



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV*

Vom 2. Dezember 2014

Die Europäische Kommission hat die Kapitel 3, 5 und 8 in Teil I des Leitfadens für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel- und Prüfpräparate (EG-GMP Leitfaden) geändert und in englischer Sprache auf ihrer Internetseite veröffentlicht. Die neuen Kapitel sind ab dem 1. März 2015 anzuwenden.

Hiermit werden die vom Bundesministerium für Gesundheit in die deutsche Sprache übersetzten neuen Kapitel 3, 5 und 8 des EG-GMP Leitfadens nach § 2 Nummer 3 AMWHV vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. Oktober 2014 (BGBl. I S. 1655) geändert worden ist, bekannt gemacht (Anlage 1 bis 3). Als Anlage 4 wird eine Neufassung des Kapitels 6 als Berichtigung der Anlage 3 der Bekanntmachung vom 12. August (BAnz AT 22.09.2014 B1) bekannt gemacht.

Der Leitfaden und die nach § 2 Nummer 3 AMWHV bekannt gemachten Anhänge sind auch auf der Internetseite des Bundesministeriums für Gesundheit, www.bmg.bund.de, abrufbar.

Bonn, den 2. Dezember 2014

114 - 41031/001

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag
Dr. D. Krüger

* Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523)



Kapitel 3

Räumlichkeiten und Ausrüstung

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Die einzige Änderung betrifft Abschnitt 6 im Rahmen der verbesserten Anleitung zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen unter Einbeziehung von Kapitel 5.

Termin des Inkrafttretens: 1. März 2015

Grundsätze

Räumlichkeiten und Ausrüstungen müssen so angeordnet, geplant, konstruiert, nachgerüstet und instand gehalten sein, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind. Ihre Anordnung und Ausgestaltung müssen darauf ausgerichtet sein, das Risiko von Fehlern auf ein Minimum herabzusetzen und eine gründliche Reinigung und Wartung zu erlauben, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

Räumlichkeiten

Allgemeine Anforderungen

3.1 Die Räumlichkeiten sollten sich in einem Umfeld befinden, das unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimale Risiken für eine Kontamination von Materialien oder Produkten darstellt.

3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instand gehalten werden; Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.

3.3 Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.

3.5 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um den Zutritt Unbefugter zu verhindern. Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.

Produktionsbereiche

3.6 Kreuzkontaminationen sollten durch geeignete Bauweise und geeigneten Betrieb von Produktionsanlagen verhindert werden. Die Maßnahmen, um Kreuzkontaminationen zu verhindern, sollten in Einklang mit den Risiken sein. Zur Bewertung und Kontrolle der Risiken sollten die Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements eingesetzt werden. Abhängig von der Höhe des Risikos kann es notwendig sein, Räume und Ausrüstungen den Herstellungs- und/oder Lagerungsaktivitäten fest zuzuordnen, um das Risiko, das von einigen Arzneimitteln ausgeht, zu kontrollieren.

Fest zugeordnete Einrichtungen sind erforderlich, wenn das Arzneimittel ein Risiko darstellt, weil

- i. das Risiko nicht ausreichend kontrolliert werden kann durch operative und/oder technische Maßnahmen,
- ii. wissenschaftliche Daten von der toxikologischen Bewertung ein kontrollierbares Risiko nicht unterstützen (z. B. allergenes Potential von hoch sensibilisierenden Materialien wie beta-Laktame), oder
- iii. relevante Höchstmengen für Rückstände, wie von der toxikologischen Bewertung abgeleitet, nicht zufrieden stellend durch eine validierte Methode festgelegt werden können.

Weitere Hinweise können in Kapitel 5 und in den Anhängen 2, 3, 4, 5 und 6 gefunden werden.

3.7 Die Räumlichkeiten sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den erforderlichen Reinheitsklassen.

3.8 Ausreichende Arbeits- und Zwischenprodukt-Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung der Materialien ermöglichen, um das Risiko von Verwechslungen unterschiedlicher Arzneimittel oder ihrer Bestandteile zu minimieren, Kreuzkontamination zu vermeiden und um die Gefahr, irgendeinen Produktions- oder Kontrollschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, zu verringern.

3.9 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen und offenen Fugen sein und keine Partikel abgeben und eine leichte und gründliche Reinigung und, wenn nötig, Desinfektion erlauben.

3.10 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so konstruiert und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen. Für Wartungszwecke sollten sie möglichst von außerhalb der Produktionsbereiche zugänglich sein.



3.11 Abflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappe versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie jedoch erforderlich sind, sollten sie flach sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.

3.12 Produktionsbereiche sollten wirkungsvoll belüftet sein, mit Belüftungssystemen (einschließlich Temperatur- und, falls nötig, Luftfeuchtigkeits- und Filterkontrollsystemen), die den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sind.

3.13 Das Abwiegen von Ausgangsstoffen sollte üblicherweise in einem separaten, für diesen Zweck konstruierten Wägeraum durchgeführt werden.

3.14 An Stellen, an denen Staub entstehen kann (z. B. bei der Probenahme, beim Abwiegen, Mischen, Verarbeiten und Abpacken trockener Produkte), sollten besondere Maßnahmen ergriffen werden, um Kreuzkontamination zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern.

3.15 Die Räumlichkeiten, in denen Arzneimittel verpackt werden, sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden.

3.16 Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

3.17 Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, vorausgesetzt, dass sie kein Risiko für die Produktion darstellen.

Lagerbereiche

3.18 Die Lagerräume sollten ausreichend groß sein, um eine ordnungsgemäße Lagerung der verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten zu erlauben: Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte, in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Produkte.

3.19 Die Lagerräume sollten so konstruiert oder nachgerüstet sein, dass gute Lagerungsbedingungen gewährleistet sind. Vor allem sollten sie sauber und trocken sein sowie in einem angemessenen Temperaturbereich gehalten werden. Wenn besondere Lagerungsbedingungen (z. B. hinsichtlich Temperatur, Luftfeuchtigkeit) erforderlich sind, so sollten diese geschaffen, kontrolliert und überwacht werden.

3.20 In den Annahme- und Versandbereichen sollten die Materialien und Produkte vor dem Wetter geschützt sein. Annahmebereiche sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Behälter mit eingehenden Materialien erforderlichenfalls vor der Einlagerung gereinigt werden können.

3.21 Wenn der Quarantänestatus durch Lagerung in abgetrennten Bereichen gewährleistet wird, müssen diese deutlich gekennzeichnet und der Zutritt für Befugte eingeschränkt werden. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System sollte die gleiche Sicherheit bieten.

3.22 Normalerweise sollte die Probenahme von Ausgangsstoffen in einem abgetrennten Bereich erfolgen. Wenn die Probenahme jedoch im Lagerbereich durchgeführt wird, sollte diese in einer Weise erfolgen, die Verunreinigungen oder Kreuzkontamination verhindert.

3.23 Zurückgewiesene, zurückgerufene oder zurückgegebene Materialien oder Produkte sollten in abgesonderten Bereichen gelagert werden.

3.24 Hochaktive Materialien oder Produkte sollten in sicheren und geschützten Bereichen gelagert werden.

3.25 Bedrucktes Verpackungsmaterial wird als kritisch für die Konformität des Arzneimittels angesehen, spezielle Aufmerksamkeit sollte daher auf die sichere und geschützte Lagerung dieser Materialien gerichtet werden.

Qualitätskontrollbereiche

3.26 Normalerweise sollten Kontrolllaboratorien von den Produktionsbereichen abgetrennt sein. Dies gilt insbesondere für Laboratorien zur Kontrolle von biologischen und mikrobiologischen Produkten sowie von Radiopharmaka, die zudem auch voneinander getrennt sein sollten.

3.27 Kontrolllaboratorien sollten so konstruiert sein, dass sie sich für die darin vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen ausreichend groß sein, damit Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden. Für die Aufbewahrung von Proben und Protokollen sollte ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein.

3.28 Separate Räume können notwendig sein, um empfindliche Instrumente vor Erschütterungen, elektrischen Störeinflüssen, Feuchtigkeit usw. zu schützen.

3.29 In Laboratorien, in denen mit besonderen Substanzen wie biologischen oder radioaktiven Proben umgegangen wird, sind spezielle Maßnahmen erforderlich.

Nebenbereiche

3.30 Aufenthalts- und Erfrischungsräume sollten von anderen Bereichen getrennt sein.

3.31 Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollten leicht erreichbar und der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktions- oder Lagerräumen stehen.

3.32 Werkstätten sollten, soweit möglich, von Produktionsbereichen getrennt sein. Wenn Einzelteile und Werkzeuge im Produktionsbereich gelagert werden, sollten sie in dafür vorgesehenen Räumen oder Schränken aufbewahrt werden.



3.33 Räume, in denen Tiere gehalten werden, sollten von den anderen Bereichen gut isoliert sein und über einen separaten Eingang (Tierzugang) und separate Belüftungsanlagen verfügen.

Ausrüstung

3.34 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert, angeordnet und gewartet werden, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.

3.35 Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten die Qualität der Produkte nicht in irgendeiner Weise gefährden.

3.36 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt. Sie sollte nach detaillierten, schriftlichen Verfahren gereinigt und nur sauber und trocken aufbewahrt werden.

3.37 Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung sollte so gewählt und eingesetzt werden, dass sie selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellt.

3.38 Die Ausrüstung sollte so installiert sein, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht.

3.39 Die für die Produktion verwendete Ausrüstung sollte für die Produkte kein Risiko darstellen. Kein mit dem Produkt in Berührung kommendes Ausrüstungsteil darf mit diesem so in Wechselwirkung treten, dass die Produktqualität beeinträchtigt wird und damit ein Risiko entsteht (egal ob reaktiv, additiv oder absorptiv).

3.40 Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen.

3.41 Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Geeignete Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden.

3.42 Fest installierte Rohrleitungen sollten deutlich mit der Angabe des Inhalts und, wo angezeigt, mit der Fließrichtung gekennzeichnet sein.

