

Poglavlje 4

Dokumentacija

Sadržaj:

Načelo

Potrebna GMP dokumentacija

Izrada i kontrola dokumentacije

Dobra dokumentaciona praksa

Čuvanje dokumenata

Specifikacije

Proizvodne formule i Proizvodna uputstva

Procedure i zapisi

Načelo

Dobra dokumentacija predstavlja osnovni dio sistema upravljanja kvalitetom i ključna je za funkcionisanje u skladu sa zahtjevima GMP. Razne vrste dokumenata i medija koji se koriste treba detaljno se opisuje u Sistemu upravljanja kvalitetom. Dokumentacija može da postoji u različitim formama, uključujući papirnu, elektronsku ili u obliku fotografija. Glavni cilj korišćenog sistema dokumentacije mora da bude uspostavljanje, kontrola, praćenje i evidentiranje svih aktivnosti koje direktno ili indirektno utiču na sve aspekte kvaliteta lijekova. Sistem upravljanja kvalitetom sadrži dovoljno detaljna uputstva da olakša uobičajeno razumijevanje zahtjeva, pored obezbjeđivanja dovoljnih zapisa o različitim procesima i procjena bilo kakvih zapažanja, tako da postupanje u skladu sa zahtjevom može da se dokaže.

Postoje dvije primarne vrste dokumentacije korišćene za upravljanje i evidentiranje usaglašenosti sa GMP: instrukcije (uputstva, zahtjevi) i zapisi/izvještaji. U zavisnosti od vrste dokumenta primjenjuje se odgovarajuća dobra dokumentaciona praksa.

Uspostavlja se odgovarajuća kontrola da obezbijedi preciznost, integritet, dostupnost i čitljivost dokumenata. Uputstva treba su bez grešaka i dostupna u pisanoj formi. Pojam "pisano" znači zapisano ili dokumentovano na mediju sa kog podaci mogu da se prevedu u čitljivu formu.

Potrebna GMP dokumentacija (po vrsti):

Glavni dokument mjesta proizvodnje (*Site Master File*): dokument koji opisuje aktivnosti proizvođača u vezi sa GMP.

Instrukcije (uputstva ili zahtjevi) su sljedeće vrste dokumentacije:

Specifikacije: detaljno opisuju zahtjeve sa kojima se usaglašavaju lijekovi ili polazni materijali korišćeni ili dobijeni tokom proizvodnje. One su baza za procjenu kvaliteta.

Proizvodne formule, Proizvodna uputstva, Pakovanje i Ispitivanje: Navode detaljno sve polazne materijale, opremu i kompjuterizovane sisteme (ako postoje) koji se koriste i specificira sva uputstva za obradu, pakovanje, uzorkovanje i ispitivanje.

Kontrole u procesu i analitičke tehnologije procesa koje se koriste specificiraju se gdje je relevantno, zajedno s kriterijumima prihvatljivosti.

Procedure (poznatije kao Standardne operativne procedure - SOP): daju uputstva za obavljanje pojedinih operativnih aktivnosti.

Protokoli: daju uputstva za obavljanje određenih operativnih aktivnosti kod kojih je potreban oprez.

Tehnički sporazumi: ugovori zaključeni između davaoca i primaoca ugovora za povjerene aktivnosti.

Zapisi/Izveštaji su sljedeće vrste dokumentacije:

Zapisi: obezbjeđuju dokaz o različitim aktivnostima izvršenim da prikažu usaglašenost sa uputstvima npr. aktivnosti, događaji, istrage i u slučaju proizvedenih serija istorijat svake serije lijeka uključujući i njenu distribuciju. Zapisi podrazumijevaju i neobrađene podatke koji služe za generisanje drugih zapisa. Za elektronske zapise korisnici definišu koji podaci se koristiti kao neobrađeni. Najmanje svi podaci na osnovu kojih se donose odluke o kvalitetu se definišu kao neobrađeni podaci.

Sertifikati analiza: sadrže pregled rezultata ispitivanja uzoraka lijeka ili polaznih materijala¹, zajedno sa procjenom usaglašenosti sa datom specifikacijom.

Izveštaji: dokumenti o sprovođenju određenih provjera, projekata ili istraga, zajedno sa rezultatima, zaključcima i preporukama.

