czynnych**
- **wydawanie certyfikatów GMP i GDP**
- **wprowadzanie informacji o wpisie do rejestru i wydanych certyfikatach GMP i GDP do unijnej bazy danych**



Obowiązki wytwórców, dystrybutorów i importerów substancji czynnych

- spełnienie wymagań **Dobrej Praktyki Wytwarzania** substancji czynnych, **Dobrej Praktyki Dystrybucji** substancji czynnych
- złożenie wniosku o wpis do **Krajowego Rejestru Wytwórców, Importerów i Dystrybutorów** substancji czynnych
- corocznego (obowiązkowo) przedkładania rejestru zmian
- niezwłocznego przekazywania informacji w przypadku zmian dotyczących jakości i bezpieczeństwa wytwarzanych przywożonych i dystrybuowanych substancji czynnych



Nowe obowiązki wytwórcy/importera produktu leczniczego:

- stosowanie jako materiałów wyjściowych wyłącznie **substancji czynnych**, które zostały wytworzone zgodnie z wymaganiami **Dobrej Praktyki Wytwarzania** substancji czynnych oraz były dystrybuowane zgodnie z **Dobłą Praktyką Dystrybucyjną** substancji czynnych; **przeprowadzanie audytów u wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych**
- zapewnianie, w oparciu o ocenę ryzyka, że **substancje pomocnicze** zostały wytworzone zgodnie z **Dobłą Praktyką Wytwarzania** substancji pomocniczych



Nowe obowiązki wytwórcy/importera produktu leczniczego:

zakup substancji czynnych wyłącznie:

- od wytwórców zlokalizowanych w kraju trzecim, **pod warunkiem posiadania wpisu do rejestru, jako importer substancji czynnych**
- od podmiotów wpisanych do rejestru GIF lub rejestru prowadzonego przez właściwy organ państwa członkowskiego Unii Europejskiej, **po sprawdzeniu, że podmiot jest wpisany do rejestru**



Nowe obowiązki wytwórcy i importera produktu leczniczego:

Oświadczenie

pisemne potwierdzenie od właściwego organu państwa trzeciego wywozu potwierdzające:

1. **zasady dobrej praktyki wytwarzania** stosowane w zakładzie wytwarzającym substancję czynną przeznaczoną do wywozu są co najmniej **równoważne zasadom ustanowionym przez UE**.
2. **dany zakład wytwarzający podlega regularnej, rygorystycznej i przejrzystej kontroli oraz skutecznemu egzekwowaniu zasad dobrej praktyki wytwarzania**, w tym powtarzającym się niezapowiedzianym inspekcjom, zapewniającym ochronę zdrowia publicznego na poziomie odpowiadającym co najmniej poziomowi tej ochrony w Unii
3. **w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości państwo trzecie wywozu niezwłocznie przekaze Unii informacje na temat tych nieprawidłowości**



W przypadku importu substancji czynnych z krajów trzecich wymienionych na stronie EMA:

http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index_en.htm#ltc

pisemne potwierdzenie nie jest wymagane

- Australia
- Brazil
- Israel
- Japan
- Switzerland
- United States of America



Nowe obowiązki wytwórcy/importera produktu leczniczego:

- sprawdzanie **autentyczności i jakości substancji czynnych i substancji pomocniczych** przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych
- informowanie Głównego Inspektora Farmaceutycznego oraz podmiot odpowiedzialny o każdym podejrzeniu lub stwierdzeniu, że **produkty lecznicze zostały sfałszowane**
- **wprowadzenie znakowania produktów leczniczych** (*okres przejściowy 3 lata od wprowadzenia aktów delegowanych*)
- przesyłanie do GIF aktualnej **Dokumentacji Miejsca Prowadzenia Działalności** (*komunikat GIF*), **umów kontraktowych** (*część jakościowa*) oraz **listy produktów leczniczych**



Nowe obowiązki wytwórcy/importera produktu leczniczego:

- **tworzenie i zarządzanie systemem baz dotyczącym zabezpieczeń umożliwiającym weryfikację autentyczności i identyfikacji produktów leczniczych (art. 42 ust. 1 pkt 14)**