3.43 Leitungen für destilliertes und demineralisiertes Wasser und, wo angezeigt, andere Wasserleitungen sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt werden, die genaue Angaben über die akzeptable mikrobiologische Verunreinigung und die bei Überschreitung der Grenzwerte zu treffenden Maßnahmen enthalten.

3.44 Schadhafte Ausrüstung sollte, wenn möglich, aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder zumindest deutlich als schadhaft gekennzeichnet werden.



Kapitel 5 Produktion

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Änderungen wurden in den Abschnitten 17 bis 21 vollzogen, einschließlich der Einfügung eines neuen Abschnitts, um die Anleitung zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen zu verbessern und auf die toxikologische Bewertung zu verweisen. Änderungen wurden auch in den Abschnitten 27 bis 30 vorgenommen, einschließlich der Einfügung eines neuen Abschnitts zur Lieferantenqualifizierung, um die gesetzliche Verpflichtung von Hersteller-erlaubnisinhabern für die Sicherstellung, dass Wirkstoffe in Übereinstimmung mit GMP hergestellt werden, widerzuspiegeln. Die Änderungen beinhalten die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette. Die Abschnitte 35 und 36 wurden eingefügt zur Klarstellung und Harmonisierung der Erwartungen von Herstellern bezüglich der Testung von Ausgangsmaterialien, während Abschnitt 71 eine Anleitung bietet zur Meldung von Liefereinschränkungen.

Termin des Inkrafttretens: 1. März 2015

Grundsätze

Die Produktionsvorgänge müssen nach klar definierten Verfahren erfolgen; sie müssen den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis entsprechen, um zu Produkten zu führen, die die erforderliche Qualität aufweisen und mit der jeweiligen Hersteller-erlaubnis und der Zulassung übereinstimmen.

Allgemeine Anforderungen

- 5.1 Die Produktion sollte von sachkundigem Personal ausgeführt und überwacht werden.
- 5.2 Jeder Umgang mit Materialien und Produkten, z. B. Wareneingang und Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung, Bereitstellung, Verarbeitung, Verpackung und Vertrieb, sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen durchgeführt und – wenn nötig – protokolliert werden.
- 5.3 Alle eingehenden Materialien sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt und mit den vorgeschriebenen Angaben gekennzeichnet werden.
- 5.4 Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität beeinträchtigen könnten, sollten untersucht, protokolliert und der Qualitätskontrollabteilung gemeldet werden.
- 5.5 Eingehende Materialien und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe zur Verwendung oder zum Vertrieb durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.
- 5.6 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.
- 5.7 Alle Materialien und Produkte sollten unter geeigneten, vom Hersteller festgelegten Bedingungen sowie übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestands zu ermöglichen.
- 5.8 Kontrollen der Ausbeuten und eine Bilanzierung der Mengen sollten nötigenfalls durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Diskrepanzen auftreten.
- 5.9 Die Bearbeitung unterschiedlicher Produkte sollte nicht gleichzeitig oder nacheinander in demselben Raum durchgeführt werden, es sei denn, es besteht keine Gefahr der Verwechslung oder Kreuzkontamination.
- 5.10 Auf jeder Verarbeitungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.
- 5.11 Bei Arbeiten mit trockenen Materialien und Produkten sollten spezielle Vorkehrungen getroffen werden, um eine Staubbildung und -ausbreitung zu verhüten. Dies gilt besonders für den Umgang mit hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.
- 5.12 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle verwendeten Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und, soweit angemessen, auch Räume, beschriftet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seiner Chargenbezeichnung und gegebenenfalls seiner Stärke gekennzeichnet werden. Soweit angezeigt, sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.
- 5.13 Etiketten oder Hinweise an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein und der firmenintern festgelegten Aufmachung entsprechen. Es ist oft hilfreich, den Status (z. B. in Quarantäne, angenommen, zurückgewiesen, sauber usw.) außer in Worten auch mit verschiedenen Farben anzuzeigen.
- 5.14 Durch Kontrollen sollte sichergestellt werden, dass Rohrleitungen und andere Ausrüstungsteile, die für den Transport eines Produkts von einem Bereich in einen anderen verwendet werden, vorschriftsmäßig miteinander verbunden sind.



5.15 Jede Abweichung von Anweisungen oder Verfahren sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn eine Abweichung vorkommt, sollte sie schriftlich von einer dafür zuständigen Person, soweit angemessen in Zusammenarbeit mit der Qualitätskontrollabteilung, gebilligt werden.

5.16 Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur befugtem Personal gestattet sein.

Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion

5.17 Normalerweise sollte die Produktion von Erzeugnissen, die keine Arzneimittel sind, in Bereichen und mit Ausrüstungsteilen vermieden werden, die für die Produktion von Arzneimitteln bestimmt sind. Sie kann aber in begründeten Fällen erlaubt werden, wenn Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen mit den Arzneimitteln, wie sie unten und in Kapitel 3 beschrieben werden, eingesetzt werden. Die Produktion und/oder Lagerung von technischen Giften, wie Pestiziden (außer wenn sie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden) und Herbiziden sollte nicht erlaubt werden in Bereichen, die zur Arzneimittelherstellung und/oder -lagerung genutzt werden.

5.18 Die Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt sollte vermieden werden. Die Gefahr einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination, entstehend aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Wirkstoffen, anderen Ausgangsmaterialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung, sollte bewertet werden. Die Bedeutung dieses Risikos variiert je nach Typ des verunreinigenden Stoffs und des betroffenen Produkts. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kreuzkontamination am schwerwiegendsten. Allerdings stellt die Kontamination aller Produkte ein Risiko für die Sicherheit der Patienten dar, abhängig von der Art und dem Ausmaß der Kontamination.

5.19 Eine Kreuzkontamination sollte vermieden werden durch Beachtung der Bauweise der Räumlichkeiten und der Ausrüstungen wie in Kapitel 3 beschrieben. Dies sollte unterstützt werden durch Beachtung der Prozessausgestaltung und Implementierung aller relevanten technischen und organisatorischen Maßnahmen, einschließlich wirksamer und reproduzierbarer Reinigungsmaßnahmen, um das Risiko von Kreuzkontaminationen zu kontrollieren.

5.20 Ein Qualitäts-Risikomanagementprozess, der eine Wirksamkeits- und toxikologische Bewertung einschließt, sollte eingesetzt werden, um die Risiken einer Kreuzkontamination durch die herzustellenden Produkte zu bewerten und zu kontrollieren. Faktoren wie Einrichtungs-/Ausrüstungsdesign und -gebrauch, Personal- und Materialfluss, mikrobiologische Kontrollen, physikalisch-chemische Charakteristika des Wirkstoffs, Prozesscharakteristika, Reinigungsprozesse und analytische Kapazitäten im Verhältnis zu den relevanten Grenzwerten aus der Auswertung der Produkte sollten auch berücksichtigt werden. Das Ergebnis des Qualitäts-Risikomanagementprozesses sollte die Basis sein für die Bestimmung der Notwendigkeit und des Ausmaßes, wonach die Räumlichkeiten und Ausrüstungen einem bestimmten Produkt oder einer Produktfamilie fest zugeordnet sein sollten. Dies kann die Zuordnung bestimmter Produkt-Kontaktteile oder die Zuordnung kompletter Herstellungseinrichtungen einschließen. Es könnte akzeptabel sein, Herstellungsaktivitäten auf abgetrennte, in sich geschlossene Produktionsbereiche innerhalb einer Mehrprodukt-Betriebsstätte zu begrenzen, soweit dies gerechtfertigt ist.

5.21 Das Ergebnis des Qualitäts-Risikomanagementprozesses sollte die Basis sein für die Festlegung des Ausmaßes der technischen und organisatorischen Maßnahmen, die notwendig sind, die Risiken einer Kreuzkontamination zu kontrollieren. Dies beinhaltet, aber ist nicht beschränkt auf die folgenden Maßnahmen:

Technische Maßnahmen

- i. Fest zugeordnete Herstellungseinrichtungen (Gebäude und Ausrüstungen);
- ii. in sich geschlossene Produktionsbereiche mit separater Prozessausrüstung und separater Heizungs-, Belüftungs- und Klimaanlage (HVAC). Es könnte auch wünschenswert sein, bestimmte Betriebsmittel von solchen in anderen Bereichen zu isolieren;
- iii. Design des Herstellungsprozesses, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung, um die Möglichkeiten für Kreuzkontaminationen während der Herstellung, der Wartung und der Reinigung zu minimieren;
- iv. Einsatz „geschlossener Systeme“ bei der Verarbeitung und dem Material-/Produkttransfer zwischen den Ausrüstungen;
- v. Verwendung physikalischer Barriersysteme, einschließlich Isolatoren, als Eindämmungsmaßnahmen;
- vi. kontrollierte Entfernung von Staub nahe der Kontaminationsquelle, z. B. durch lokalisierte Extraktion;
- vii. feste Zuordnung der Ausrüstung, feste Zuordnung der produktberührenden Teile oder feste Zuordnung ausgewählter Teile, die schwerer zu reinigen sind (z. B. Filter), feste Zuordnung von Wartungswerkzeugen;
- viii. Einsatz von Einwegtechnologien zur Einmalbenutzung;
- ix. Gebrauch von reinigungsfreundlich konstruierter Ausrüstung;
- x. sachgerechter Gebrauch von Schleusen und Druckkaskaden zur Einschränkung möglicher Luftschadstoffe innerhalb spezifischer Bereiche;
- xi. Minimierung des Kontaminationsrisikos, verursacht durch Luftumwälzung oder Wiedereintritt unbehandelter oder unzureichend behandelter Luft;
- xii. Einsatz von automatischen Vor-Ort-Reinigungssystemen (clean in place) mit validierter Wirksamkeit;
- xiii. bei gemeinsamen allgemeinen Waschbereichen, Trennung der zu waschenden, zu trocknenden und zu lagernden Ausrüstung.