Izrada i kontrola dokumentacije

4.1 Sve vrste dokumenata se definišu i poštuju. Zahtjevi se primjenjuju podjednako na sve forme različitih vrsta medija za dokumente. Složeni sistemi se razumiju, dobro dokumentuju, validiraju i uspostavljaju se odgovarajuće kontrole. Mnogi dokumenti (uputstva i/ili zapisi) mogu da se vode u hibridnoj formi npr. neki elementi u elektronskoj, a ostali u papirnoj formi. Veza i mjere kontrole za glavne dokumente, zvanične kopije, rukovanje podacima i zapisima navodi se i za hibridne i homogene sisteme. Implementira se odgovarajuća kontrola za elektronske dokumente, kao što su obrasci, forme i glavni dokumenti. Uspostavljaju se odgovarajuće kontrole kojima se obezbjeđuje integritet zapisa tokom perioda njihovog čuvanja.

4.2 Dokumenti se pažljivo dizajniraju, pripremaju, pregledaju i dostavljaju. Usaglašavaju se sa relevantnim djelovima Dokumenta specifikacija lijeka, dosijeima iz dozvole za proizvodnju i dozvole za lijek. Reprodukovanje radnih dokumenata iz glavnih dokumenata ne smije da dozvoli uvođenje bilo kakve greške u process reprodukcije.

4.3 Dokumenti koja sadrže uputstva se odobravaju, potpisuju i datiraju od strane odgovarajućih i ovlašćenih lica. Dokumenti imaju nedvosmislen sadržaj i obilježeni su na jedinstven način. Definiše se datum od kada se primjenjuju.

¹ Alternativno, izdavanje sertifikata može da se bazira, u cjelosti ili djelimično, na procjeni podataka o lijeku u realnom vremenu (rezimirani i izveštaji o izuzecima) iz serije procesne analitičke tehnologije (PAT), parametara ili mjernih podataka po odobreno dosijeu dozvole za lijek.

4.4 Dokumenti koja sadrže uputstva su raspoređena na uredan način i laka za provjeru. Stil i jezik kojim su napisana dokumenta odgovara njihovoj namjeni. Standardne operativne procedure, Radna uputstva i Metode su napisani u obavezujućem imperativnom stilu.

4.5 Dokumenti u okviru sistema upravljanja kvalitetom se redovno pregledaju i ažuriraju.

4.6 Dokumenti se ne pišu rukom, iako ako dokumenti zahtijevaju unošenje podataka, ostavlja se dovoljno prostora za takve unose.

Dobra dokumentaciona praksa

4.7 Ručno unošenje podataka u dokumentima se vrši na jasan, čitak, neizbrisiv način.

4.8 Zapisi se vode ili kompletiraju u vrijeme kada se radnja obavlja i na takav način da mogu da se prate sve značajne aktivnosti vezane za proizvodnju lijeka.

4.9 Svaka izmjena podataka unijetih u dokument se potpisuje i datira; izmjena dozvoljava čitanje originalne informacije. Ako je odgovarajuće, evidentira se razlog ispravke.

Čuvanje dokumenata

4.10 Jasno se definiše koji zapis se odnosi na koju proizvodnu aktivnost i gdje se taj zapis nalazi. Uspostavlja se kontrola koja obezbjeđuje integritet zapisa tokom perioda čuvanja i gdje je odgovarajuće i validira.

4.11 Posebni zahtjevi se primjenjuju na dokumentaciju o seriji lijeka koja mora da se čuva godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi ili najmanje pet godina od puštanja u promet serije od strane *QP*, koji god je duži period. Za ispitivani lijek dokumentacija o seriji mora da se čuva najmanje pet godina od završetka ili zvaničnog prekida posljednjeg kliničkog ispitivanja u kome se ta serija koristila. Drugi zahtjevi za čuvanje dokumentacije mogu da budu opisani u oropisima koji se odnose na specifične vrste lijekova (npr. lijekovi za napredne terapije) i odredi duži period čuvanja određenih dokumenata.