Zmiany w ustawie i rozporządzeniach wynikające z „Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information”

- definicja importu produktów leczniczych,
- wzór zezwolenia na wytwarzanie lub import produktów leczniczych wraz interpretacją oraz zezwolenia na prowadzenie hurtowni
- wprowadzenie „fizycznego miejsca importu produktów leczniczych”,
- wzór wniosku o wpis do Krajowego Rejestru Wytwórców, Dystrybutorów i Importerów API,





Zestawienie

od 8.02.2015 r.

Wytwórcy lub importerzy produktów leczniczych

- Liczba wydanych zezwoleń **243** (+ 69 zmian po zamknięciu procesu)
- Liczba wydanych zgód **6** (+ 6 procedowanych)

Liczba miejsca objętych nadzorem - 563

Wytwórcy, importerzy i dystrybutorzy substancji czynnych

- Liczba wpisów do rejestru **143**



2. Obecny stan prawny i procedowane zmiany w przepisach europejskich



Part I GMP Medicinal Product	Part II GMP Active Substances	Part III GMP related documents	Other documents related to GMP
Chapter 1-9	ICH Q7 zawierające GDP dla API ICH Q9	GDP for excipients ICH Q9, ICH0, SMF, Batch certificate, API conf.	GDP pod MP guideline Inspection Compilation of community procedures



Rozdział 1
Farmaceutyczny System Jakości

Rozdział 2
Personel

Rozdział 3
Pomieszczenia i urządzenia

Rozdział 5
Produkcja

Rozdział 6
Kontrola Jakości

Rozdział 7
Działania zlecane na zewnątrz

Rozdział 8
Reklamacje i wycofania produktu

Przewodnik GMP ostatnie zmiany

Aneks 2
Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych dla ludzi

Aneks 15
Kwalifikacja i walidacja
Obowiązuje od września 2015 r.

Aneks 16
Certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną i zwalnianie serii
Obowiązuje od kwietnia 2016r.

Aneks 17
Zwalnianie parametryczne
Publiczne konsultacje
15 września 2015



3. Obecny stan prawny i procedowane zmiany w przepisach narodowych



Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne
(Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.)

zmieniona **ustawą z dnia 19 grudnia 2014 r. o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw⁽¹⁾** (Dz. U. z 2015 r. poz. 28)

wejście w życie 8.02.2015 r.



Rozporządzenia związane:

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 10 marca 2015 r.
w sprawie **wzoru
wniosku o wydanie
zezwolenia** na
wytwarzanie lub
import produktów
lecniczych

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 10 marca 2015 r.
w sprawie **wzoru
wniosku o zmianę
zezwolenia** na
wytwarzanie lub
import produktów
lecniczych

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 13 marca 2015 r.
w sprawie **wzoru
wniosku o wpis do
Krajowego Rejestru**
Wytwórców,
Importerów oraz
Dystrybutorów
Substancji Czynnych



Rozporządzenia związane:

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2015 r. **w sprawie wymagań, jakim powinna odpowiadać Osoba Wykwalifikowana**

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2015 r. **w sprawie wysokości i sposobu pokrywania kosztów przeprowadzenia inspekcji u wytwórcy, importera lub dystrybutora substancji czynnej albo wytwórcy substancji pomocniczych** przez inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2015 r. **w sprawie wysokości i sposobu pokrywania kosztów przeprowadzenia inspekcji u wytwórcy lub importera produktów leczniczych** przez inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego



Rozporządzenia związane:

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 13 marca
2015 r. w sprawie
wymagań **Dobrej
Praktyki
Dystrybucyjnej**

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 3 grudnia
2015 r. w sprawie
wymagań **Dobrej
Praktyki
Dystrybucyjnej
substancji
czynnych**

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 9 listopada
2015 r. w sprawie
wymagań **Dobrej
Praktyki
Wytwarzania**