Organisatorische Maßnahmen

- i. Feste Zuordnung der gesamten Herstellungseinrichtung oder eines in sich geschlossenen Produktionsbereichs auf Kampagnebasis (zeitlich feste Zuordnung), gefolgt von einem Reinigungsprozess mit validierter Wirksamkeit;
- ii. Belassen spezieller Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht;
- iii. die Reinigungsüberprüfung nach jeder Produktkampagne sollte als ein Hilfsmittel für die Erkennbarkeit gesehen werden, mit dem die Wirksamkeit des Qualitäts-Risikomanagement-Ansatzes unterstützt wird für Produkte, die ein höheres Risiko darstellen;
- iv. abhängig von dem Kontaminationsrisiko, Reinigungsnachweis von Flächen, die nicht mit dem Produkt in Kontakt gekommen sind, und Luftüberprüfung im Herstellungsbereich und/oder benachbarten Bereichen, um die Wirksamkeit der Kontrollmaßnahmen gegen durch die Luft übertragene Kontaminationen oder Kontaminationen durch mechanischen Transfer nachzuweisen;
- v. spezielle Maßnahmen zur Behandlung von Abfall, kontaminiertem Spülwasser und beschmutzter Kleidung;
- vi. Dokumentation von Verschüttetem, zufälligen Ereignissen oder Abweichungen von Verfahren;
- vii. Design des Reinigungsprozesses für Räume und Ausrüstungen, sodass der Reinigungsprozess selbst kein Kreuzkontaminationsrisiko darstellt;
- viii. Design detaillierter Aufzeichnungen über die Reinigungsprozesse zur Sicherstellung der Reinigungsdurchführung in Übereinstimmung mit den genehmigten Verfahren und des Gebrauchs von Etiketten zum Reinigungsstatus auf den Ausrüstungen und in Herstellungsbereichen;
- ix. Gebrauch gemeinsamer allgemeiner Waschbereiche auf Kampagnenbasis;
- x. Überwachung des Arbeitsverhaltens, um die Wirksamkeit des Trainings und die Einhaltung relevanter Verfahrenskontrollen sicherzustellen.

5.22 Die Maßnahmen zur Verhütung der Kreuzkontamination und ihre Wirksamkeit sollten in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren überprüft werden.

Validierung

5.23 Validierungsstudien sollten die Gute Herstellungspraxis stärken und nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sollten protokolliert werden.

5.24 Wenn eine neue Herstellungsvorschrift oder Verarbeitungsmethode eingeführt wird, sollte deren Eignung für den Routinebetrieb nachgewiesen werden. Es sollte gezeigt werden, dass der definierte Prozess bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung zu einem Produkt führt, das gleichbleibend die erforderliche Qualität aufweist.

5.25 Wesentliche Änderungen des Herstellungsprozesses, einschließlich aller Ausrüstungs- oder Materialänderungen, die die Produktqualität und/oder die Reproduzierbarkeit des Prozesses beeinflussen können, sollten validiert werden.

5.26 Arbeitsgänge und Verfahren sollten in regelmäßigen Abständen einer kritischen Revalidierung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen.

Ausgangsstoffe

5.27 Die Auswahl, Qualifizierung, Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten für Ausgangsstoffe, zusammen mit dem Kauf und der Akzeptanz sollten als Teil des pharmazeutischen Qualitätssystems dokumentiert werden. Der Grad der Überwachung sollte im Verhältnis zu den Risiken der einzelnen Materialien stehen, unter Berücksichtigung ihrer Herkunft, dem Herstellungsprozess, der Komplexität der Lieferkette und der endgültigen Verwendung des Materials im Arzneimittel. Die Belege für die Zulassung jedes Lieferanten/jedes Materials sollten aufbewahrt werden. Das Personal, das in diese Aktivitäten involviert ist, sollte aktuelle Kenntnisse über die Lieferanten, die Lieferkette und die damit in Zusammenhang stehenden Risiken haben. Soweit möglich, sollten Ausgangsstoffe direkt beim Hersteller gekauft werden.

5.28 Die vom Hersteller der Ausgangsstoffe festgelegten Qualitätsanforderungen sollten mit den Lieferanten diskutiert und von diesen akzeptiert werden. Entsprechende Aspekte der Produktion, Testung und Kontrolle, einschließlich der Anforderung an dessen Handhabung, Kennzeichnung, Verpackung und dem Vertrieb sowie den Beanstandungs-, Rückruf- und Rücknahmeverfahren sollten in einer formellen Qualitätsvereinbarung oder Spezifikation dokumentiert werden.

5.29 Für die Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten für Wirkstoffe und Hilfsstoffe ist Folgendes erforderlich:

Wirkstoffe¹

Die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette sollte nachgewiesen werden und die damit verbundenen Risiken vom Wirkstoff zum Fertigarzneimittel sollten ausdrücklich bewertet und regelmäßig nachgeprüft werden. Es sollten angemessene Maßnahmen eingeführt werden, um die Risiken für die Qualität der Wirkstoffe zu reduzieren.

¹ Spezifische Anforderungen gelten für die Einfuhr von Wirkstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln nach Artikel 46b der Richtlinie 2001/83/EG.



Die Aufzeichnungen über die Lieferkette und die Rückverfolgbarkeit sollten für jeden Wirkstoff (einschließlich der Wirkstoff-Ausgangsstoffe) verfügbar sein und aufbewahrt werden durch den im Europäischen Wirtschaftsraum (EEA) ansässigen Hersteller oder Importeur des Arzneimittels.

Es sollten Audits bei den Herstellern und Vertreibern der Wirkstoffe durchgeführt werden, um zu bestätigen, dass sie mit den relevanten Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der Guten Vertriebspraxis entsprechen. Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss diese Übereinstimmung entweder selbst oder durch ein Unternehmen, das in seinem Namen im Rahmen eines Vertrags handelt, nachweisen. Für Tierarzneimittel sollten die Audits risikobasiert durchgeführt werden.

Die Audits sollten von angemessener Dauer und in angemessenem Umfang erfolgen, um sicherzustellen, dass eine vollständige und klare GMP-Bewertung gemacht wird; eine potentielle Kreuzkontamination durch andere Materialien vor Ort sollte beachtet werden. Der Bericht sollte vollständig widerspiegeln, was während des Audits getan und gesehen wurde, mit allen eindeutig identifizierten Defiziten. Alle erforderlichen korrigierenden und vorsorglichen Aktionen sollten umgesetzt werden.

Weitere Audits sollten in Intervallen durchgeführt werden, die von dem Qualitäts-Risikomanagementprozess festgelegt wurden, um die Einhaltung von Standards und die weitere Nutzung der zugelassenen Vertriebskette sicherzustellen.

Hilfsstoffe

Hilfsstoffe und Hilfsstoff-Lieferanten sollten angemessen kontrolliert werden auf der Grundlage der Ergebnisse einer formalisierten Qualitäts-Risikobewertung in Übereinstimmung mit der Leitlinie der Europäischen Kommission „Guidelines on the formalised assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use“.

5.30 Für jede Lieferung von Ausgangsstoffen sollte die Unversehrtheit der Verpackung, einschließlich des Originalitätssiegels, soweit zutreffend, und der Übereinstimmung zwischen dem Lieferschein, der Auftragsbestätigung, den Etiketten des Lieferanten und der genehmigten Hersteller- und Lieferanteninformation, die vom Arzneimittelhersteller verwaltet wird, geprüft werden. Die Überprüfung jeder Anlieferung sollte dokumentiert werden.

5.31 Wenn eine Materiallieferung aus verschiedenen Chargen besteht, muss jede Charge hinsichtlich Probenahme, Prüfung und Freigabe einzeln betrachtet werden.

5.32 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein (siehe Abschnitt 13). Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- i. den festgesetzten Namen des Produkts und, soweit zutreffend, einen internen Referenzcode;
- ii. die beim Wareneingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- iii. soweit angezeigt, den Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen);
- iv. soweit angezeigt, ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist.

Bei vollständig computergesteuerten Lagersystemen müssen die obigen Informationen nicht unbedingt in lesbarer Form auf dem Etikett enthalten sein.

5.33 Mit geeigneten Verfahren oder Maßnahmen sollte die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses mit Ausgangsstoffen sichergestellt werden. Behältnisse mit Bulkware, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig entsprechend gekennzeichnet werden (siehe Kapitel 6).

5.34 Es sollten nur Ausgangsstoffe verwendet werden, die von der Qualitätskontrolle freigegeben wurden und die sich innerhalb des Zeitraums für eine Wiederholungstestung befinden.

5.35 Die Hersteller von Fertigprodukten sind verantwortlich für jede Testung des Ausgangsmaterials², wie in dem Zulassungsdossier beschrieben. Sie können teilweise oder vollständige Testergebnisse von dem genehmigten Ausgangsmaterialhersteller nutzen, aber müssen mindestens Identitätstestungen³ jeder Charge gemäß Anhang 8 durchführen.

5.36 Die Begründung für ein Outsourcing der Testung sollte gerechtfertigt und dokumentiert werden und die folgenden Anforderungen sollten erfüllt sein:

- i. besondere Aufmerksamkeit sollte den Vertriebskontrollen geschenkt werden (Transport, Großhandel, Lagerung, Auslieferung), um die Qualitätsmerkmale des Ausgangsmaterials aufrechtzuerhalten und um sicherzustellen, dass die Testergebnisse auf das ausgelieferte Material anwendbar bleiben;
- ii. der Arzneimittelhersteller sollte Audits durchführen, entweder selbst oder über Dritte, in angemessenen Abständen, auf Basis des Risikos am Standort/an den Standorten, an dem/an denen die Testungen (einschließlich der Probenahme) des Ausgangsmaterials durchgeführt werden, um die Übereinstimmung mit der GMP und mit den Spezifikationen und Testmethoden, wie in dem Zulassungsdossier beschrieben, sicherzustellen;
- iii. das vom Hersteller/Lieferanten des Ausgangsmaterials bereit gestellte Analysenzertifikat sollte von einer benannten Person mit angemessenen Qualifikationen und Erfahrung unterzeichnet sein. Mit der Unterschrift wird bestätigt, dass jede Charge auf Übereinstimmung mit der genehmigten Produktspezifikation geprüft wurde, es sei denn, diese Bestätigung wird separat bereitgestellt;

² Gleiches sollte für Verpackungsmaterial gelten, wie in Abschnitt 5.42 festgelegt.