4.12 Za druge vrste dokumentacije period čuvanja zavisi od poslovnih aktivnosti na koje se dokumenta odnose. Kritična dokumentacija, uključujući i neobrađene podatke (npr. koji se odnose na validaciju i stabilnost), koja podržava informacije iz dozvole za lijek se čuva dok je dozvola na snazi. Može se smatrati prihvatljivim da se arhiviraju određeni dokumenti (npr. neobrađeni podaci koji podržavaju izvještaje validacije ili stabilnosti) koji su zamijenjeni potpunim novim podacima. Obrazloženje o tome se dokumentuje i uzima zahtijevano vrijeme čuvanja dokumentacije o seriji; npr. u slučaju podataka o validaciji procesa, prateći neobrađeni podaci se čuvaju najmanje do period do kada se čuvaju zapisi za sve serije čije je puštanje podržano na bazi izvođenja validacije.

U nastavku su dati primjeri potrebnih dokumenata. U sistemu upravljanja kvalitetom se opisuju svi dokumenti zahtijevani za obezbjeđenje kvaliteta lijeka i bezbjednosti pacijenata.

Specifikacije

4.13 Uspostavljaju se odobrene i datirane specifikacije za polazne i materijale za pakovanje i gotove lijekove.

Specifikacije za polazne i materijale za pakovanje

4.14 Specifikacije za polazne i unutrašnje ili štampane materijale za pakovanje, ako je primjenljivo, sadrže ili obezbjeđuju referencu na:

- a) Opis materijala, uključujući:
 - dodijeljeno ime i internu referentnu šifru;
 - referencu, ako postoji, na monografiju iz farmakopeje;
 - odobrene dobavljače i, ako je razumno, originalnog proizvođača materijala;
 - uzorak štampanog materijala;
- b) uputstva za uzorkovanje i ispitivanje;
- c) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve sa granicama prihvatljivosti;
- d) uslove čuvanja i mjere predostrožnosti;
- e) maksimalno vrijeme skladištenja prije ponovnog ispitivanja.

Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (bulk)

4.15 Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (*bulk*) su dostupne za kritične faze postupka proizvodnje ili ako su kupljeni ili isporučeni. Ove specifikacije su slične specifikacijama za polazne materijale ili gotove lijekove, ako je odgovarajuće.

Specifikacije za gotove lijekove

4.16 Specifikacije za gotove lijekove sadrže ili obezbjeđuju referencu na:

- a) zaštićeni naziv lijeka i referentnu šifru gdje je primjenljivo;
- b) formulu;
- c) opis farmaceutskog oblika i podatke o pakovanju;
- d) uputstvo za uzorkovanje i ispitivanje;
- e) kvalitativne i kvantitativne zahtjeve sa granicama prihvatljivosti;
- f) uslove čuvanja i posebne mjere predostrožnosti pri rukovanju, gdje je primjenljivo;
- g) rok upotrebe.

Proizvodne formule i Proizvodna uputstva

Za svaki lijek i svaku veličinu serije koji se proizvode postoje odobrene, pisane Proizvodne formule i Proizvodna uputstva.

4.17 Proizvodne formule uključuje:

- a) naziv lijeka, sa referentnim kodom lijeka koji se odnosi na njegovu specifikaciju;
- b) opis farmaceutskog oblika, jačinu lijeka i veličinu serije;
- c) opisan spisak svih polaznih materijala koji će se koristiti sa količinom svakog; navode se i sve supstance koje mogu da nestanu u toku procesa proizvodnje;

d) izjavu o očekivanom og finalnom prinosu sa prihvatljivim granicama i odgovarajuće prinose međuproizvoda, kada je primjenljivo.

4.18 Proizvodna uputstva uključuju:

- a) izjavu o mjestu proizvodnje i osnovnu opremu koja se koristi;
- b) metode ili referencu na metode koje će se koristiti za pripremu kritične opreme (npr. čišćenje, sklapanje, kalibracija, sterilizacija);
- c) provjere da su oprema i radna mjesta očišćeni od prethodno proizvedenog lijeka, dokumenata ili materijala koji nijesu potrebni za planirani process i da je oprema čista i pogodna za upotrebu;
- d) detaljna, korak po korak Proizvodna uputstva [(npr. provjera polaznih materijala, prethodni tretmani, redosljed dodavanja materijala, kritični procesni parametri (vrijeme, temperatura i sl.)];
- e) uputstva za sve kontrole u procesu sa njihovim granicama;
- f) kad je neophodno, zahtjeve za skladištenje poluproizvoda (*bulk*), uključujući neophodne kontejnere, obilježavanje i posebne uslove čuvanja gdje je primjenljivo;
- g) sve posebne mere opreza kojih se treba pridržavati.

