

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Iránymutatásai**

1. Rész

4. Fejezet: Dokumentáció

A részletes iránymutatások kiadásának jogi alapjai: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: 1. felülvizsgálat

A változtatások okai: a „dokumentumok létrehozása és ellenőrzése„ és a „dokumentumok tárolása” szakaszok felújításra kerültek a GMP környezetben belül megnövekedett elektronikus dokumentáció alkalmazása miatt.

Hatályosság kezdete: 2011. június 30.

Tartalomjegyzék

Alapelv

A Szükséges GMP Dokumentáció

Dokumentumok Létrehozása és Ellenőrzése

Helyes Dokumentációs Gyakorlat

Dokumentumok Tárolása

Specifikációk

Gyártási Előirat és Gyártási Utasítás

Eljárások és feljegyzések

Alapelv

A helyes dokumentáció esszenciális részét képezi a minőségbiztosítási rendszernek, és kulcsát képezi GMP követelményeknek megfelelő működésnek. A dokumentum- és médiatípusokat teljes mértékben definiálni kell a gyártó Minőségügyi Rendszerében. A dokumentáció több formában is történhet, beleértve a papíralapú, az elektronikus vagy a fotografikus médiát. Az alkalmazott dokumentációs rendszer célja az olyan tevékenységek megalapozása, ellenőrzése, monitorozása és feljegyzése kell, hogy legyen, amelyek közvetlenül vagy közvetve befolyással bírnak a gyógyszerminőség összes aspektusára. A Minőségügyi Rendszernek megfelelően részletezett utasításokat kell tartalmaznia a követelmények közös megértésének elősegítése miatt, amellet, hogy a különböző folyamatokról és észrevételek értékeléséről is elegendő feljegyzést kell szolgáltatnia, hogy a követelmények folyamatos alkalmazása bizonyítható legyen.

Két elsődleges dokumentumtípus van alkalmazva a GMP-nek való megfelelés kezelésére és feljegyzésére: utasítások (iránymutatók, követelmények), és feljegyzések/jelentések. Megfelelő helyes dokumentációs gyakorlatot kell alkalmazni az egyes dokumentumtípusok esetén.

Megfelelő kontrollt kell alkalmazni a dokumentumok pontosságának, integritásának, elérhetőségének és olvashatóságának biztosítására. Az utasításoknak hibamentesnek és írásban elérhetőnek kell lenniük. Az "írott" kifejezés feljegyzettet, vagy olyan médián dokumentáltat jelent, amely ember által elolvasható formába alakítható.

A szükséges GMP dokumentáció (típus szerint):

Gyártóhelyi Alapadatok (Site Master File): olyan dokumentum, mely a gyártó GMP tevékenységeit írja le.

Utasítások (iránymutatások vagy követelmények) típusai:

Specifikációk: azokat a követelményeket írják le részletesen, amelyeknek a termékeknek vagy a gyártás során használt/előállított anyagoknak meg kell felelniük. A minőségi értékelés alapjául szolgálnak.

Gyártási Előiratok, Gyártási, Csomagolási, Vizsgálati Utasítások: az összes használandó alapanyagról, berendezésről és számítógépes rendszerről (ha van) szolgáltat információt, és részletezi az összes gyártási, csomagolási, mintavételi és vizsgálati utasítást. Az alkalmazandó gyártásközi ellenőrzéseket és folyamat elemző technológiákat specifikálni kell – ahol az releváns – az elfogadási kritériumokkal együtt.

Eljárások: (vagy más néven szabványműveleti eljárások, SOP-k), bizonyos műveletek elvégzéséhez nyújtanak iránymutatást.

Protokollok: bizonyos műveletek elvégzéséhez és feljegyzéséhez szolgáltatnak instrukciókat.

Technikai Megállapodás: kiszervezett tevékenységek során a megbízók és megbízottak közötti megállapodás.