³ Identitätstestungen von Ausgangsstoffen sollten nach den Methoden und Spezifikationen des relevanten Zulassungsdossiers durchgeführt werden.



- iv. der Arzneimittelhersteller sollte über angemessene Erfahrungen im Umgang mit dem Ausgangsstoffhersteller (einschließlich Erfahrungen über den Lieferanten) verfügen (einschließlich der Bewertung von zuvor bezogenen Chargen und der Vorgeschichte mit der Komplianz bevor die interne Testung reduziert wird). Jeder signifikante Wechsel im Herstellungs- oder Prüfverfahren sollte betrachtet werden;
- v. der Arzneimittelhersteller sollte in geeigneten, Risiko basierten Abständen (oder über ein separat anerkanntes Vertragslabor) auch eine Vollanalyse durchführen und die Testergebnisse mit den Ergebnissen des Analysenzertifikats des Materialherstellers oder Lieferanten vergleichen, um deren Zuverlässigkeit zu prüfen. Sollte diese Testung eine Unstimmigkeit identifizieren, sollte eine Untersuchung durchgeführt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Die Akzeptanz der Analysenzertifikate der Materialhersteller oder Lieferanten sollte eingestellt werden bis diese Maßnahmen beendet sind.

5.37 Ausgangsstoffe sollten nur von den hierzu beauftragten Personen nach schriftlich festgelegten Verfahren zur Verarbeitung bereitgestellt werden, um sicherzustellen, dass die richtigen Materialien in saubere und ordnungsgemäß gekennzeichnete Behältnisse genau eingewogen oder abgemessen werden.

5.38 Jedes zur Verarbeitung bereitgestellte Material und sein Gewicht oder Volumen sollte unabhängig kontrolliert werden. Die Kontrolle sollte protokolliert werden.

5.39 Die für jede einzelne Charge bereitgestellten Materialien sollten beieinandergehalten und deutlich entsprechend gekennzeichnet werden.

Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware

5.40 Vor jedem Verarbeitungsvorgang sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind.

5.41 Zwischenprodukte und Bulkware sollten unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt werden.

5.42 Kritische Vorgänge sollten validiert sein (siehe „Validierung“ in diesem Kapitel).

5.43 Alle erforderlichen Inprozess- und Umgebungskontrollen sollten durchgeführt und protokolliert werden.

5.44 Jede signifikante Abweichung von der erwarteten Ausbeute sollte protokolliert und untersucht werden.

Verpackungsmaterial

5.45 Der Auswahl, Qualifizierung, Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten des primären und bedruckten Verpackungsmaterials sollte ebensoviel Aufmerksamkeit gewidmet werden, wie die der Lieferanten von Ausgangsstoffen.

5.46 Besondere Aufmerksamkeit sollte den bedruckten Materialien geschenkt werden. Sie sollten unter ausreichend sicheren Bedingungen gelagert werden, um unbefugten Zugriff auszuschließen. Lose Etiketten und andere lose, bedruckte Materialien sollten in separaten, geschlossenen Behältnissen aufbewahrt und transportiert werden, um Verwechslungen zu vermeiden. Verpackungsmaterial sollte nur nach einem genehmigten und dokumentierten Verfahren von dazu befugtem Personal für den Gebrauch ausgegeben werden.

5.47 Jede Lieferung oder Charge von bedrucktem oder primärem Verpackungsmaterial sollte eine spezifische Referenznummer oder Kennzeichnung erhalten.

5.48 Überholtes oder veraltetes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollte vernichtet werden. Die Vernichtung sollte protokolliert werden.

Verpackungsvorgänge

5.49 Bei der Planung der Verpackungsvorgänge muss besonders darauf geachtet werden, dass das Risiko von Kreuzkontamination, Untermischung oder Verwechslungen minimiert wird. Unterschiedliche Produkte sollten nicht in unmittelbarer Nähe zueinander verpackt werden, es sei denn, sie sind räumlich voneinander getrennt.

5.50 Vor Beginn der Verpackungsvorgänge sollte sichergestellt werden, dass der Arbeitsbereich, die Verpackungslinien, die Druckmaschinen und andere Ausrüstung sauber und frei von allen vorher verwendeten Produkten, Materialien oder Unterlagen sind, wenn diese für den anlaufenden Vorgang nicht benötigt werden. Die vollständige Räumung der Anlage sollte anhand einer geeigneten Checkliste erfolgen.

5.51 Der Name und die Chargenbezeichnung des jeweils zu verpackenden Produkts sollten an jedem Verpackungsplatz oder jeder Verpackungslinie angezeigt sein.

5.52 Alle einzusetzenden Produkte und Verpackungsmaterialien sollten bei Anlieferung an die Verpackungsabteilung hinsichtlich Menge, Identität und Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen kontrolliert werden.

5.53 Zu füllende Behältnisse sollten vor der Befüllung sauber sein. Es sollte darauf geachtet werden, dass alle Verunreinigungen wie Glas- oder Metallteilchen vermieden und entfernt werden.

5.54 Normalerweise sollte das Etikettieren so schnell wie möglich auf das Abfüllen und Verschließen folgen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten geeignete Verfahren angewandt werden, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschließen.

5.55 Die einwandfreie Durchführung jedes Druckvorgangs (z. B. Aufdruck von Codenummern, Verfalldaten), der getrennt oder während des Verpackens erfolgt, sollte kontrolliert und protokolliert werden. Bei nichtmaschinellen Drucken sollte besonders aufmerksam verfahren werden. Dieses sollte auch in regelmäßigen Abständen überprüft werden.



5.56 Besondere Sorgfalt sollte walten, wenn lose Etiketten verwendet und das Überdrucken nicht auf der Verpackungsanlage selbst durchgeführt wird (offline). Etiketten auf Rollen sind losen Etiketten normalerweise vorzuziehen, da sich Untermischungen so besser vermeiden lassen.

5.57 Es sollte kontrolliert werden, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten.

5.58 Gedruckte und geprägte Informationen auf Verpackungsmaterialien sollten deutlich, lichteht und abriebfest sein.

5.59 Die laufende Kontrolle des Produkts auf der Anlage während des Verpackens (online) sollte mindestens Folgendes beinhalten:

- i. das allgemeine Aussehen der Packungen;
- ii. die Vollständigkeit der Packungen;
- iii. den Einsatz der richtigen Produkte und Verpackungsmaterialien;
- iv. die Richtigkeit der Aufdrucke;
- v. die einwandfreie Funktion der Überwachungsrichtungen der Anlage.

Von der Verpackungslinie entfernte Proben sollten nicht wieder in den Prozess eingeschleust werden.

5.60 Produkte, die an einem ungewöhnlichen Vorgang beteiligt waren, sollten nur nach besonderer Kontrolle, Untersuchung und Genehmigung durch dazu befugtes Personal wieder in den Prozess eingeschleust werden. Darüber sollten detaillierte Aufzeichnungen aufbewahrt werden.

5.61 Jede bei der Bilanzierung festgestellte signifikante oder ungewöhnliche Diskrepanz zwischen der Menge an Bulkware und den bedruckten Verpackungsmaterialien und der Anzahl der fertiggestellten Einheiten sollte vor der Freigabe untersucht und ausreichend begründet werden.

5.62 Nach Beendigung eines Verpackungsvorgangs sollte ungebrauchtes, mit der Chargenbezeichnung versehenes Verpackungsmaterial vernichtet und dieser Vorgang protokolliert werden. Bedrucktes, nicht mit der Chargenbezeichnung versehenes Material sollte nur nach einem schriftlich festgelegten Verfahren ins Lager zurückgegeben werden.

Fertigprodukte

5.63 Fertigprodukte sollten bis zu ihrer endgültigen Freigabe unter vom Hersteller festgelegten Bedingungen in Quarantäne gehalten werden.

5.64 Die vor der Freigabe von Fertigprodukten zum Verkauf erforderliche Bewertung des Fertigprodukts und der Dokumentation wird in Kapitel 6 (Qualitätskontrolle) beschrieben.

5.65 Nach der Freigabe sollten Fertigprodukte als verfügbarer Bestand unter vom Hersteller festgelegten Bedingungen gelagert werden.

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

5.66 Zurückgewiesene Materialien und Produkte sollten klar als solche gekennzeichnet und gesondert in nicht allgemein zugänglichen Bereichen gelagert werden. Sie sollten entweder an den Lieferanten zurückgegeben oder, soweit angemessen, umgearbeitet oder vernichtet werden. Die jeweils durchgeführte Maßnahme sollte von dazu befugtem Personal genehmigt und protokolliert werden.

5.67 Die Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten sollte die Ausnahme sein. Die Umarbeitung ist nur zulässig, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird, wenn die Spezifikationen eingehalten werden und wenn die Umarbeitung in Übereinstimmung mit einem definierten und genehmigten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken durchgeführt wird. Die Umarbeitung sollte protokolliert werden.

5.68 Das vollständige oder teilweise Einbringen früherer Chargen mit der erforderlichen Qualität in eine Charge desselben Produkts auf einer bestimmten Herstellungsstufe sollte vorher genehmigt werden. Die Wiederverwertung sollte in Übereinstimmung mit einem festgelegten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken, einschließlich einer möglichen Auswirkung auf die Haltbarkeitsdauer, durchgeführt werden. Die Wiederverwertung sollte protokolliert werden.

5.69 Über die Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen des Fertigprodukts, das umgearbeitet oder in das ein wiederverwertetes Produkt eingebracht wurde, sollte von der Qualitätskontrollabteilung entschieden werden.

