

Hoofdstuk 4: Documentatie

Beginnel

Goede documentatie vormt een essentieel onderdeel van het kwaliteitsborgingssysteem en is de sleutel tot het werken in overeenstemming met de GMP-vereisten. De verschillende soorten documenten en media die worden gebruikt, dienen volledig te worden omschreven in het kwaliteitsbeheersysteem van de fabrikant. De documentatie kan in diverse vormen bestaan, inclusief papieren documentatie, elektronische of fotografische gegevens. Het hoofddoel van het gebruikte documentatiesysteem is het vaststellen, controleren, bewaken en registreren van alle activiteiten die direct of indirect een invloed hebben op alle aspecten van de kwaliteit van geneesmiddelen. Het kwaliteitsbeheersysteem dient voldoende gedetailleerde instructies te bevatten zodat GMP vereisten duidelijk zijn voor iedereen en daarnaast maatregelen voorzien om processen voldoende te registreren en observaties te evalueren, zodanig dat een voortdurende toepassing van de GMP vereisten kan aangetoond worden.

Er zijn twee primaire soorten documenten die worden gebruikt voor het beheer en registratie van GMP naleving: instructies (aanwijzingen, vereisten) en verslagen/rapporten. Geschikte goede documentatiepraktijken dienen te worden toegepast met betrekking tot het soort document.

Er dienen geschikte controles te worden uitgevoerd ter waarborging van de nauwkeurigheid, integriteit, beschikbaarheid en leesbaarheid van documenten. Instructiedocumenten dienen vrij te zijn van fouten en beschikbaar te zijn in schriftelijke vorm. De term „schriftelijk” betekent geprotocolleerd of gedocumenteerd op informatiedragers vanwaar gegevens kunnen worden omgezet naar een voor de mens leesbare vorm.

Vereiste GMP Documentatie (per soort):

Site Master File: Een document met een beschrijving van de activiteiten van de fabrikant met betrekking tot de goede manieren van produceren.

Instructies (aanwijzingen of vereisten):

Specificaties beschrijven in detail de vereisten waaraan de bij de fabricage gebruikte of verkregen producten of materialen dienen te voldoen. Zij dienen als basis voor de kwaliteitsbeoordeling.

Fabricatie formule en productieproces-, verpakking- en beproevingsinstructies:

vermelden de bijzonderheden van alle grondstoffen, apparatuur en geautomatiseerde systemen (indien van toepassing) die worden gebruikt en specificeren alle instructies inzake fabricatie, verpakking, bemonstering en beproeving. In-proces controles (IPC) en proces analytische technologieën (PAT) die worden toegepast, dienen waar relevant, samen met de acceptatiecriteria te worden gespecificeerd.

Procedures: (ook wel standard operating procedures of SOPs genoemd) geven aanwijzingen voor het uitvoeren van bepaalde handelingen.

Protocollen: geven instructies voor het uitvoeren en registreren van bepaalde handelingen.

Technische overeenkomsten: worden overeengekomen tussen de contract gever en de contract nemer over uitbestede activiteiten.

Verslag/rapport:

Verslagen : verschaffen het bewijs van de verschillende acties die zijn ondernomen om de naleving van instructies aan te tonen, bijv. activiteiten, gebeurtenissen, onderzoeken en in het geval van gefabriceerde partijen, een historiek van elke partij, met inbegrip van de distributie ervan. Verslagen bevatten de onbewerkte gegevens die worden gebruikt voor aanmaak van andere verslagen. Voor elektronische verslagen dienen gereguleerde gebruikers te definiëren welke gegevens dienen te worden gebruikt als ruwe data. Tenminste dienen alle gegevens waarop kwaliteitsbeslissingen zijn gebaseerd, te worden gedefinieerd als onbewerkte gegevens of ruwe data.

Analysecertificaten: geven een samenvatting van de resultaten van beproevingen op monsters van producten of materialen¹ in combinatie met een evaluatie van de overeenstemming met vastgestelde specificaties.