Uputstva za pakovanje

4.19 Uspostavlja se udobreno Uputstvo za pakovanje za svaki lijek, veličinu i tip pakovanja. Ono uključuje ili ima referencu na sljedeće:

- a) naziv lijeka; uključujući i broj serije *poluproizvoda (bulk)* i gotovog lijeka;
- b) opis farmaceutskog oblika i jačinu gdje je primjenljivo;
- c) veličinu pakovanja izraženu brojem, jediničnom masom ili zapreminom lijeka u finalnom pakovanju;
- d) kompletan spisak svih neophodnih materijala za pakovanje, uključujući količine, dimenzije i vrste, sa kodom ili referentnim brojem specifikacije svakog pojedinačnog materijala za pakovanje;
- e) kad je odgovarajuće, uzorak ili kopiju odgovarajućeg štampanog materijala za pakovanje i uzorak na kome je naznačeno gdje treba staviti podatke o broju serije i roku upotrebe lijeka;
- f) provjere da su oprema i radna mjesta očišćeni od prethodno proizvedenog lijeka, dokumenata i materijala koji nijesu potrebni za planiranu aktivnost pakovanja (odobrenje linije), kao i da je oprema čista i pogodna za upotrebu;
- g) posebne mjere opreza kojih se treba pridržavati, uključujući pažljivo ispitivanje prostora i radi utvrđivanja odobrenja linije prije početka operativnih aktivnosti;
- h) opis aktivnosti pakovanja, uključujući i sve značajne pomoćne aktivnosti i opremu koja će da se koristi;
- i) detalje o kontroli u procesu sa uputstvom za uzorkovanje i prihvatljive granice.

Zapis o proizvodnji serije lijeka

4.20 Zapis o proizvodnji serije lijeka se vodi za svaku proizvedenu seriju. On se zasniva na relevantnim djelovima važeće odobrene Proizvodne formule i Proizvodnih uputstava i sadrži sljedeće informacije:

- a) naziv i broj serije lijeka;

- b) datum i vrijeme početka, značajnih međufaza i završetka proizvodnje;
- c) identifikaciju (inicijale) izvršioca svih značajnih koraka u procesu i gdje je odgovarajuće, lica koje je provjerilo ove aktivnosti;
- d) broj serije i/ili analitički kontrolni broj, kao i količinu svakog polaznog materijala koja je izmjerena (uključujući broj serije i količinu svakog oporavljenog ili prerađenog materijala koji je dodat);
- e) sve bitne proizvodne aktivnosti ili događaje i glavnu opremu koja se koristi;
- f) zapis o kontroli u procesu i inicijale lica koje ih vrši i dobijene rezultate;
- g) dobijeni prinos lijeka u različitim i relevantnim fazama proizvodnje;
- h) detaljnu bilješku o posebnim problemima nastalim u toku proizvodnje, sa potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od Proizvodne formule i Proizvodnih uputstava;
- i) odobrenje od strane lica odgovornog za aktivnosti proizvodnje.

Napomena: Ako se validirani proces kontinuirano prati i kontroliše, automatski prikupljeni izvještaji mogu da se ograniče na rezime o usaglašenosti i odstupanjima/izveštaje o podacima van specifikacije (*out-of-specification (OOS) data reports*)

Zapis o pakovanju serije lijeka

4.21 Zapis o pakovanju serije lijeka se vodi za svaku proizvedenu seriju lijeka ili njen dio. Zasniva se na odgovarajućim djelovima Uputstva za pakovanje.

Zapis o pakovanju serije lijeka uključuje sljedeće informacije:

- a) naziv i broj serije lijeka;
- b) datum(e) i vrijeme(na) izvođenja pojedinih aktivnosti pakovanja;
- c) identifikaciju (inicijale) izvršioca svakog značajnog koraka u procesu i gdje je odgovarajuće, svakog lica koje je provjerilo ove aktivnosti;
- d) zapise o provjerama identiteta i usaglašenosti sa uputstvima za pakovanje uključujući i rezultate kontrole u procesu;
- e) detalje o izvršenim aktivnostima pakovanja, uključujući i podatke o korišćenoj opremi i linijama za pakovanje;
- f) kad god je moguće, uzorke korišćenog štampanog materijala za pakovanje, uključujući uzorke serijskog kodiranja, rok upotrebe i svako dodatno preštampavanje;
- g) detaljnu bilješku o posebnim problemima ili neočekivanim događajima uključujući detalje, sa potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od Proizvodnog uputstva;
- h) količinu i referentni broj ili identifikaciju za sve štampane materijale za pakovanje i poluproizvode (*bulk*) koji su izdati, korišćeni, uništeni ili vraćeni u zalihe i količinu dobijenog lijeka, u cilju adekvatnog poravnjanja. Ako se primjenjuju opsežne elektronske kontrole tokom pakovanja, može da se potvrdi da se ove informacije ne uključuju;
- i) odobrenje od strane lica odgovornog za aktivnosti pakovanja.