5.70 Aus dem Handel zurückgegebene, der Kontrolle des Herstellers zwischenzeitlich entzogene Produkte, sollten vernichtet werden, es sei denn, sie weisen zweifelsfrei die erforderliche Qualität auf. Für erneuten Verkauf, Umetikettierung oder für ein Einbringen in eine spätere Charge können sie nur in Betracht kommen, wenn sie von der Qualitätskontrollabteilung nach einem schriftlich festgelegten Verfahren kritisch beurteilt wurden. Bei dieser Beurteilung sollten die Art des Produkts, evtl. erforderliche besondere Lagerungsbedingungen, sein Zustand und seine Geschichte sowie die Zeitspanne seit seiner Auslieferung berücksichtigt werden. Wenn irgendein Zweifel über die Qualität des Produkts aufkommt, sollte eine erneute Auslieferung oder erneute Verwendung nicht in Erwägung gezogen werden. Eine grundlegende chemische Aufarbeitung zur Rückgewinnung des Wirkstoffs kann jedoch möglich sein. Jede durchgeführte Maßnahme sollte in geeigneter Weise protokolliert werden.



Produktknappheit durch Fertigungsengpässe

5.71 Der Hersteller sollte dem Zulassungsinhaber (MAH) jede Einschränkung in seinen Herstellungsprozessen mitteilen, die zu ungewöhnlichen Liefereinschränkungen führen könnte. Dies sollte rechtzeitig geschehen, um die Mitteilung über die Liefereinschränkungen durch den Zulassungsinhaber gemäß der gesetzlichen Verpflichtung⁴ an die zuständige Behörde zu erleichtern.

⁴ Artikel 23a der Richtlinie 2001/83/EG.



Kapitel 8

Beanstandungen, Qualitätsmängel und Produktrückrufe

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Es wurden umfangreiche Änderungen in diesem Kapitel vorgenommen, die nun widerspiegeln, dass bei der Untersuchung von Qualitätsmängeln oder Beanstandungen und Entscheidungen in Zusammenhang mit Produktrückrufen oder Risikomindernden Aktionen Qualitäts-Risikomanagement-Grundsätze angewandt werden sollten. Es unterstreicht die Notwendigkeit, den Grund/die Gründe für Qualitätsmängel oder Beanstandungen zu untersuchen und zu ermitteln, und dass angemessene Präventivmaßnahmen in Kraft gesetzt werden, um vor einer Wiederholung des Problems zu schützen und klärt die Erwartungen und Verantwortlichkeiten in Bezug auf die Meldung von Qualitätsmängeln an die zuständigen Behörden.

Termin des Inkrafttretens: 1. März 2015

Grundsätze

Um die öffentliche Gesundheit und die Tiergesundheit zu schützen, sollten angemessene Verfahren vorhanden sein, um Beanstandungen einschließlich möglicher Qualitätsmängel aufzuzeichnen, zu bewerten, zu untersuchen, zu überprüfen und wenn notwendig, effektiv und zeitnah Human- oder Tierarzneimittel und Prüfpräparate aus dem Verteilungsnetzwerk zurückzurufen. Qualitäts-Risikomanagement-Grundsätze sollten bei der Untersuchung und Bewertung der Qualitätsmängel und dem Entscheidungsprozess im Verhältnis zu den Produktrückrufen, den Korrektur- und Vorbeuge- und anderen Risikomindernden Maßnahmen angewandt werden. Anleitungen in Bezug auf diese Grundsätze finden sich in Kapitel 1.

Alle betroffenen zuständigen Behörden sollten zeitnah im Falle eines bestätigten Qualitätsmangels (fehlerhafte Herstellung, Produktverschlechterung, Erkennung einer Fälschung, Nicht-Übereinstimmung mit dem Zulassungs- oder Produktspezifikationsdossier oder andere ernsthafte Qualitätsprobleme) bei einem Arzneimittel oder Prüfpräparat, der einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Vertriebeinschränkung zur Folge haben könnte, informiert werden.

Wenn ein bereits auf dem Markt befindliches Produkt als nicht konform mit der Zulassung erkannt wird, besteht kein Erfordernis, die betroffene zuständige Behörde zu informieren, sofern der Grad der Nicht-Konformität den Einschränkungen des Anhangs 16 in Bezug auf das Vorgehen bei ungeplanten Abweichungen entspricht.

Im Falle ausgelagerter Tätigkeiten sollte ein Vertrag die Rolle und Verantwortlichkeiten des Herstellers, des Zulassungsinhabers und/oder Sponsors und anderer Dritter in Bezug auf die Bewertung, Entscheidungsfindung und Verbreitung von Informationen und der Einführung Risikomindernder Maßnahmen bezüglich des fehlerhaften Produkts beschreiben. Anleitungen in Bezug auf die Verträge finden sich in Kapitel 7. Diese Verträge sollten auch thematisieren, wie diejenigen kontaktiert werden, die für die Handhabung von Qualitätsmängel- und Rückruffragen in jeder Partei verantwortlich sind.

Personal und Organisation

8.1 Es sollte angemessen ausgebildetes und erfahrenes Personal verantwortlich sein für die Durchführung von Untersuchungen über Beanstandungen und Qualitätsmängel und für die Entscheidung über Maßnahmen, um davon ausgehende Risiken zu bewältigen, einschließlich Rückrufe. Diese Personen sollten unabhängig von Vertriebs- und Marketingorganisationen sein, sofern nicht anders gerechtfertigt. Wenn diese Personen nicht die Sachkundige Person, die in die Zertifizierung für die Freigabe der betroffenen Charge oder der betroffenen Chargen involviert ist, einschließen, sollten ihr formal und zeitnah alle Untersuchungen, Risikominimierenden Maßnahmen und Rückruffaktionen zur Kenntnis gebracht werden.

8.2 Es sollten ausreichend ausgebildetes Personal und ausreichende Mittel für die Bearbeitung, Bewertung, Untersuchung und Überprüfung von Beanstandungen und Qualitätsmängeln und zur Einführung aller Risikomindernden Maßnahmen verfügbar sein. Ausreichend ausgebildetes Personal und ausreichende Mittel sollten auch verfügbar sein für die Handhabung der Zusammenwirkung mit den zuständigen Behörden.

8.3 Der Einsatz interdisziplinär besetzter Teams sollte in Betracht gezogen werden, einschließlich geschulten Qualitätsmanagementpersonals.

8.4 In Situationen, in denen die Handhabung von Beanstandungen und Qualitätsmängeln zentral innerhalb einer Organisation erfolgt, sollten die jeweiligen Rollen und Verantwortlichkeiten der betroffenen Partei dokumentiert werden. Ein zentrales Management sollte jedoch nicht zu Verzögerungen in der Untersuchung und dem Management der Angelegenheit führen.

Verfahren zur Handhabung und Untersuchung von Beanstandungen, einschließlich möglicher Qualitätsmängel

8.5 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorhanden sein, die die zu ergreifenden Maßnahmen nach Erhalt einer Beanstandung beschreiben. Alle Beanstandungen sollten dokumentiert und bewertet werden, um festzustellen, ob sie einen möglichen Qualitätsmangel oder ein anderes Problem darstellen.



8.6 Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf gerichtet werden, ob eine Beanstandung oder ein vermuteter Qualitätsmangel durch eine Fälschung verursacht wurde.

8.7 Da nicht alle von einer Firma erhaltenen Beanstandungen aktuelle Qualitätsmängel darstellen können, sollten Beanstandungen, die auf keinen potentiellen Qualitätsmangel hinweisen, angemessen dokumentiert und der zuständigen Gruppe oder Person, die für die Untersuchung und das Beschwerdemanagement zuständig ist, in der Weise wie vermutete Nebenwirkungen mitgeteilt werden.

8.8 Es sollten Verfahren vorhanden sein, mit denen eine Anfrage zur Qualitätsuntersuchung einer Arzneimittelcharge erleichtert wird, um eine Untersuchung zu einem gemeldeten Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses zu unterstützen.

8.9 Wenn eine Untersuchung eines Qualitätsmangels ausgelöst wird, sollten Verfahren vorhanden sein mindestens zu Folgendem:

- i. Beschreibung des berichteten Qualitätsmangels.
- ii. Bestimmung des Umfangs des Qualitätsmangels. Die Überprüfung oder Testung von Referenz-/und oder Rückstellproben sollte als Teil davon gesehen werden, und in bestimmten Fällen sollte eine Überprüfung des Herstellungsprotokolls, des Zertifizierungsprotokolls und der Vertriebsprotokolle der Charge (besonders bei temperaturempfindlichen Produkten) durchgeführt werden.
- iii. Notwendigkeit einer Anfrage nach einer Probe oder der Rückgabe des fehlerhaften Produkts vom Beschwerdeführer und, wenn eine Probe vorgesehen ist, die Notwendigkeit einer angemessenen Evaluierung durchzuführen.
- iv. Beurteilung des Risikos/der Risiken, die von dem Qualitätsmangel ausgeht/ausgehen, basierend auf der Schwere und dem Ausmaß des Qualitätsmangels.
- v. Entscheidungsprozess hinsichtlich des potentiellen Bedarfs Risikomindernder Maßnahmen, die im Vertriebsnetz zu ergreifen sind, wie beispielsweise Chargen- oder Produktrückruf oder andere Aktionen.
- vi. Bewertung der Auswirkung, den jede Rückrufaktion haben kann auf die Verfügbarkeit des Arzneimittels für Patienten/Tiere in den betroffenen Märkten und die Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über diese Auswirkung zu benachrichtigen.
- vii. Interne und externe Kommunikationen, die in Bezug auf den Qualitätsmangel und seine Untersuchung gemacht werden sollten.
- viii. Identifizierung der potentiellen Ursache(n) des Qualitätsmangels.
- ix. Notwendigkeit für angemessene korrigierende und präventive Maßnahmen (CAPAs), die für das Problem zu identifizieren und einzuführen sind, und für die Bewertung und Wirksamkeit solcher CAPAs.