Feljegyzések/Jelentések típusai:

Feljegyzések: a különböző végrehajtott műveletek elvégzéséről szolgáltató bizonyítékot, az utasításoknak való megfelelés bizonyításának céljából, pl. tevékenységek, események, kivizsgálások; továbbá a legyártott tételek esetében leírja minden egyes tétel történetét, beleértve a forgalmazásukat is. A feljegyzések magukba foglalják azokat a nyersadatokat is, amelyeket más feljegyzések létrehozására használnak fel. Az elektronikus feljegyzések esetén a szabályozott felhasználónak kell meghatározni, hogy mely adatok tekintendők nyersadatnak. De legalább azokat az adatokat nyersadatként kell kezelni, amelyek alapján minőséget érintő döntéseket hoznak.

Minőségi Bizonylatok: az egyes termékek vagy anyagok mintáinak vizsgálati eredményeit foglalja össze, a meghatározott specifikációnak való megfelelésük értékelésével együtt.

Jelentések: bizonyos feladatok, projektek vagy kivizsgálások elvégzését dokumentálja az eredményekkel, konklúziókkal és ajánlásokkal együtt.

Dokumentumok Létrehozása és Ellenőrzése

4.1 Minden dokumentumtípust meg kell határozni és ragaszkodni kell azokhoz. A követelmények egyformán vonatkoznak minden dokumentum-médiatípusra és azok összes formájára. Az összetett rendszereket meg kell érteni, jól kell dokumentálni, validálni kell, és ki kell alakítani a megfelelő ellenőrzéseket. Sok dokumentum (utasítások és/vagy feljegyzések) létezhet hibrid formában, pl. néhány elemük elektronikus, néhány pedig papíralapú. A törzsdokumentumokra (*master document*), hivatalos másolatokra, adatkezelésre és feljegyzésekre vonatkozó kapcsolatokat és kontrolltevékenységeket meg kell határozni, mind a hibrid, mind a homogén rendszerek esetén. Az elektronikus dokumentumokra (sablon, űrlap, formanyomtatvány, és törzsdokumentum) vonatkozó megfelelő ellenőrzéseket végre kell hajtani. Megfelelő kontrollt kell kialakítani a feljegyzések integritásának biztosítására a tárolásuk időszakában.

4.2 A dokumentumokat odafigyeléssel kell kialakítani, elkészíteni, felülvizsgálni és szétosztani. Összhangban kell lenniük a Termékspecifikációs Fájlok, Gyártási és Forgalomba Hozatali dossziék releváns részeivel, ahogy az megfelelő. A törzsdokumentumokból történő munkadokumentumok létrehozása során nem keletkezhetnek hibák.

4.3 Az utasításokat tartalmazó dokumentumokat megfelelő és erre felhatalmazott személyeknek kell jóváhagyni, aláírni és dátummal ellátni. A dokumentumoknak félreérthetetlen tartalommal kell rendelkezniük és egyedi azonosítóval kell azokat ellátni. A hatályosság kezdetét meg kell határozni.

4.4 Az utasításokat tartalmazó dokumentumoknak formailag rendezettnak és könnyen ellenőrizhetőnek kell lenniük. A dokumentumok stílusának és nyelvezetének meg kell felelniük a felhasználásuk céljának. A Szabványműveleti Eljárásokat, Munkautasításokat és Módszereket felszólító-utasító stílusban kell megírni.

4.5 A Minőségügyi Rendszer dokumentumait rendszeresen felül kell vizsgálni és naprakészen kell tartani.

4.6 A dokumentumoknak nem szabad kézzel írottnak lenniük; azonban ahol a dokumentumokba adatot kell beírni, ott elegendő helyet kell hagyni a bejegyzések számára.

Helyes Dokumentációs Gyakorlat

4.7 A kézzel írott bejegyzéseknek egyértelműnek, olvashatónak és kitörölhetetlennek kell lenniük.

4.8 A feljegyzéseknek az egyes tevékenységek elvégzésével vagy befejezésével egy időben kell történniük, olyan módon, hogy a gyógyszerek gyártásával kapcsolatos minden jelentős tevékenység nyomon követhető legyen.

