# VYR-32 verze 3 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

# KAPITOLA 4 – DOKUMENTACE

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Chapter 4, Documentation, ve znění platném k 30.6.2011.

**Obsah**

Zásady
Požadovaná dokumentace SVP
Tvorba a řízení dokumentů
Správná dokumentační praxe
Uchovávání dokumentů
Specifikace
Výrobní předpisy a instrukce pro výrobu
Postupy a záznamy

**Zásady**

Dobrá dokumentace představuje nezbytnou součást systému řízení jakosti a je klíčem k zajištění shody s požadavky SVP. Různé typy používaných dokumentů a médií mají být plně definovány v systému řízení jakosti výrobce. Dokumentace může existovat v rozmanitých formách, včetně papírové formy, elektronických nebo fotografických médií. Hlavním cílem používaného systému dokumentace musí být stanovit, řídit, monitorovat a zaznamenávat všechny činnosti, které přímo nebo nepřímo ovlivňují všechny aspekty jakosti léčivých přípravků. Systém řízení jakosti má, kromě zajištění dostatečných záznamů různých procesů a vyhodnocování všech pozorování, zahrnovat systém proškolení, který usnadní porozumění požadavkům, tak aby mohlo být prokázáno průběžné dodržování těchto požadavků.

Existují dva základní typy dokumentace používané k řízení a zaznamenávání shody s SVP: instrukce (předpisy, požadavky) a záznamy/zprávy. S ohledem na typ dokumentu má být zavedena vhodná správná dokumentační praxe.

Mají být zavedeny vhodné kontroly k zajištění správnosti, integrity, dostupnosti a čitelnosti dokumentů. Instrukce nemají obsahovat chyby a mají být dostupné v písemné formě. Termín „písemný“ znamená zaznamenaný nebo uložený na médiu, ze kterého mohou být data poskytnuta ve formě, která je pro člověka čitelná.

**Požadované dokumenty SVP (podle typu):**

**Základní dokument o místě výroby (Site Master file):** Dokument popisující činnosti výrobce v oblasti správné výrobní praxe.

***Instrukce (předpisy, požadavky) (Instructions (directions, or requirements) type):***

**Specifikace (Specifications):** Podrobně popisují podmínky, jež musí splňovat produkty, výchozí látky, obalové materiály nebo materiály získávané během výroby. Slouží jako podklad pro posouzení jejich jakosti.

**Výrobní předpisy, instrukce pro výrobu, balení a zkoušení (Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and testing Instructions):** Uvádějí podrobnosti o všech používaných výchozích materiálech, zařízeních a počítačových systémech (jsou-li nějaké) a specifikují všechny instrukce pro výrobu, balení, vzorkování a zkoušení. Mají zahrnovat všechny prováděné mezioperační kontroly a používané procesní analytické techniky spolu s kritérii přijatelnosti.

**Postupy (Procedures):** (Jinak známé jako standardní operační postupy nebo SOP) uvádějí návody k provádění určitých činností.

**Protokoly (Protocols):** Uvádějí instrukce k provádění a zaznamenávání určitých jednotlivých operací.

**Technické smlouvy (Technical Agreements):** Jsou schváleny objednatelem a příjemcem smlouvy pro smluvní činnosti.

***Záznamy/zprávy (Record/Report type)***

**Záznamy (Records):** Poskytují důkaz o jednotlivých provedených činnostech, demonstrují, že tyto činnosti byly provedeny v souladu s instrukcemi, např. činnosti, události, šetření, a v případě vyrobených šarží dokumentují historii každé šarže produktu včetně její distribuce. Záznamy zahrnují i primární data, která jsou využívána k tvorbě dalších záznamů. Pro elektronické záznamy mají mít regulované subjekty stanoveno, která data mají být používána jako primární data. Minimálně všechny údaje, které jsou rozhodující pro kvalitu, mají být definovány jako primární.

**Analytické certifikáty (Certificates of Analysis):** Poskytují souhrn výsledků zkoušek vzorků produktů nebo materiálů[1] spolu s hodnocením shody se stanovenou specifikací.