Rapporten: Documenteren de uitvoering van bepaalde oefeningen, projecten of onderzoeken, alsook de resultaten, conclusies en aanbevelingen.

Opmaak en Controle van Documentatie

4.1 Alle soorten documenten dienen te worden gedefinieerd en nageleefd. De voorschriften gelden in gelijke mate voor alle informatiedragers. Complexe systemen dienen te worden begrepen, gevalideerd en goed te worden gedocumenteerd, en er dient te worden voorzien in adequate controles. Vele documenten (instructies en/of verslagen) kunnen bestaan in hybride vorm, d.w.z. sommige delen in elektronische en andere in papieren vorm. Verbanden en controlemaatregelen voor stamdocumenten, officiële kopieën, gegevensverwerking en verslagen dienen te worden bepaald voor zowel hybride als homogene systemen. Er dienen doelmatige controles te worden uitgevoerd voor elektronische documenten zoals sjablonen, formulieren en stamdocumenten. Er dienen doelmatige controles te zijn om de integriteit van documenten gedurende de bewaarperiode te waarborgen.

4.2 Documenten dienen met zorg te worden ontworpen, opgesteld, herzien en verspreid. Ze dienen in overeenstemming te zijn met de desbetreffende onderdelen van de specificaties van het product, fabricagevergunning en de vergunning voor het in de handel brengen (VHB), voor zover van toepassing. Het opmaken van werkdocumenten op basis van stamdocumenten mag geen aanleiding geven om fouten te introduceren bij het reproductieproces .

¹ Bij wijze van alternatief mag de certificering, volledig of gedeeltelijk, worden gebaseerd op de beoordeling van real-time gegevens (samenvattingen en rapporten) van aan partijen gerelateerde process analytical technology (PAT), parameters of maatstaven als bedoeld in het goedgekeurde dossier van de vergunning voor het in de handel brengen.

4.3 Documenten met instructies dienen te worden goedgekeurd, ondertekend en gedateerd door geschikte, daartoe gemachtigde personen. De inhoud van documenten dient ondubbelzinnig en op unieke wijze te identificeren zijn. De datum van toepassing dient te zijn gedefinieerd.

4.4 Documenten met instructies dienen op ordentelijke wijze te worden opgesteld en gemakkelijk te controleren zijn. De stijl en de taal van de documenten dienen te passen bij het bedoelde gebruik. Standard Operating Procedures, werkinstructies en methodes moeten in een gebiedende stijl worden opgesteld.

4.5 Documenten van het kwaliteitsbeheersysteem dienen regelmatig te worden herzien en bijgewerkt.

4.6 Documenten dienen niet met de hand te zijn geschreven; echter, waar er op documenten gegevens dienen te worden ingevuld, dient er daarvoor voldoende ruimte voorzien te zijn.

Goede Documentatie Praktijken

4.7 Handgeschreven vermeldingen dienen te worden gedaan op duidelijke, leesbare en onuitwisbare wijze.

4.8 Verslagen/protocollen dienen te worden opgesteld of aangevuld bij elke te verrichten handeling en wel zodanig dat alle belangrijke activiteiten met betrekking tot de fabricage van geneesmiddelen traceerbaar zijn.

4.9 Elke wijziging in een aantekening op een document dient te worden ondertekend en gedateerd; na wijziging dient de originele informatie nog leesbaar te zijn. Waar van toepassing, dient de reden voor de wijziging te worden vastgelegd.

Bewaring van documenten

4.10 Er dient duidelijk te worden omschreven welke aantekening betrekking heeft op welke productieactiviteit en waar deze aantekening zich bevindt. Er dienen betrouwbare controles te zijn om de integriteit van een aantekening te waarborgen gedurende de bewaarperiode en dienen te worden gevalideerd, waar van toepassing.