4.9 A dokumentum bejegyzésein végzett bármilyen változtatást alá kell írni, és dátummal kell ellátni; a változtatásnak lehetővé kell tennie az eredeti információ elolvashatóságát. Ahol az megfelelő, ott a változtatás okát is fel kell jegyezni.

Dokumentumok Tárolása

4.10 Egyértelműen meg kell határozni, hogy melyik feljegyzés melyik gyártási tevékenységhez tartozik, és hol található. Biztonsági intézkedéseket kell tenni arra, hogy a feljegyzések integritása biztosított legyen a tárolási időszakuk alatt, és ezeket validálni is kell, ahol az megfelelő.

4.11 Különleges követelmények vonatkoznak azokra a tételdokumentumokra, amelyeket vagy a tétel lejáratát utáni 1 évig kell megőrizni, vagy a Meghatalmazott Személy általi bizonylatolás után 5 évig – amelyik a hosszabb időtartamot teszi ki. A vizsgálati gyógyszerek esetén a tételdokumentációt a legutolsó klinikai vizsgálat befejezését/hivatalos leállítását követően legalább 5 évig meg kell őrizni. A dokumentumok tárolására vonatkozó egyéb követelményeket leírhatják specifikus terméktípusokra vonatkozó jogszabályok is (pl. Fejlett Terápiás Gyógyszerkészítmények) és meghatározhatnak hosszabb tárolási időszakokat is az egyes dokumentumokra nézve.

4.12 Egyéb dokumentumtípusok esetén a tárolási időszak attól az üzleti tevékenységtől függ, amelyre a dokumentáció vonatkozik. A kritikus dokumentumokat, beleértve a nyersadatokat (pl. amelyek validálásra vagy stabilitásra vonatkoznak), amelyek a Forgalomba Hozatali Engedély által előírtak teljesülését írják le, addig kell tárolni, amíg az Engedély hatályos. Elfogadható lehet bizonyos dokumentumok visszavonultatása (pl. validálási jelentések vagy stabilitási jelentések), amennyiben az adatok túlhaladottá váltak új adatok megjelenése miatt. Ennek az indoklását dokumentálni kell, és figyelembe kell venni mellé a tételdokumentáció tárolására vonatkozó követelményeket; pl. folyamatvalidálási adatok esetén, a validáláshoz tartozó nyersadatokat legalább odáig kell tárolni, amíg azokat a tételekhez tartozó feljegyzéseket, amelyek az adott validálási gyakorlat alapján lettek felszabadítva.

A következő szakasz a szükséges dokumentumok közül mutat be példákat. A minőségirányítási rendszernek meg kell határoznia minden, a termékminőség és megbiztonság biztosításához szükséges dokumentumot.

Specifikációk

4.13 Megfelelően jóváhagyott és dátummal ellátott specifikációkat kell készíteni az alapanyagokra, csomagolóanyagokra és késztermékekre.

Alapanyagok és csomagolóanyagok specifikációi

4.14 Az alapanyagok és elsődleges vagy nyomtatott csomagolóanyagok specifikációinak a következőket kell tartalmazniuk, vagy hivatkozniuk kell azokra, ha alkalmazható:

- a) Az anyagok leírása, beleértve:
 - Név és belső kódhivatkozás;
 - Hivatkozás gyógyszerkönyvi monográfiára, ha van;
 - A jóváhagyott szállító, és ha az indokolt, az anyag eredeti gyártója;
 - A nyomtatott csomagolóanyag egy mintadarabja;
- b) Útmutatás a mintavételhez és vizsgálatokhoz;
- c) Kvalitatív és kvantitatív követelmények az elfogadási határokkal;
- d) Tárolási körülmények és óvintézkedések;
- e) Az újvizsgálat előtti maximális tárolási időtartam.

Közi- és ömlesztett termékek specifikációi

4.15 A közti- és ömlesztett termék specifikációkat meg kell állapítani a kritikus lépések esetén, illetve akkor, ha ezeket az anyagokat szállítják vagy kiszállítják. Ezeknek a specifikációknak hasonlóknak kell lenniük az alapanyagok vagy késztermékek specifikációihoz, ahogy az megfelelő.