**Zprávy (Reports):** Dokumentují provádění jednotlivých úkolů, projektů nebo šetření společně s výsledky, závěry a doporučeními.

**Tvorba a řízení dokumentů**

4.1 Všechny typy dokumentů mají být definovány a dodržovány. Požadavky se vztahují stejnou měrou na všechny typy dokumentačních médií. Komplexní systémy mají být srozumitelné, dobře zdokumentované, validované a mají být prováděny přiměřené kontroly. Mnoho dokumentů (instrukce a/nebo záznamy) může existovat ve smíšené formě, tj. některé části v elektronické a jiné v papírové podobě. Vzájemné vazby a opatření pro řízení originálů, řízených kopií, zpracování dat a záznamů je potřeba stanovit jak pro smíšený tak pro homogenní systém. Mají být zavedeny vhodné kontroly elektronických dokumentů, jako jsou šablony, formuláře a originální dokumenty. Mají být prováděny vhodné kontroly pro zajištění integrity dat po dobu uchovávání.

4.2 Dokumenty mají být dobře navrženy, připraveny, kontrolovány a s pečlivostí distribuovány. Dokumenty mají odpovídat příslušným částem složky specifikace přípravku nebo výrobní a registrační dokumentaci. Kopírování pracovních dokumentů z originálních dokumentů nemá vést k chybám vznikajícím v průběhu kopírování.

4.3 Dokumenty obsahující instrukce mají být schváleny, podepsány a datovány příslušnými oprávněnými pracovníky. Dokumenty mají mít jednoznačný obsah a mají být jednoznačně identifikovatelné. Má být určeno datum platnosti.

4.4 Dokumenty obsahující instrukce mají být přehledně uspořádány a mají být snadno kontrolovatelné. Styl a jazyk dokumentů mají odpovídat jejich zamýšlenému použití. Standardní operační postupy, pracovní instrukce a metodiky mají být napsány jednoznačným způsobem s důrazem na závaznost.

4.5 Dokumenty v systému řízení jakosti mají být pravidelně revidovány a aktualizovány.

4.6 Dokumenty nemají být psány pouze rukou; avšak tam, kde se do nich mají zaznamenávat údaje, musí být pro ně vymezen dostatečný prostor.

**Správná dokumentační praxe**

4.7 Rukou psané záznamy mají být psány zřetelně, čitelně a nesmazatelným způsobem.

4.8 Záznamy se mají vyplňovat vždy ihned po provedení příslušné činnosti a takovým způsobem, aby se dodatečně daly vysledovat všechny činnosti, které jsou při výrobě léčivých přípravků důležité.

4.9 Provede-li se změna záznamu v dokumentu, musí být oprava doplněna datem a podpisem; oprava se má provést tak, aby původní údaj zůstal čitelný. Kde je to vhodné, má se zaznamenat důvod opravy.

[1] Alternativně může být certifikace založena (částečně nebo úplně) na posouzení dat získaných v reálném čase (real-time data) (souhrny a výpisy výjimek) z procesní analytické technologie (PAT), parametrů nebo metrik podle schválené registrační dokumentace.

**Uchovávání dokumentů**

4.10 Má být jasně definováno, jaký záznam se vztahuje ke každé výrobní činnosti a kde je tento dokument umístěn. Musí být zavedeny kontroly k zajištění integrity záznamu v průběhu doby uchovávání. Je-li to vhodné, musí být tyto kontroly validovány.

4.11 Specifické požadavky se vztahují na dokumentaci šarže, která musí být uchovávána jeden rok po uplynutí doby použitelnosti šarže, ke které se vztahuje, nebo alespoň pět let po propuštění šarže kvalifikovanou osobou, podle toho, co je delší období. V případě hodnocených léčivých přípravků musí být dokumentace šarže uchovávána alespoň pět let po ukončení nebo formálním zastavení klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita. Legislativa může definovat další požadavky na uchovávání dokumentů vztahujících se ke specifickým typům produktů (např. přípravky moderní terapie) a specifikovat, že na určité dokumenty se vztahují delší doby uchovávání.