Untersuchung und Entscheidungsfindung

8.10 Die in Zusammenhang mit möglichen Qualitätsmängeln gemeldeten Informationen sollten einschließlich aller Originaldetails aufgezeichnet werden. Die Validität und das Ausmaß aller berichteter Qualitätsmängel sollten in Übereinstimmung mit den Qualitäts-Risikomanagementgrundsätzen dokumentiert und bewertet werden, um Entscheidungen bezüglich des Ausmaßes der Untersuchung und der zu ergreifenden Maßnahmen zu unterstützen.

8.11 Wenn ein Qualitätsmangel in einer Charge festgestellt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Überprüfung anderer Chargen und in einigen Fällen anderer Produkte erwogen werden, um festzustellen, ob diese auch betroffen sind. Insbesondere sollten andere Chargen untersucht werden, die Teile der fehlerhaften Charge oder fehlerhaften Komponenten enthalten können.

8.12 Die Untersuchungen von Qualitätsmängeln sollten eine Nachprüfung früherer Berichte über Qualitätsmängel oder anderer relevanter Informationen auf etwaige spezifische oder wiederkehrende Probleme, die Aufmerksamkeit und möglicherweise weiterer Regulierungsmaßnahmen bedürfen, einschließen.

8.13 Die während oder nach der Untersuchung von Qualitätsmängeln getroffenen Entscheidungen sollten den Risikograd, der von dem Qualitätsmangel ausgeht, sowie die Schwere jeder Nicht-Übereinstimmung gegenüber des Zulassungs-/Produktspezifikationsdossiers oder GMP widerspiegeln. Solche Entscheidungen sollten zeitgerecht erfolgen, um sicherzustellen, dass die Patienten- oder Tiersicherheit aufrechterhalten bleibt in einer Weise, die in Einklang mit dem Risikoniveau steht, das von solchen Ereignissen ausgeht.

8.14 Weil umfassende Informationen über die Art und das Ausmaß des Qualitätsmangels nicht immer in einem frühen Stadium der Untersuchung verfügbar sein können, sollte der Entscheidungsprozess dennoch gewährleisten, dass angemessene Risikomindernde Maßnahmen zu einem angemessenen Zeitpunkt während der Untersuchung getroffen werden. Alle Entscheidungen und Maßnahmen, die im Ergebnis von Qualitätsmängeln ergriffen wurden, sollten dokumentiert werden.

8.15 Qualitätsmängel sollten vom Hersteller zeitnah dem Zulassungsinhaber/Sponsor und allen betroffenen zuständigen Behörden gemeldet werden, wenn der Qualitätsmangel einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Vertriebs einschränkung zur Folge haben könnte.

Ursachenanalyse und korrigierende und präventive Maßnahmen

8.16 Ein angemessener Grad der Ursachenanalyse sollte während der Untersuchung von Qualitätsmängeln angewandt werden. In Fällen, in denen die tatsächliche(n) Ursache(n) des Qualitätsmangels nicht festgestellt werden kann/können, sollte überlegt werden, die wahrscheinlichste(n) Ursache(n) zu identifizieren und diese anzugehen.



8.17 Wenn menschliches Versagen vermutet oder identifiziert wird als Ursache des Qualitätsmangels, sollte dies formal begründet werden und Vorsicht geboten sein, dass Prozess-, Verfahrens- oder systembasierte Fehler, sofern vorhanden, nicht übersehen werden.

8.18 Angemessene CAPAs sollten identifiziert und als Reaktion auf den Qualitätsmangel eingesetzt werden. Die Wirksamkeit solcher Aktionen sollte überwacht und bewertet werden.

8.19 Die Berichte über Qualitätsmängel sollten überprüft und Trendanalysen regelmäßig durchgeführt werden für jeden Hinweis spezifischer oder wiederkehrender Probleme, die Aufmerksamkeit erfordern.

Produktrückruf und anderer potentiell Risikomindernde Maßnahmen

8.20 Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und, wenn nötig, aktualisierte Vorschriften zur Verfügung stehen, um Rückrufmaßnahmen oder andere Risikomindernde Maßnahmen durchzuführen.

8.21 Nachdem ein Produkt auf den Markt gebracht wurde, sollte jede Suche aus dem Verteilungsnetz als Folge eines Qualitätsmangels als Rückruf gesehen und als solcher durchgeführt werden. (Dies gilt nicht für die Suche [oder Rücksendung] von Proben des Produkts aus dem Verteilungsnetz, um die Untersuchung zu einem Qualitätsmangelfall oder -bericht zu erleichtern.)

8.22 Rückrufaktionen sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können. In bestimmten Fällen kann die Einleitung von Rückrufaktionen zum Schutz der Öffentlichkeit oder der Tiergesundheit nötig sein vor Ergründung der Ursache(n) und des vollen Ausmaßes des Qualitätsmangels.

8.23 Die Chargen-/Produktvertriebsprotokolle sollten den für Rückrufe verantwortlichen Personen ohne Weiteres zur Verfügung stehen und ausreichende Informationen über Großhändler und direkt belieferte Kunden (einschließlich Adressen, Telefon- und/oder Telefaxnummern während und außerhalb der Arbeitszeit sowie der gelieferten Chargen und Mengen) enthalten, auch für exportierte Produkte und Ärztemuster.

8.24 Im Falle von Prüfmustern sollten alle Prüfzentren identifiziert und die Zielländer angegeben werden. Im Falle eines Prüfpräparats, für das eine Zulassung erteilt wurde, sollte der Hersteller des Prüfpräparats in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über den Qualitätsmangel informieren, der in Zusammenhang mit dem zugelassenen Arzneimittel stehen könnte. Der Sponsor sollte ein Verfahren durchführen zur zügigen Entblindung verblindeter Produkte, wenn dies erforderlich ist für einen sofortigen Rückruf. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass das Verfahren die Identität des verblindeten Produkts nur soweit wie nötig offenlegt.

8.25 Nach Rücksprache mit der betroffenen zuständigen Behörde sollte unter Berücksichtigung des potentiellen Risikos für die Öffentliche Gesundheit oder die Tiergesundheit und jeder Auswirkung, die die geplante Rückrufaktion haben kann, überlegt werden, wie weit in das Vertriebsnetz eine Rückrufaktion ausgedehnt werden sollte. Die zuständige Behörde sollte auch in Situationen informiert werden, in denen keine Rückrufaktion geplant ist für eine fehlerhafte Charge, weil die Charge abgelaufen ist (wie etwa bei Produkten mit kurzer Haltbarkeit).

8.26 Alle betroffenen zuständigen Behörden sollten im Voraus informiert werden, wenn beabsichtigt ist, Produkte zurückzurufen. In sehr schweren Fällen (z. B. mit dem Potential einer ernsthaften Beeinträchtigung der Patienten- oder Tiergesundheit) können schnelle Risikomindernde Maßnahmen (wie ein Produkt Rückruf) im Vorgriff auf die Mitteilung an die zuständigen Behörden vorgenommen werden. Wo immer möglich sollte versucht werden, diese im Voraus mit den zuständigen Behörden zu vereinbaren.

8.27 Es sollte auch überlegt werden, ob die vorgesehene Rückrufaktion unterschiedliche Märkte in unterschiedlicher Weise beeinträchtigen kann, und falls dies der Fall ist, sollten geeignete Markt spezifische Risikomindernde Maßnahmen entwickelt und mit den betroffenen zuständigen Behörden diskutiert werden. Unter Berücksichtigung der therapeutischen Anwendung sollte das Risiko einer Verknappung des Arzneimittels, für das keine zugelassene Alternative vorhanden ist, bedacht werden vor der Entscheidung über Risikomindernde Maßnahmen, wie eines Rückrufs. Jede Entscheidung, die Risikomindernde Maßnahme nicht auszuführen, die normalerweise erforderlich wäre, sollte im Voraus mit der zuständigen Behörde vereinbart werden.

8.28 Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, solange eine Entscheidung über ihr Schicksal aussteht. Es sollte eine formale Anordnung aller zurückgerufenen Chargen gemacht und dokumentiert werden. Die Begründung für jede Entscheidung, zurückgerufene Chargen umzuarbeiten sollte dokumentiert und mit der zuständigen Behörde diskutiert werden. Der Haltbarkeitsbereich für alle umgearbeiteten Chargen, die vorgesehen sind, auf den Markt gebracht zu werden, sollte auch berücksichtigt werden.

8.29 Der Fortschritt der Rückrufaktion sollte bis zum Ende und eines Abschlussberichts, einschließlich einer Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Menge des betroffenen Produkts/der betroffenen Charge, aufgezeichnet werden.

8.30 Die Wirksamkeit der vorgehaltenen Rückrufvorkehrungen sollte regelmäßig bewertet werden, um sicherzustellen, dass sie robust und bereit für den Einsatz sind. Solche Bewertungen sollten sich auf beide Situationen, innerhalb und außerhalb der Dienststunden, erstrecken, und es sollte überlegt werden, während der Bewertungsdurchführung Schein-Rückrufaktionen durchzuführen. Diese Bewertung sollte dokumentiert und gerechtfertigt werden.

8.31 Zusätzlich zu den Rückrufen können andere potentiell Risikomindernde Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um Risiken durch Qualitätsmängel zu bewältigen. Solche Aktionen können die Ausgabe von Vorsichts-Kommunikationen mit Fachkräften des Gesundheitswesens sein in Bezug auf die Verwendung einer Charge die potentiell fehlerhaft ist. Das sollte in einer Einzelfallbeurteilung in Betracht gezogen und mit den zuständigen Behörden diskutiert werden.



Kapitel 6

Qualitätskontrolle

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Einbeziehung eines neuen Abschnitts über den technischen Transfer von Analysemethoden und anderen Einzelheiten, wie Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS-Ergebnisse, Out of Specification results).

Termin des Inkrafttretens: 1. Oktober 2014

Grundsätze

Dieses Kapitel steht in Zusammenhang mit allen relevanten Abschnitten des GMP-Leitfadens.