Késztermékek specifikációi

4.16 A késztermékek specifikációinak a következőket kell tartalmazniuk, vagy hivatkozást azokra:

- a) A termék neve és kódhivatkozás, ahol az alkalmazható;
- b) A gyártási előírat;
- c) A gyógyszerforma leírása és a csomagolás részletei;
- d) Útmutatás a mintavételhez és vizsgálatokhoz;
- e) Kvalitatív és kvantitatív követelmények az elfogadási határokkal;
- f) Tárolási körülmények és bármilyen speciális óvintézkedés, ahol az alkalmazható;
- g) Lejárati idő.

Gyártási Előírat és Gyártási Utasítás

Jóváhagyott, írott Gyártási Előiratokat és Gyártási Utasításokat kell készíteni minden egyes gyártandó termék és tétel méret esetén.

4.17 A Gyártási Előíratnak a következőket kell tartalmaznia:

- a) A terméknév, a specifikációjára vonatkozó termék hivatkozási kóddal;

- b) A gyógyszerforma, hatáserősség és tételméret leírása;
- c) A használandó alapanyagok listája a mennyiségükkel együtt; továbbá említést kell tenni azokról az anyagokról, amelyek teljes mértékben elfogyhatnak a gyártás során;
- d) Az elvárt végső kihozatalt az elfogadási határokkal, és releváns gyártásközi kihozatalokkal, ahol az alkalmazható.

4.18 A Gyártási Utasításoknak a következőket kell tartalmazniuk:

- a) A gyártás helyének és a használandó fő berendezések leírása;
- b) A kritikus berendezések előkészítéséhez használandó módszerek vagy hivatkozás rájuk (pl. tisztítás, összerakás, kalibrálás, sterilizálás);
- c) Ellenőrzések azt tekintve, hogy a berendezések és a munkaállomások szabad(ak)-e az előző termékektől, dokumentumoktól vagy azoktól az anyagoktól, amelyek nem szükségesek a jelenlegi folyamathoz, illetve azt, hogy a berendezések tiszták és megfelelőek a használatra;
- d) A gyártási utasítások részletes, lépésenkénti leírása [pl. anyagok leellenőrzése, előkezelések, az anyagok hozzáadásának sorrendje, kritikus folyamatparaméterek (idő, hőmérséklet stb.)];
- e) A gyártásközi ellenőrzések utasításai a határaikkal;
- f) Ahol az szükséges, ott az ömlesztett termék tárolásának követelményei, beleértve a tárolási, címkézési és speciális tárolási feltételeket, ahol az alkalmazható;
- g) A betartandó speciális óvintézkedések.

Csomagolási Utasítás

4.19 Minden termék, csomagméret és típus (kiszerezés) esetén kell lennie jóváhagyott Csomagolási Utasításoknak. Ezeknek tartalmazniuk kell a következőket vagy hivatkozniuk rájuk:

- a) Terméknév; beleértve az ömlesztett termék és késztermék gyártási számát;
- b) Gyógyszerforma leírása és hatáserősség, ahol az alkalmazható;
- c) A csomagméret számokban kifejezve, a végső csomagolásban szereplő termék tömege vagy térfogata;
- d) Minden szükséges csomagolóanyag teljes listája, beleértve a mennyiségeket, méreteket és típusokat, illetve az egyes csomagolóanyagok specifikációira utaló kód- vagy hivatkozási szám;
- e) Ahol az megfelelő, a releváns nyomtatott csomagolóanyag egy példányát vagy másolatát, és egy mintadarabot, amelyen jelölve van, hogy hová kell felvinni a termék gyártási számát és a lejárat idejét;
- f) Ellenőrzések azt tekintve, hogy a berendezések és a munkaállomás szabad(ak)-e az előző termékektől, dokumentumoktól vagy azoktól az anyagoktól, amelyek nem szükségesek a jelenlegi csomagolási folyamathoz (tér felszabadítás), illetve azt, hogy a berendezések tiszták és megfelelőek a használatra;
- g) A betartandó speciális óvintézkedések, beleértve a terület és berendezések körültekintő szemügyre vételét – a térfelszabadítás biztosításának érdekében – a műveletek megkezdése előtt;
- h) A csomagolási művelet leírása, beleértve minden jelentős mellékes műveletet, és berendezést;
- i) A gyártásközi ellenőrzések részletes utasításai az elfogadási határaikkal.