4.12 Doba uchovávání dalších typů dokumentů bude záviset na činnosti, kterou tato dokumentace dokládá. Kritická dokumentace včetně primárních dat (např. vztahující se k validaci nebo stabilitě), která dokládá informace v registrační dokumentaci, má být uchovávána po dobu platnosti registrace. Může být považováno za přijatelné skartovat určitou dokumentaci (např. primární data dokládající validační nebo stabilitní zprávy), pokud jsou tato data nahrazena úplným souborem nových dat. Zdůvodnění takového postupu má být dokumentováno a má brát v úvahu požadavky na uchovávání dokumentace šarže; např. v případě dat procesní validace mají být průvodní prvotní data uchovávána alespoň tak dlouho, jako data všech šarží, které byly propuštěny na základě této validace.

Následující oddíl udává některé příklady požadovaných dokumentů. Systém řízení jakosti má popisovat všechny dokumenty, které jsou vyžadovány pro zajištění jakosti produktu a bezpečnosti pacientů.

**Specifikace**

4.13 Pro výchozí látky, obalové materiály a pro konečné produkty mají existovat specifikace, jejichž platnost je náležitě schválena a které jsou datovány.

***Specifikace pro výchozí látky a obaly***

4.14 Specifikace pro výchozí látky, primární obaly a pro potištěné obaly mají obsahovat následující údaje (platí vždy údaje podle druhu materiálu):

a) popis materiálu, včetně:
   - názvu materiálu, interního referenčního označení,
   - odkazu na lékopis, pokud jde o lékopisnou látku,
   - jména schváleného dodavatele a dle možnosti i výrobce materiálu,
   - vzorku u potištěných obalových materiálů,
b) předepsaný postup vzorkování a zkoušení,
c) kvalitativní a kvantitativní požadavky včetně jejich limitů,
d) podmínky skladování a případná další opatření pro skladování,
e) nejdelší doba skladování před opakovaným přezkoušením.

***Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty***

4.15 Specifikace pro meziprodukty a nerozplněné produkty mají být vytvořeny v případě kritických kroků nebo v případě, že jsou tato materiály nakupovány nebo odesílány. Specifikace mají být obdobné specifikacím pro výchozí látky nebo, je-li to vhodnější, specifikacím pro konečný produkt.

***Specifikace pro konečný produkt***

4.16 Specifikace pro konečný produkt mají obsahovat nebo odkazovat na tyto údaje:

a) předepsaný název produktu, případně referenční označení,
b) složení produktu,

c) popis lékové formy a podrobné údaje o obalu,
d) předepsaný způsob vzorkování a zkoušení,
e) kvalitativní a kvantitativní požadavky včetně jejich limitů,
f) podmínky skladování a případná další opatření pro skladování,
g) doba použitelnosti produktu.

**Výrobní předpisy a instrukce pro výrobu**

Pro každý produkt a pro každou velikost šarže má existovat schválený písemný výrobní předpis a instrukce pro výrobu.

4.17 Výrobní předpis má obsahovat:

a) název produktu a referenční označení, které má vazbu na příslušnou specifikaci produktu,
b) popis lékové formy, obsah léčivé látky a velikost šarže,
c) seznam všech výchozích látek s názvem a referenčním označením, s uvedením látek, které se během výroby z produktu odstraní; jejich množství,
d) konečný výtěžek, včetně jeho limitů, případně tam, kde je to vhodné i údaje o výtěžcích meziproduktů v jednotlivých výrobních stupních.

4.18 Instrukce pro výrobu mají obsahovat:

a) údaj o pracovišti a základních výrobních zařízení, ve kterých bude výroba probíhat,
b) postupy přípravy (nebo odkazy na ně) základních výrobních zařízení (čištění, montáž, kalibrace a sterilizace),
c) kontroly, že zařízení a pracovní stanice byly vyčištěny od předchozích produktů a že byly odstraněny dokumenty nebo materiály, které nejsou vyžadovány pro plánovanou výrobu, a že zařízení je čisté a vhodné pro použití,
d) podrobné postupy výrobních činností [např. příprava a kontrola výchozích látek, pořadí, v jakém se mají přidávat do výrobního zařízení, kritické výrobní parametry (čas, teplota atd.)],
e) instrukce pro průběžné výrobní kontroly, včetně limitů jejich výsledků,
f) tam, kde je to vyžadováno, požadavky pro skladování nerozplněného produktu, včetně obalu, způsobu označení a dle potřeby i zvláštní podmínky skladování,
g) zvláštní opatření.