Procedure i zapisi

Prijem

4.22 Uspostavlja se pisana procedura i zapis o svakom prijemu svake isporuke polaznih materijala (uključujući poluproizvode (*bulk*), međuproizvode i gotove lijekove), unutrašnjeg, spoljnog i štampanog materijala za pakovanje.

4.23 Zapis o prijemu uključuje:

- a) naziv materijala sa dostavnice i kontejnera;
- b) interni (*in-house*) naziv i/ili kod materijala, ako je različit od a);
- c) datum prijema;
- d) naziv isporučioaca i naziv proizvođača;
- e) broj serije ili referentni broj određen od strane proizvođača;
- f) ukupnu primljenu količinu i broj primljenih kontejnera;
- g) dodijeljeni kontrolni broj nakon prijema;
- h) sve relevantne komentare.

4.24 Uspostavljaju se pisane procedure za interno obilježavanje, karantin i skladištenje polaznih materijala, materijala za pakovanje i drugih materijala, ako je odgovarajuće.

Uzorkovanje

4.25 Uspostavljaju se pisane procedure za uzorkovanje, koje uključuju metode i opremu koja će se koristiti, količinu uzorka koju treba uzeti i sve mere opreza kojih se treba pridržavati da bi se izbjegla kontaminacija materijala ili ugrožavanje kvaliteta.

Ispitivanje

4.26 Uspostavljaju se pisane procedure za ispitivanje svih polaznih materijala i lijekova u različitim fazama proizvodnje, sa opisom metoda i opreme koja će se koristiti. O izvršenim ispitivanjima se vode zapisi.

Ostalo

4.27 Uspostavljaju se pisane procedure za puštanje i odbijanje polaznih materijala i lijekova, a posebno za puštanje u promet serija gotovih proizvoda od strane Kvalifikovanog(ih) lica. Svi zapisi su dostupni Kvalifikovanom licu (*QP*). Uspostavlja se sistem za ukazivanje na posebna zapažanja i sve izmjene kritičnih podataka.

4.28 Vode se zapisi o distribuciji svake serije lijeka kako bi, po potrebi, povlačenje serije bilo olakšano.

4.29 Uspostavljaju se pisane politike, procedure, protokoli, izveštaji i pripadajući zapisi o preduzetim mjerama ili izvedenim zaključcima, ako je odgovarajuće, za sljedeće primjere:

- validaciju i kvalifikaciju procesa, opreme i sistema;
- sklapanje opreme i kalibraciju;
- transfer tehnologije;

- održavanje, čišćenje i sanitizaciju;
- osoblje, uključujući listu potpisa, podatke o GMP obuci i tehničkim pitanjima, odjeći i higijeni, kao i načinu potvrđivanja efektivnosti obuke;
- monitoring ambijentalnih uslova;
- kontrolu štetočina;
- reklamacije;
- povlačenja;
- povraćaje;
- kontrolu izmjena;
- istrage odstupanja i neusaglašenosti;
- interne provjere kvaliteta/GMP usaglašenosti;
- rezimirane zapise, ako je odgovarajuće (npr. pregled kvaliteta proizvoda);
- provjeru (*audit*) dobavljača.

4.30 Uspostavljaju se operativne procedure za upotrebu glavne opreme za proizvodnju i ispitivanje.

4.31 Dnevnici se vode za veća ili kritična analitička ispitivanja, proizvodnu opremu i proizvodne prostore. U dnevnicima se hronološki zapisuje svaka upotreba proizvodnih prostorija, opreme/metoda, kalibracija, održavanje, čišćenje ili popravka, uključujući datume i identitet lica koje je to izvršilo.

4.32 Vodi se i održava spisak dokumenata Sistema upravljanja kvalitetom.