Gyártásellenőrző Lap

4.20 Minden egyes legyártott tétel esetén kell lennie Gyártásellenőrző Lapnak. Ennek a jelenleg érvényes Gyártási Előirat és Gyártási Utasítás releváns részein kell alapulnia, és a következőket kell tartalmaznia:

- a) Terméknév és gyártási szám;
- b) A gyártás kezdetének, a jelentős gyártásközi fázisoknak és a gyártás befejezésének dátuma és időtartama;
- c) A folyamat jelentős lépéseit végrehajtó operátorok neveinek kezdőbetűi, és ahol az megfelelő, annak a személynek a neve, aki ellenőrizte ezeket a műveleteket;
- d) Az egyes bemért alapanyagok mennyisége, gyártási száma és/vagy analitikai mintaszáma (beleértve a hozzáadott visszanyert/újradolgozott anyagok mennyiségét és gyártási számát);
- e) Minden releváns gyártási művelet vagy esemény és jelentősebb használt berendezés;
- f) A gyártásközi vizsgálatok feljegyzései, és az azokat elvégző személy(ek) neveinek kezdőbetűi, illetve a kapott eredmények;
- g) A gyártás különböző fázisai során kapott termékkihozatalok;
- h) Megjegyzések a speciális problémákkal kapcsolatban – részletekkel, a Gyártási Előirattól és Gyártási Utasítástól való minden eltérés jóváhagyásával együtt;
- i) A gyártási műveletekért felelős személy jóváhagyása.

Megjegyzés: Ahol a validált folyamat folyamatosan monitorozva és ellenőrizve van, ott az automatikusan generált jelentéseket lehet korlátozni megfelelőségi összefoglalókra és a kivételes / specifikáción kívüli (*out of specification*, OOS) adatok jelentéseire.

Csomagolásellenőrző Lap

4.21 Minden egyes legyártott tétel esetén kell, hogy legyen Csomagolásellenőrző Lap, melyeknek a Csomagolási Utasítások releváns részein kell alapulniuk.

A csomagolásellenőrző lapoknak a következőket kell tartalmaznia:

- a) A termék neve és gyártási száma;
- b) A csomagolási műveletek dátuma(i) és időtartama;
- c) A folyamat jelentős lépéseit végrehajtó operátorok neveinek kezdőbetűi, és ahol az megfelelő, annak a személynek a neve, aki ellenőrizte ezeket a műveleteket;
- d) A csomagolási utasításokkal való azonosság és megfelelés ellenőrzése, illetve a gyártásközi ellenőrzések eredményei;
- e) Az elvégzett csomagolási műveletek részletei, beleértve a használt berendezéseket és csomagolási sorokat;
- f) Ahol az lehetséges, ott a használt nyomtatott csomagolóanyagok mintái, beleértve a gyártási számot, lejáratát, és egyéb nyomtatásokat;
- g) Megjegyzések a speciális problémákkal vagy rendkívüli eseményekkel kapcsolatban, a Csomagolási Utasítástól való minden eltérés aláírt jóváhagyásaival együtt;
- h) A kiosztott, felhasznált, megsemmisített vagy készletbe visszahelyezett nyomtatott csomagolóanyagok és ömlesztett termékek mennyisége és hivatkozási száma vagy azonosítója, illetve a kapott termék mennyisége, a megfelelő összeegyeztetést lehetővé tételének érdekében. Ahol a csomagolás során robusztus elektronikus ellenőrzéseket alkalmaznak, ott igazolt lehet ezen információ feltüntetésének elhagyása.

- i) A csomagolási műveletekért felelős személy jóváhagyása.