Rozporządzenie
Ministra Zdrowia z
dnia 9 listopada
2015 r. **w sprawie
oceny producenta
substancji
pomocniczych
oraz substancji
pomocniczych**





Rozdział 1
Farmaceutyczny System Jakości

Rozdział 2
Personel

Rozdział 3
Pomieszczenia i urządzenia

Rozdział 5
Produkcja

Rozdział 6
Kontrola Jakości

Rozdział 7
Działania zlecane na zewnątrz

Rozdział 8
Reklamacje i wycofania produktu

Rozporządzenie GMP

Aneks 2
Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych dla ludzi



Rozporządzenie GMP

Rozdział 1 - Farmaceutyczny System Jakości

Główne zmiany:

- wprowadzenia Farmaceutycznego Systemu Zapewnienia Jakości
- wprowadzenie odwołania do pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych
- wprowadzenie elementów ICH Q10
- wprowadzenie obowiązku uwzględnienia przeгляд łańcucha dostawców substancji czynnych w APR



Rozporządzenie GMP

Rozdział 2 Personel

- **Kierownik Produkcji może pełnić funkcje Osoby Wykwalifikowanej**
- **stanowiska kluczowe obsadza się przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy.**
- **Istnieje możliwość powołania Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości**



Rozporządzenie GMP

Rozdział 3 Pomieszczenia

Wprowadzono wymagania dotyczące (p.3.6)

- oceny i kontroli ryzyka wprowadzenia zanieczyszczeń krzyżowych oraz**
- wytwarzania produktów stwarzających ryzyko (konieczność prowadzenia produkcji w pomieszczeniach dedykowanych)**



Rozporządzenie GMP

Rozdział 5 – Produkcja

Wprowadzono zmiany w zakresie:

- **zanieczyszczeń krzyżowych** – *punkty 5.17 – 5.21*
- **śledzenia łańcucha dostaw substancji czynnych** – *punkty 5.27 – 5.30*
- **badania substancji czynnych** – *punkty 5.35 - 5.36*
- ocena substancji pomocniczych i producenta substancji pomocniczych
- informowanie organów kompetentnych o zagrożeniu ciągłości wytwarzania co może skutkować ograniczeniami dostaw



Rozporządzenie GMP

Rozdział 6 – Kontrola Jakości

Wprowadzono zapisy w zakresie:

- **zasad prowadzenia transferu metod analitycznych**
- **postępowania dotyczącego wzorców porównawczych i podłoży mikrobiologicznych**

**Uszczegółowiono wymaganą dokumentację systemową
(np. procedura OOS, OOT)**



Rozporządzenie GMP

Rozdział 7 - Działalność na zlecenie

Główne zmiany:

- wprowadzenie nadzorowania przez Farmaceutyczny System Jakości wszystkich zadań zleczanych na zewnątrz.
- wprowadzenie obowiązku zleceniodawcy polegającym **na ocenie legalności, przydatności i kompetencji zleceniobiorcy** przed zleceniem zadań oraz monitorowaniu ich realizacji
- umowa powinna **zezwałać zleceniodawcy na audytowanie działań** zleconych na zewnątrz



Rozporządzenie GMP

Rozdział 8 - Reklamacje, wady jakościowe i wycofania

Wprowadzono zmiany w zakresie:

- zastosowania Zarządzania Ryzykiem Jakości
- postępowania z reklamacją związaną z badanym produktem leczniczym
- uszczegółowienia postępowania w przypadku wady produktu lub reklamacji
- działań korygujących i zapobiegawczych
- raportowania do organów kompetentnych w przypadku wady produktu



Najważniejsze procedowane zmiany do ustawy Prawo farmaceutyczne dotyczą następujących zagadnień:

- wytwarzania ATMP-HE (zgoda, obowiązki)
- Osoby Kompetentnej
- Osoby Wykwalifikowanej (wymagania i zawieszenie QP)
- inspekcji doraźnych u MAH
- cofnięcia certyfikatu GMP dla wytwórcy API, substancji pomocniczych i produktów leczniczych w kraju III
- konfliktu interesów w GIF





Dziękuję za uwagę