4.11 Er gelden specifieke vereisten voor de bij de partij horende documenten, die dienen te worden bewaard gedurende één jaar na de vervaldag van de partij waarop ze betrekking hebben of gedurende ten minste vijf jaar na de certificering van de partij door de bevoegde persoon, afhankelijk van welke periode het langst is. Voor geneesmiddelen voor onderzoek dienen de bij de partij horende documenten te worden bewaard gedurende ten minste vijf jaar na de voltooiing of formele stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de partij werd gebruikt. Er kunnen andere voorschriften betreffende het bewaren van documenten zijn opgenomen in wetgeving met betrekking tot specifieke types van producten (bijv. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMPs)) die langere bewaarperioden voorschrijven voor bepaalde documenten.

4.12 Voor andere soorten documenten zal de bewaarperiode afhangen van de bedrijfsactiviteit waarvoor de documentatie dient. Kritische documentatie, met inbegrip van ruwe data (bijv. met betrekking tot validatie of stabiliteit), ter ondersteuning van gegevens

in de vergunning voor het in de handel brengen, dienen te worden bewaard zolang de vergunning geldig is. Het kan aanvaardbaar worden geacht om bepaalde documentatie te verwijderen (bijv. ruwe data ter ondersteuning van validatie- of stabiliteitsrapporten) wanneer de gegevens zijn vervangen door een volledige reeks nieuwe gegevens. De rechtvaardiging hiervan dient te worden gedocumenteerd en dient rekening te houden met de voorschriften betreffende het bewaren van bij de partij horende documenten; bijvoorbeeld, in het geval van gegevens inzake procesvalidatie dienen de ruwe data minstens even lang te worden bewaard als de documenten voor alle partijen die in de handel zijn gebracht op basis van die validatieoefening.

Het volgende hoofdstuk geeft enkele voorbeelden van vereiste documenten. Het kwaliteitsbeheersysteem dient een beschrijving te geven van alle documenten die nodig zijn om de kwaliteit en de veiligheid van de patiënten te waarborgen.

Specificaties

4.13 Er dienen naar behoren geautoriseerde en gedateerde specificaties voor grondstoffen en verpakkingsmaterialen, alsook voor eindproducten te zijn.

Specificaties voor grondstoffen en verpakkingsmaterialen

4.14 Specificaties voor grondstoffen en primaire of bedrukte verpakkingsmaterialen dienen, waar van toepassing, het volgende te omvatten of te verwijzen naar:

- a) een beschrijving van de materialen, waaronder inbegrepen:
 - de vastgestelde benaming en interne verwijzingscode;
 - een eventuele verwijzing naar een farmacopeemonografie;
 - de goedgekeurde leveranciers en, indien mogelijk, de oorspronkelijke fabrikant van het materiaal;
 - een monster van bedrukte materialen;
- b) voorschriften voor monsterneming en beproeving;
- c) kwalitatieve en kwantitatieve vereisten met acceptatielimiten;
- d) de opslagomstandigheden en voorzorgsmaatregelen;
- e) De maximale opslagperiode vóór heronderzoek.

Specificaties voor tussen- en bulkproducten

4.15 Er dienen specificaties beschikbaar te zijn voor kritische stappen voor tussen- en bulkproducten of wanneer deze producten worden aangekocht of verzonden. De specificaties dienen voor zover van toepassing, vergelijkbaar te zijn met de specificaties voor grondstoffen of eindproducten.

Specificaties voor eindproducten

4.16 Specificaties voor eindproducten dienen te omvatten of te verwijzen naar:

- a) de vastgelegde naam van het product en waar van toepassing een codeverwijzing;
- b) de samenstelling;
- c) een beschrijving van de farmaceutische vorm en details van de verpakking;
- d) voorschriften voor bemonstering en beproeving;

- e) kwalitatieve en kwantitatieve vereisten met acceptatielimiten;
- f) waar van toepassing, de opslagomstandigheden en bijzondere voorzorgsmaatregelen;
- g) de houdbaarheidstermijn.