***Instrukce pro balení***

4.19 Pro každý produkt a každou jeho velikost a druh balení mají existovat schválené instrukce pro balení. Tyto instrukce mají obsahovat následující údaje nebo odkaz, kde je lze nalézt:

a) název produktu, včetně čísla šarže nerozplněného produktu a hotového produktu,
b) popis lékové formy a kde je to potřebné, obsah účinné látky,
c) velikost balení, vyjádřená počtem kusů, hmotností nebo objemem produktu v jednotlivém konečném balení,
d) úplný seznam všech požadovaných obalových materiálů, včetně jejich množství, velikostí a druhů, s uvedením referenčního označení vztahujícího se ke specifikaci každého obalového materiálu
e) kde je to vhodné, vzorek nebo reprodukce odpovídajícího potištěného obalového materiálu a vzory s vyznačením místa, kde má být vyznačeno číslo šarže a doba použitelnosti produktu,
f) kontroly, že zařízení a pracovní místo jsou vyčistěné od předchozích přípravků, dokumentů nebo materiálů, které nejsou požadovány pro plánované balicí operace (čistota linky) a že zařízení je čisté a vhodné pro použití,
g) zvláštní opatření, jež mají být dodržena, včetně pečlivého prověření prostoru a zařízení, aby bylo ověřena čistota balicí linky před začátkem balicí operace,
h) popis postupu balení, včetně důležitých pomocných činností a použitého zařízení,
i) podrobnosti průběžných výrobních kontrol s instrukcemi pro odběr vzorků včetně schválených limitů.

**Záznamy o výrobě šarže**

4.20 Pro každou vyrobenou šarži má být vypracován záznam o její výrobě. Záznam má vycházet z příslušných částí aktuálně platného výrobního předpisu a instrukce pro výrobu a má obsahovat následující informace:

a) název a číslo šarže produktu,
b) data a časy zahájení výroby, každého významnějšího stupně zpracování a dokončení výroby,
c) identifikaci (iniciály) pracovníků provádějících jednotlivé významné kroky během zpracování a, je-li to vhodné, jména pracovníků, kteří příslušné činnosti kontrolovali,
d) čísla šarží a/nebo čísla analytických protokolů a množství skutečně navážených výchozích látek, (včetně čísla šarže a množství jakéhokoliv regenerovaného nebo přepracovaného materiálu, jež byl do zpracované šarže přidán)
e) výčet důležitých výrobních operací a použitých výrobních zařízení,
f) záznam o provedených průběžných výrobních kontrolách s podpisy pracovníků, kteří kontroly prováděli, a výsledky kontrol,
g) výtěžky produktů v jednotlivých významnějších stupních zpracování,
h) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách od výrobních předpisů a instrukcí pro výrobu, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil
i) schválení osobou odpovědnou za výrobu.

Poznámka: Pokud je validovaný proces kontinuálně monitorován a řízen, pak mohou být automaticky generované zprávy omezeny na souhrn shody a zprávy o odchylkách/výsledcích mimo specifikaci.

**Záznamy o balení šarže**

4.21 Pro každou vyráběnou šarži nebo její část má být vypracován záznam o jejím balení. Záznam vychází z instrukce pro balení.

Záznamy mají obsahovat alespoň následující informace:

a) název a číslo šarže produktu,
b) datum a čas jednotlivých balicích operací,
c) identifikace (iniciály) pracovníků provádějících jednotlivé významné kroky během balení a, je-li vhodné, jména pracovníků, kteří příslušné činnosti kontrolovali,
d) záznam o ověření totožnosti a o souladu s instrukcí pro balení, výsledky průběžných výrobních kontrol,
e) podrobnosti o prováděných postupech balení, s uvedením použitých typů výrobních zařízení, včetně balicích linek;
f) pokud je to možné, vzorky potištěných obalů s označením čísla šarže, doby použitelnosti a dalších dotiskovaných údajů,
g) poznámky o případných neobvyklých problémech a odchylkách včetně podrobností, doplněné písemným vyjádřením odpovědného pracovníka, který odchylku schválil.
h) množství, referenční označení nebo identifikační označení potištěných obalových materiálů a produktů vydaných k balení, použitých, zničených nebo vrácených do skladu a množství získaného produktu pro provedení odpovídající výtěžkové bilance. Pokud je při balení používána elektronická kontrola, pak tato informace nemusí být obsažena v záznamu o balení, pokud je to zdůvodněno.
i) schválení osobou odpovědnou za balení.