Die Qualitätskontrolle befasst sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren, die sicherstellen, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen durchgeführt und weder Materialien für den Einsatz, noch Produkte für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben werden, bevor ihre Qualität als zufrieden stellend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrolle ist nicht auf Laborarbeiten beschränkt, sondern muss bei allen die Produktqualität betreffenden Entscheidungen einbezogen werden. Die Unabhängigkeit der Qualitätskontrolle von der Produktion ist für das ordnungsgemäße Arbeiten der Qualitätskontrolle von grundlegender Bedeutung.

Allgemeine Anforderungen

6.1 Jeder Inhaber einer Herstellungserlaubnis sollte über eine Qualitätskontrollabteilung verfügen. Diese Abteilung sollte von anderen Abteilungen unabhängig sein und unter der Leitung einer Person mit angemessener Qualifikation und Erfahrung stehen, die ein oder mehrere Kontrolllaboratorien zur Verfügung hat. Es müssen ausreichende Mittel verfügbar sein, damit alle Maßnahmen der Qualitätskontrolle wirksam und zuverlässig ausgeführt werden können.

6.2 Die wichtigsten Pflichten des Leiters der Qualitätskontrolle sind in Kapitel 2 zusammengefasst. Die Qualitätskontrollabteilung insgesamt hat noch weitere Aufgaben, wie die Festlegung, Validierung und Ausführung aller Qualitätskontrollverfahren, Beaufsichtigung der Kontrolle von Referenz- und/oder Rückstellmustern von Materialien und Produkten, soweit zutreffend, Sicherstellung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse, die die Materialien und Produkte enthalten, Sicherstellung der Überwachung der Produktstabilität, Mitwirkung an der Untersuchung von Beanstandungen hinsichtlich der Produktqualität, usw. Alle diese Vorgänge sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren durchgeführt und, wenn nötig, protokolliert werden.

6.3 Die Bewertung des Fertigprodukts sollte alle relevanten Faktoren umfassen, einschließlich der Produktionsbedingungen, der Ergebnisse von Inprozesskontrollen, der nochmaligen Überprüfung der Herstellungs-(einschließlich Verpackungs-)dokumentation, der Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Fertigprodukts und der Überprüfung der endgültigen Packung.

6.4 Das Personal der Qualitätskontrolle sollte Zugang zu den Produktionsbereichen haben, um Proben zu nehmen und, soweit zutreffend, Untersuchungen durchzuführen.

Gute Kontrolllabor-Praxis

6.5 Räumlichkeiten und Ausrüstung von Kontrolllaboratorien sollten den in Kapitel 3 beschriebenen allgemeinen und besonderen Anforderungen an Qualitätskontrollbereiche entsprechen. Laborausrüstung sollte nicht routinemäßig zwischen Hochrisikobereichen transportiert werden, um zufällige Kreuzkontaminationen zu vermeiden. Insbesondere sollte das mikrobiologische Labor so angeordnet sein, dass das Risiko von Kreuzkontaminationen minimiert wird.

6.6 Das Personal, die Räumlichkeiten und die Ausrüstung in den Laboratorien sollten den Aufgaben entsprechen, die sich aus der Art und dem Umfang der Herstellungstätigkeiten ergeben. Der Einsatz externer Laboratorien in Übereinstimmung mit den in Kapitel 7 „Prüfung im Auftrag“ beschriebenen Grundsätzen kann aus bestimmten Gründen akzeptiert werden. Dies sollte jedoch in den Protokollen der Qualitätskontrolle vermerkt werden.

Dokumentation

6.7 Laborunterlagen sollten den im Kapitel 4 genannten Anforderungen entsprechen. Ein wesentlicher Teil der dort genannten Dokumentation betrifft die Qualitätskontrolle. Die folgenden Unterlagen sollten der Qualitätskontrollabteilung ohne Weiteres zur Verfügung stehen:

- i. Spezifikationen;
- ii. Verfahren, die die Probenahme, Testung, Aufzeichnungen (einschließlich der Arbeitsblätter und/oder Laborjournale), die Dokumentation und die Verifizierung beschreiben;
- iii. Verfahren zur Kalibrierung/Qualifizierung von Geräten und zur Wartung der Ausrüstung sowie zur Dokumentation;
- iv. Verfahren zur Untersuchung von OOS-Ergebnissen (Out of Specification results) und OOT-Ergebnissen (Out of Trend results);



- v. Testprotokolle und/oder Analysenzertifikate;
- vi. soweit erforderlich, Daten aus der Überwachung der Umgebungsbedingungen (Luft, Wasser und andere Betriebsmittel);
- vii. soweit zutreffend, Protokolle über die Validierung der Prüfmethoden.

6.8 Alle Unterlagen der Qualitätskontrolle, die sich auf ein Chargenprotokoll beziehen, sollten gemäß der in Kapitel 4 beschriebenen Grundsätze zur Aufbewahrung der Chargendokumentation aufbewahrt werden.

6.9 Einige Daten (z. B. Testergebnisse, Ausbeuten, Umgebungskontrollen) sollten so aufgezeichnet werden, dass Trends ermittelt werden können. Alle OOT-Ergebnisse oder Daten, die außerhalb der Spezifikation liegen, sollten angesprochen und untersucht werden.

6.10 Zusätzlich zu den zu einem Chargenprotokoll gehörenden Informationen sollten andere Rohdaten wie Laborjournale und/oder -aufzeichnungen aufbewahrt werden und schnell zur Verfügung stehen.

Probenahme

6.11 Die Probenahme sollte durchgeführt und dokumentiert werden nach genehmigten, schriftlich festgelegten Verfahren, die Folgendes beschreiben:

- i. Methode der Probenahme;
- ii. einzusetzende Ausrüstung;
- iii. zu entnehmende Probenmenge;
- iv. Anweisungen für jede erforderliche Unterteilung der Probe;
- v. Art und Beschaffenheit des zu verwendenden Probenbehältnisses;
- vi. Kennzeichnung von Behältnissen, aus denen Proben gezogen werden;
- vii. alle zu beachtenden besonderen Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei der Probenahme von sterilen oder giftigen Materialien;
- viii. Lagerungsbedingungen;
- ix. Anweisungen für die Reinigung und Aufbewahrung der Probenahmeausrüstung.

6.12 Die Proben sollten für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Es können weitere Proben entnommen werden, um sehr kritische Prozessschritte zu überwachen (z. B. Prozessbeginn oder Prozessende). Der Probeentnahmeplan sollte sachgerecht begründet sein und auf der Risikomanagement-Herangehensweise basieren.

6.13 Die Probenbehältnisse sollten Etiketten tragen mit Angabe des Inhalts, der Chargenbezeichnung, des Datums der Probenahme und der Behältnisse, aus denen die Proben entnommen wurden. Sie sollten in einer Art und Weise gehandhabt werden, mit der das Risiko einer Vermischung minimiert wird und um die Proben vor nachteiligen Lagerungsbedingungen zu schützen.

6.14 Weitere Anleitungen zu Referenz- und Rückstellmustern sind in Anhang 19 beschrieben.

Testung

6.15 Die Testmethoden sollten validiert sein. Ein Labor, das Testmethoden einsetzt, aber nicht die Originalvalidierung durchgeführt hat, sollte die Eignung der Testmethode nachweisen. Alle in den Arzneimittelzulassungsunterlagen oder dem technischen Dossier beschriebenen Testverfahren sollten in Übereinstimmung mit den genehmigten Methoden durchgeführt werden.

6.16 Die erhaltenen Ergebnisse sollten protokolliert werden. Die Ergebnisse von Parametern, die als Qualitätsmerkmale oder als kritisch identifiziert wurden, sollten daraufhin geprüft werden, ob ein Trend vorliegt und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Alle Berechnungen sollten kritisch überprüft werden.

6.17 Die durchgeführten Testungen sollten protokolliert werden. Die Protokolle sollten mindestens folgende Angaben enthalten:

- i. Name des Materials oder Produkts und, soweit zutreffend, Darreichungsform;
- ii. Chargenbezeichnung und, soweit zutreffend, Hersteller und/oder Lieferant;
- iii. Bezugnahme auf die jeweiligen Spezifikationen und Testverfahren;
- iv. Testergebnisse, einschließlich Beobachtungen und Berechnungen, sowie Referenz zu Analysenzertifikaten;
- v. Daten der Testung;
- vi. Namenszeichen der Personen, die die Testungen durchgeführt haben;
- vii. soweit zutreffend, Namenszeichen der Personen, die die Testungen und Berechnungen verifiziert haben;
- viii. klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift der hierfür als verantwortlich bestellten Person;
- ix. Bezugnahme auf die eingesetzte Ausrüstung.

6.18 Alle Inprozesskontrollen, auch die im Produktionsbereich vom dortigen Personal durchgeführten, sollten nach Methoden erfolgen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Die Ergebnisse sollten protokolliert werden.



6.19 Auf die Qualität von Laborreagenzien, Lösungen, Glaswaren, Referenzstandards und Kulturmedien sollte besonders geachtet werden. Ihre Zubereitung und Kontrolle sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen. Der Grad der Kontrollen sollte angemessen sein zu ihrem Gebrauch und zu den verfügbaren Stabilitätsdaten.

6.20 Referenzstandards sollten so hergestellt werden, dass sie für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind. Ihre Eignung und entsprechende Zertifizierung sollte klar festgestellt und dokumentiert werden. Sofern amtliche Referenzstandards (Compendial reference standards) von einer offiziell anerkannten Quelle verfügbar sind, sollten sie, wenn nichts anderes gerechtfertigt erscheint, vorzugsweise als Primärstandards genutzt werden (der Gebrauch von Sekundärstandards ist dann erlaubt, wenn ihre Rückverfolgbarkeit zu den Primärstandards nachgewiesen und dokumentiert wurde). Diese Compendial-Referenzstandards sollten für die Zwecke eingesetzt werden, die in der entsprechenden Monographie beschrieben sind, sofern von der national zuständigen Behörde nichts anderes zugelassen ist.