Fabricatie- Formule en Bereidingsvoorschriften

Voor elk te vervaardigen product en elke partijgrootte dienen er goedgekeurde, schriftelijke fabricatieformules en bereidingsvoorschriften te bestaan.

4.17 De fabricatieformule dient te omvatten:

- a) de benaming van het product, met een verwijzing naar de overeenstemmende specificaties;
- b) een beschrijving van de farmaceutische vorm, sterkte van het product en de grootte van de partij;
- c) een lijst van alle te gebruiken grondstoffen met vermelding van de hoeveelheid ervan; vermelding dient eveneens te worden gemaakt van alle stoffen die tijdens de fabricage eventueel kunnen verdwijnen;
- d) een opgave betreffende de te verwachten uiteindelijke opbrengst met de acceptatielimiten en, waar van toepassing, van relevante tussenopbrengsten.

4.18 De bereidingsvoorschriften dienen omvatten:

- a) een opgave van de bereidingslocatie en de belangrijkste te gebruiken apparatuur;
- b) de bij het gereedmaken van kritische apparatuur te volgen methoden of een verwijzing ernaar (bijv. schoonmaken, monteren, kalibreren, steriliseren);
- c) controles om na te gaan of de apparatuur en werkruimte vrij zijn van eerder gefabriceerde producten, documenten of materialen die niet nodig zijn voor het geplande proces, en dat de apparatuur schoon en geschikt is voor het gebruik;
- d) gedetailleerde stapsgewijze bereidingsvoorschriften [bijv. controles van materialen, voorbehandelingen, volgorde voor het toevoegen van materialen, kritische procesparameters (tijd, temperatuur enz.)];
- e) de voorschriften voor in-proces controles met bijbehorende limiten;
- f) waar nodig, de vereisten voor de opslag van producten in bulk, waarbij inbegrepen de container, etikettering en waar van toepassing bijzondere opslagvoorwaarden;
- g) eventueel in acht te nemen bijzondere voorzorgsmaatregelen.

Verpakkingsinstructies

4.19 Er dienen goedgekeurde verpakkingsvoorschriften te bestaan voor ieder product, verpakkingsgrootte en soort. Deze dienen het volgende te omvatten, of refereren ernaar:

- a) de benaming van het product, met inbegrip van het partijnummer van bulk- en eindproduct;
- b) een beschrijving van de farmaceutische vorm en de sterkte, waar dit van toepassing is;

- c) de verpakkingsgrootte uitgedrukt in aantal, gewicht of volume van het product in de uiteindelijke container;
- d) een volledige lijst van alle vereiste verpakkingsmaterialen, waaronder tevens begrepen de hoeveelheden, afmetingen en soorten, met het code- of referentienummer betreffende de specificaties van elk verpakkingsmateriaal;
- e) waar van toepassing, een voorbeeld of kopie van de desbetreffende bedrukte verpakkingsmaterialen en voorbeelden van de plaatsen waar het referentienummer van de partij alsmede de houdbaarheidstermijn van het product dienen te worden aangebracht;
- f) controles om na te gaan of apparatuur en de werkruimte vrij zijn van eerder gefabriceerde producten, alsook van documenten of materialen die niet nodig zijn voor de geplande verpakkingswerkzaamheden (lijnopruiming) en of de apparatuur schoon en geschikt is voor gebruik;
- g) in acht te nemen bijzondere voorzorgsmaatregelen, waarbij inbegrepen een nauwkeurige inspectie van de ruimte en apparatuur ten behoeve van de vrijgave van de lijn vóór de aanvang van de werkzaamheden;
- h) een beschrijving van de verpakkingshandelingen, met inbegrip van alle van belang zijnde nevenhandelingen, en de te gebruiken apparatuur;
- i) Details betreffende in-proces controles met instructies voor bemonstering en acceptatielimieten.