**Postupy a záznamy**

**Přejímka**

4.22 Mají existovat písemné postupy pro příjem a záznamy o příjmu každé dodávky výchozích látek (včetně nerozplněného produktu, meziproduktu nebo hotových výrobků), primárního, sekundárního a potištěného obalového materiálu.

4.23 Záznamy o příjmu mají obsahovat:
a) název materiálu uvedený na dodacím listu a na obalu s materiálem,

b) vnitropodnikové označení materiálu, jeho referenční označení nebo obojí, liší-li se od názvu uvedeného v bodu a)
c) datum příjmu,
d) jméno dodavatele a dle možnosti i výrobce,
e) číslo šarže nebo referenční číslo výrobce,
f) celkové množství přijímaných materiálů a počet jednotlivých obalů,
g) číslo přidělené materiálu při příjmu,
h) další údaje.

4.24 Mají existovat postupy pro vnitropodnikové označování, karanténu a skladování výchozích látek, obalových a jiných materiálů, u kterých je to potřebné.

**Vzorkování**

4.25 Mají existovat závazné písemné postupy, které určují metody a používané pomůcky, množství odebraných vzorků a nutná opatření pro omezení rizika kontaminace nebo poškození kvality vzorkovaného materiálu.

**Zkoušení**

4.26 Mají existovat písemné postupy pro zkoušení výchozích látek, obalových materiálů a produktů v různých stupních výroby, upravující postupy, přístroje a zařízení, jichž se má při zkoušení používat. O provedených zkouškách mají být vedeny záznamy.

**Ostatní**

4.27 Mají existovat písemné postupy pro propouštění nebo zamítání výchozích látek, obalových materiálů a produktů a zvláště pro propouštění konečných produktů kvalifikovanou osobou (osobami). Kvalifikovaná osoba má mít přístup ke všem záznamům. Má existovat systém, který označuje mimořádná pozorování a jakékoli změny kritických dat.

4.28 Mají být vedeny záznamy o distribuci každé šarže konečných produktů, aby bylo v případě nutnosti umožněno stahování produktu z terénu.

4.29 Pro následující příklady činností mají existovat písemné politiky, postupy, protokoly, záznamy a pomocné záznamy:

- validace a kvalifikace procesů, zařízení a systémů,
- montáž a sestavování výrobních zařízení a jejich kalibrace,
- transfer technologie,
- údržba, čištění a sanitace,
- personální záležitosti včetně seznamu podpisů, školení SVP a technických záležitostí, oblékání a hygienické chování a ověřování účinnosti školení,
- kontrola pracovního prostředí,
- opatření proti hmyzu a drobným živočichům,
- vyřizování stížností
- reklamace,
- stahování produktů z oběhu,
- zacházení s produkty vrácenými zákazníkem,
- kontrola změn,
- šetření odchylek a neshod,
- vnitřní inspekce shody s interními předpisy jakosti/SVP,
- kde je vhodné, souhrny záznamů (např. hodnocení produktu),
- audity dodavatelů.

4.30 Mají existovat jasné a srozumitelné návody k použití a obsluze pro všechna základní výrobní zařízení a přístroje.

4.31 Pro hlavní nebo kritické analytické přístroje, výrobní zařízení a výrobní prostory mají být vedeny deníky. Do nich se chronologicky zaznamenává použití prostor, zařízení/metody, kalibrace, údržby, čištění nebo opravy, včetně dat a identifikace osob, které tyto činnosti prováděly.

4.32 Má být udržován seznam dokumentů náležících do systému řízení jakosti