6.21 Laborreagenzien, Lösungen, Referenzstandards und Kulturmedien sollten mit dem Datum ihrer Zubereitung, dem Öffnungsdatum und der Unterschrift der Person versehen sein, die sie hergestellt hat. Das Verfalldatum der Reagenzien und der Kulturmedien sowie besondere Lagerungsbedingungen sollten auf dem Etikett angegeben werden. Außerdem sollten bei volumetrischen Lösungen das Datum der letzten Einstellung und der jeweils gültige Faktor vermerkt sein.

6.22 Falls nötig, sollte das Eingangsdatum von jeder für die Testungen verwendeten Substanz (z. B. Reagenzien, Lösungen und Referenzstandards) auf dem Behältnis vermerkt werden. Anweisungen für Gebrauch und Aufbewahrung sollten befolgt werden. In bestimmten Fällen können eine Identitätsprüfung und/oder eine andere Prüfung der Reagenzien nach Erhalt oder vor Gebrauch nötig sein.

6.23 Kulturmedien sollten in Übereinstimmung mit den Anforderungen des jeweiligen Medienherstellers zubereitet werden, sofern dies nicht anderweitig wissenschaftlich gerechtfertigt werden kann. Die Leistung sämtlicher Kulturmedien sollte vor der Verwendung überprüft werden.

6.24 Benutzte mikrobiologische Kulturmedien und Stämme sollten nach einer Standardmethode dekontaminiert und so entsorgt werden, dass eine Kreuzkontamination und Aufbewahrung von Resten vermieden wird. Die Haltbarkeit für den Gebrauch der mikrobiologischen Medien sollte festgelegt, dokumentiert und wissenschaftlich gerechtfertigt sein.

6.25 Tiere, die bei der Prüfung von Bestandteilen, Materialien oder Produkten eingesetzt werden, sollten, gegebenenfalls vor ihrer Verwendung, in Quarantäne gehalten werden. Sie sollten so gehalten und kontrolliert werden, dass ihre Eignung für die beabsichtigte Verwendung gesichert ist. Sie sollten identifiziert werden und ausreichende Aufzeichnungen über die Geschichte ihrer Verwendung sollten aufbewahrt werden.

Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

6.26 Nach der Markteinführung sollte die Stabilität des Arzneimittels nach einem kontinuierlichen geeigneten Verfahren überwacht werden, das das Auffinden stabilitätsbezogener Fragen/Probleme (z. B. Änderungen des Verunreinigungsgrads oder im Dissolutionsverhalten) in Bezug auf die Arzneiform und ihre Verpackung erlaubt.

6.27 Zweck des fortlaufenden Stabilitätsprogramms ist, das Produkt während seiner Haltbarkeitsdauer zu überwachen und festzustellen, dass das Produkt unter den seiner Kennzeichnung entsprechenden Lagerungsbedingungen seine Spezifikationen erfüllt und dies auch für die gesamte Haltbarkeitsdauer erwartet werden kann.

6.28 Dies gilt hauptsächlich für das Arzneimittel in seiner Verkaufsverpackung, jedoch sollte auch die Einbeziehung von Bulkware in das Programm erwogen werden. Zum Beispiel sollte, wenn Bulkware vor ihrer Verpackung und/oder ihrem Versand von einer Herstellungsstätte zu einer Verpackungsstätte über einen langen Zeitraum gelagert wird, der Einfluss dieser Konditionen auf die Stabilität des verpackten Produkts beurteilt und unter Umgebungsbedingungen überprüft werden. Zusätzlich sollten Zwischenprodukte, die über längere Zeiträume gelagert und eingesetzt werden, Berücksichtigung finden. Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt werden während der Produktentwicklung durchgeführt und müssen nicht kontinuierlich überwacht werden. Jedoch kann erforderlichenfalls auch die Stabilität von zubereiteten Produkten überwacht werden.

6.29 Das fortlaufende Stabilitätsprogramm sollte in einem schriftlichen Plan nach den allgemeinen Regeln in Kapitel 4 beschrieben und die Ergebnisse sollten in einem formalisierten Bericht niedergelegt werden. Die im Rahmen des fortlaufenden Stabilitätsprogramms verwendete Ausrüstung (u. a. Klimakammern) sollte qualifiziert sein und gewartet werden, den allgemeinen Regeln des Kapitels 3 und Anhang 15 folgend.

6.30 Der Plan für ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm sollte sich bis zum Endpunkt der jeweiligen Haltbarkeitsdauer erstrecken und mindestens folgende Angaben beinhalten:

- i. Anzahl der Chargen pro Stärke und unterschiedlicher Chargengröße, sofern zutreffend;
- ii. relevante physikalische, chemische, mikrobiologische und biologische Testverfahren;
- iii. Akzeptanzkriterien;
- iv. Bezugnahme auf die Testverfahren;
- v. Beschreibung des Verschlusssystems der Behältnisse;
- vi. Prüfintervalle (Zeitpunkte);
- vii. Beschreibung der Lagerungsbedingungen (es sollten – im Einklang mit der Produktkennzeichnung – standardisierte ICH-Bedingungen für Langzeitstudien verwendet werden);
- viii. sonstige für das jeweilige Arzneimittel spezifische Parameter.



6.31 Der Plan für das fortlaufende Stabilitätsprogramms kann sich von dem der ursprünglichen Langzeitstabilitätsstudie in den Arzneimittelzulassungsunterlagen unterscheiden, vorausgesetzt, dass dies begründet und im Plan dokumentiert ist (z. B. Prüffrequenz oder bei Aktualisierungen bzgl. ICH/VCH-Empfehlungen).

6.32 Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz sollten eine ausreichende Datenmenge liefern, um Trendanalysen zu ermöglichen. Sofern dies nicht anderweitig gerechtfertigt werden kann, sollte von jedem hergestellten Produkt mindestens eine Charge pro Jahr für jede Stärke und, falls erforderlich, jedes Primärverpackungsmaterial in das Stabilitätsprogramm einbezogen werden (es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt). Für Produkte, für deren fortlaufende Stabilitätsüberwachung normalerweise eine Prüfung unter Verwendung von Tieren erforderlich ist und keine geeigneten alternativen, validierten Prüfverfahren zur Verfügung stehen, kann für die Entscheidung über die Prüffrequenz eine Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen werden. Das Prinzip der „Bracketing und Matrixing Designs“ kann angewendet werden, wenn dies im Plan wissenschaftlich begründet wird.

6.33 In bestimmten Situationen sollten zusätzliche Chargen in das fortlaufende Stabilitätsprogramm einbezogen werden. Zum Beispiel sollten fortlaufende Stabilitätsstudien nach jeder signifikanten Änderung oder Abweichung vom Herstellungsprozess oder der Verpackung durchgeführt werden. Der Einschluss jedes Aufarbeitungs-, Umarbeitungs- oder Rückgewinnungsprozesses in das Programm sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden.

6.34 Ergebnisse von fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten dem Schlüsselpersonal und insbesondere der/den Sachkundigen Person(en) zur Verfügung gestellt werden. Wenn die fortlaufenden Stabilitätsstudien in einer anderen Betriebsstätte als der Herstellungsstätte der Bulkware oder des Endprodukts durchgeführt werden, sollte eine schriftliche Vereinbarung zwischen den beteiligten Parteien vorliegen. Die Ergebnisse der fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten zur Überprüfung durch die zuständige Behörde in der Herstellungsstätte verfügbar sein.

6.35 OOS-Ergebnisse oder signifikante atypische Trends sollten untersucht werden. Jedes bestätigte OOS-Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend, die Chargen betreffen, die für den Markt freigegeben waren, sollte den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden. Eine mögliche Auswirkung auf auf dem Markt befindliche Chargen sollte in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des GMP Leitfadens und in Abstimmung mit der jeweiligen zuständigen Behörde sorgfältig untersucht werden.

6.36 Eine Zusammenfassung aller generierten Daten, einschließlich aller vorläufig getroffenen Schlussfolgerungen zum Programm, sollte schriftlich erstellt und aufbewahrt werden. Diese Zusammenfassung sollte einer regelmäßigen Überprüfung unterzogen werden.

Technischer Transfer von Prüfmethoden

6.37 Vor einem Transfer von Prüfmethoden sollte der Transferbetrieb belegen, dass die Testmethode(n) mit denen, die in den Arzneimittelzulassungsunterlagen oder den relevanten technischen Dossiers beschrieben sind, übereinstimmen. Die ursprüngliche(n) Validierung(en) der Testmethode(n) sollte(n) überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie mit den geltenden ICH/VCH-Anforderungen übereinstimmen. Eine Lückenanalyse sollte durchgeführt und dokumentiert werden, um alle ergänzenden Validierungen zu identifizieren, die vor dem technischen Transferprozess durchgeführt werden sollten.

6.38 Der Transfer von einem Labor (Transferlabor) zu einem anderen Labor (Erhaltendes Labor) sollte in einem detaillierten Plan beschrieben sein.

6.39 Das Transferprotokoll sollte mindestens die folgenden Parameter einschließen:

- i. Identifizierung der durchzuführenden Testung und der relevanten Prüfmethode(n), die dem Transfer unterzogen werden sollen;
- ii. Identifizierung der zusätzlichen Schulungsanforderungen;
- iii. Identifizierung der Standards und zu prüfenden Proben;
- iv. Identifizierung spezieller Transport- und Lagerungsbedingungen der Prüfgegenstände;
- v. die Akzeptanzkriterien, basierend auf der aktuellen Studie zur Validierung der Methodik und in Hinblick auf die ICH/VCH-Anforderungen.

6.40 Abweichungen vom Plan sollten vor Abschluss des technischen Transferprozesses untersucht werden. Der technische Transferbericht sollte das Vergleichsergebnis des Prozesses dokumentieren und, soweit zutreffend, Bereiche identifizieren, die weitere Revalidierungen der Testmethoden erfordern.

6.41 Gegebenfalls richten sich spezielle Anforderungen, die in anderen Europäischen Leitlinien beschrieben werden, an den Transfer besonderer Testmethoden (z. B. Nahinfrarotspektroskopie).