Productieverslag van de partij

4.20 Voor elke bereide partij dient een productieverslag/chargebereidingsprotocol te worden bijgehouden. Het dient te worden gebaseerd op de desbetreffende onderdelen van de vigerende goedgekeurde Fabricatie- Formule en Bereidingsvoorschriften, en dient de volgende informatie te omvatten:

- a) de benaming en het partijnummer van het product;
- b) de data en de aanvangstijden van het begin, van belangrijke intermediaire stappen en van voltooiing van de productie;
- c) identificatie (initialen) van de operator(en) die elke belangrijke stap van het proces heeft (hebben) uitgevoerd en, waar van toepassing, de naam van elke persoon die deze handelingen heeft gecontroleerd;
- d) het partijnummer en/of het analytische controlenummer alsmede de hoeveelheden van elke daadwerkelijk afgewogen grondstof (met inbegrip van het partijnummer en de hoeveelheid van eventueel toegevoegd teruggewonnen of herwerkt materiaal);
- e) elke relevante bereidingshandeling of -gebeurtenis en de belangrijkste gebruikte apparatuur;
- f) een verslag/protocol van de in-proces controles en de initialen van de uitvoerende personen, alsmede de verkregen resultaten;
- g) het productierendement verkregen in verschillende en relevante productiefasen;
- h) aantekeningen over speciale problemen met bijzonderheden, met ondertekende goedkeuring van elke afwijkingen van het basisdocument Fabricatie- Formule en Bereidingsvoorschriften;
- i) goedkeuring door de persoon verantwoordelijk voor de bereidingshandelingen.

Noot: Wanneer een gevalideerd proces continu wordt gemonitord en gecontroleerd, mogen automatisch gegenereerde rapporten worden beperkt tot samenvattingen van overeenstemming en uitzonderings-/„out-of-specification“-rapporten (OOS).

Verpakkingsverslag van de partij

4.21 Voor elke gehele of gedeeltelijk bereide partij, dient een verpakkingsverslag van de partij te worden bijgehouden. Het dient te worden gebaseerd op de relevante onderdelen van de verpakkingsvoorschriften.

Het verpakkingsverslag van de partij dient de volgende informatie te omvatten:

- a) de benaming en het partijnummer van het product;
- b) data en tijden van de verpakkingswerkzaamheden;
- c) identificatie (initialen) van de operator(en) die elke belangrijke stap van het proces heeft (hebben) uitgevoerd en, waar van toepassing, de naam van elke persoon die deze handelingen heeft gecontroleerd;
- d) protocollen/verslagen van de controle op de identiteit en de naleving van de verpakkingsvoorschriften, alsmede de resultaten van de in-proces controles;
- e) bijzonderheden betreffende de uitgevoerde verpakkingswerkzaamheden, met inbegrip van verwijzingen naar de gebruikte apparatuur en verpakkingslijnen;
- f) waar mogelijk, monsters van de gebruikte bedrukte verpakkingsmaterialen, met inbegrip van voorbeelden van de partijcodering, vervaldata en eventuele bijkomende opdrukken;
- g) aantekeningen over eventuele bijzondere problemen of ongewone gebeurtenissen met bijzonderheden, met een ondertekende toestemming voor elke afwijking van de verpakkingsvoorschriften ;
- h) de hoeveelheden en het referentienummer of identificatie van alle bedrukte verpakkingsmaterialen en bulkproducten welke zijn uitgegeven, gebruikt, vernietigd of weer bij de voorraad zijn gevoegd en de hoeveelheden verkregen product, teneinde te zorgen voor een doelmatige reconciliatie. Wanneer er tijdens het verpakken robuuste elektronische controles worden uitgevoerd, kan het gerechtvaardigd zijn deze informatie niet op te nemen;
- i) goedkeuring door de persoon verantwoordelijk voor de verpakkingswerkzaamheden.