Eljárások és feljegyzések

Bevételezés

4.22 Minden egyes alapanyag (beleértve az ömlesztett-, köztitermékeket vagy késztermékeket is), elsődleges-, másodlagos-, és nyomtatott csomagolóanyag-szállítmány bevételezéséhez kellene írott eljárások és feljegyzések.

4.23 A bevételezések feljegyzéseinek a következőket kell tartalmazniuk:

- a) A szállítójegyen és a konténereken szerepelnie kell az anyag nevének;
- b) Az anyag "házon belüli" neve és/vagy kódja (ha eltér az i. pontban lévőttől);
- c) A bevételezés dátuma;
- d) A beszállító és a gyártó neve;
- e) A gyártó által adott gyártási szám vagy hivatkozási szám;
- f) Az összes bevételezett konténer száma, mennyisége;
- g) A bevételezés után hozzárendelt tételszám;
- h) Minden releváns megjegyzés.

4.24 Kellene írott eljárások az alapanyagok, csomagolóanyagok és egyéb anyagok tárolásáról, ahogy az megfelelő.

Mintavétel

4.25 Kellene írott eljárások a mintavételekről, amelyek tartalmazzák a használandó módszereket és berendezéseket, a mintamennyiségeket, és az anyag összeszennyezésének, illetve a minőségének veszélyeztetésének megelőzésére irányuló óvintézkedéseket.

Vizsgálatok

4.26 Ki kell alakítani írott eljárásokat a gyártás különböző fázisaiban lévő anyagok és termékek vizsgálatára nézve, amelyek tartalmazzák a használandó módszereket és berendezéseket. Az elvégzett vizsgálatokról feljegyzéseket kell készíteni.

Egyéb

4.27 Írott felszabadítási és elutasítási eljárások kellene az egyes anyagokra és termékekre nézve, különösképpen a Meghatalmazott Személyek általi késztermék-forgalmazhatóság bizonylatolására. Minden feljegyzést elérhetővé kell tenni a Meghatalmazott Személy számára. Ki kell alakítani egy rendszert a különleges észrevételek és a kritikus adatok változtatásainak feltüntetésére.

4.28 Minden termék minden tételének meg kell őrizni forgalmazási feljegyzéseit az esetleges visszahívások elősegítése miatt.

4.29 Kellene írott irányelvek, eljárások, protokollok, jelentések és hozzájuk rendelt feljegyzések a végrehajtott tevékenységekről vagy levont következtetésekről – ahol az megfelelő – a következő példák esetén:

- Folyamatok, berendezések és rendszerek kvalifikálása, validálása;
- Berendezés-összeszerelés és kalibráció;
- Technológia átadás;
- Karbantartás, takarítás és fertőtlenítés;
- Személyzeti ügyek, beleértve az aláírást, GMP és gyakorlati dolgok oktatása, beöltözés és higiénia, illetve a képzés hatékonyságának igazolása;
- Környezetmonitoring;
- Kártevőirtás;
- Panaszok;
- Visszahívások;
- Visszavételezések;
- Változáskövetés;
- Deviációk és nem-megfelelőségek kivizsgálása;
- Belső minőségi/GMP megfelelési audit;
- Feljegyzések összefoglalói, ahol az megfelelő (pl. Termékminőségi Felülvizsgálatok);
- Beszállítói auditok.

4.30 A jelentős gyártási és vizsgálati berendezésekhez egyértelmű műveleti eljárásoknak kell elérhetőnek lenniük.

4.31 Gépnaplókat (*logbook*) kell tartani a jelentős vagy kritikus analitikai vizsgálati-, gyártó berendezésekhez, és azokhoz a területekhez ahol a termékkel munkát végeznek. A terület, berendezés/módszer, kalibrálások, karbantartások, tisztítási vagy javítási műveletek kronológiai sorrendjét fel kell bennük jegyezni, beleértve a dátumokat, és az egyes műveleteket végző személyek azonosítását.

4.32 A Minőségügyi Rendszeren belüli dokumentumok esetén leltárat kell fenntartani.