Procedures en Verslagen

Ontvangst

4.22 Voor elke levering van elke grondstof (met inbegrip van bulk-, tussen- en eindproducten), alsook van primaire, secundaire en bedrukte verpakkingsmaterialen dienen schriftelijke procedures en verslagen te zijn opgesteld.

4.23 De verslagen voor de ontvangst dienen de volgende gegevens te omvatten:

- a) de naam van het materiaal op de afleverbon en de containers;
- b) de interne naam en/of materiaalcode (indien deze afwijkend is van a));
- c) de ontvangstdatum;

- d) de naam van de leverancier en van de fabrikant;
- e) partij- of referentienummer van de fabrikant;
- f) totale hoeveelheid en aantal ontvangen containers;
- g) het na ontvangst toegekende partijnummer;
- h) elke relevante opmerking.

4.24 Er dienen schriftelijke procedures te zijn voor de interne etikettering, quarantaine en opslag van grondstoffen, verpakkings- en andere materialen, naargelang van het geval.

Bemonsteren

4.25 Er dienen schriftelijke procedures voor bemonstering te zijn, waarin de te gebruiken methoden en apparatuur zijn opgenomen, de te nemen hoeveelheden en de in acht te nemen voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van verontreiniging van het materiaal of achteruitgang van de kwaliteit ervan.

Analyse

4.26 Er dienen schriftelijke procedures te zijn voor het testen van materialen en producten tijdens de verschillende productiestappen, waarin de te gebruiken methoden en apparatuur worden beschreven. De uitgevoerde analyses moeten worden vastgelegd.

Andere

4.27 Er dienen schriftelijk procedures beschikbaar te zijn voor vrijgave en afkeuring van materialen en producten, en in het bijzonder voor de certificering voor verkoop van het eindproduct door de bevoegde persoon. Alle verslagen dienen beschikbaar te zijn voor de bevoegde persoon. Er dient een systeem te zijn om bijzondere waarnemingen en eventuele wijzigingen van kritieke gegevens aan te geven.

4.28 Er dienen verslagen te worden bijgehouden voor de distributie van elke partij van een product, teneinde indien nodig het terugroepen van een partij te vergemakkelijken.

4.29 Er dienen, waar van toepassing, schriftelijk vastgelegde beleidslijnen, procedures, protocollen, rapporten en bijbehorende verslagen van genomen maatregelen of getrokken conclusies te worden opgesteld voor:

- validatie en kwalificatie van processen, apparatuur en systemen;
- montage en kalibratie van de apparatuur;
- overdracht van technologie;
- onderhoud, schoonmaken en hygiënische maatregelen;
- personeelszaken inclusief handtekeninglijsten, opleiding inzake GMP en technische zaken, kleding en hygiëne en controle op de doeltreffendheid bij opleiding.
- omgevingsmonitoring;
- bestrijding van ongedierte;
- klachten;
- terugroepingen;
- terugzendingen;

- controle op wijzigingen;
- onderzoek naar afwijkingen en non-conformiteiten;
- interne kwaliteits-/conformiteitsaudits inzake GMP;
- samenvattingen van verslagen waar van toepassing (bv. Product Quality Review);
- leveranciersaudits.

4.30 Voor de meest belangrijke fabricage- en onderzoeksapparatuur dienen duidelijke bedieningsvoorschriften te zijn.

4.31 Er dienen logboeken te worden bijgehouden voor belangrijke of kritische analytische onderzoeksapparatuur, fabricageapparatuur en ruimten waar producten worden verwerkt. Zij dienen te worden gebruikt om in chronologische wijze, waar van toepassing, elk gebruik van de ruimten, apparatuur/methode, kalibraties, onderhouds-, schoonmaak- of reparatiewerkzaamheden te vermelden, met inbegrip de data en de identiteit van de personen die deze handelingen hebben uitgevoerd.

4.32 Er dient een inventaris van documenten binnen het kwaliteitsbeheersysteem te worden bijgehouden.