

Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Teil I - Arzneimittel

Bundesministerium für Gesundheit
Bekanntmachung
zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und
Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV¹
vom 12. August 2014

Die Europäische Kommission hat die Kapitel 1 und 7 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 31. Januar 2013 anzuwenden. Sie hat darüber hinaus auch das Kapitel 2 überarbeitet, das ab Februar 2014 Anwendung findet sowie das Kapitel 6, dessen Anwendung ab dem 1. Oktober 2014 Anwendung finden soll.

Hiermit werden die vom Bundesministerium für Gesundheit in die **deutsche Sprache übersetzte neuen Kapitel 1, 2, 6 und 7 des EG-GMP Leitfadens** nach § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung über die Anforderungen an die Organ- und Spendercharakterisierung und an den Transport von Organen sowie über die Anforderungen an die Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen und zur Änderung der TPG-Gewebeverordnung und der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 11. Februar 2013 (BGBl. I S. 188) geändert worden ist, bekannt gemacht (Anlage 1 bis 4).

Der Leitfaden und die nach § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung bekannt gemachten Anhänge sind auch auf der Internetseite des Bundesministeriums für Gesundheit, www.bmg.bund.de, abrufbar.
Bonn, den 12. August 2014

114 - 41031/001

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag
Dr. D. Krüger

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

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

Kapitel 1

Pharmazeutisches Qualitätssystem

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 3

Grund der Änderung: Die Ergänzungen des Textes in Kapitel 1 wurden zur Anpassung an die Konzepte und Terminologie in der dreiteiligen Leitlinie ICH Q10 zum Pharmazeutischen Qualitätssystem vorgenommen. Insofern wurde auch die Überschrift des Kapitels entsprechend angepasst.

Termin des Inkrafttretens: 31. Januar 2013

Grundsätze

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss Arzneimittel so herstellen, dass ihre Eignung für den vorgesehenen Gebrauch gewährleistet ist, sie, soweit anwendbar, den Anforderungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung entsprechen und die Patienten keiner Gefahr wegen unzureichender Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit aussetzen. Für die Erreichung dieses Qualitätsziels ist die Geschäftsleitung eines Unternehmens verantwortlich und erfordert die Beteiligung und Einsatzbereitschaft der Mitarbeiter in vielen verschiedenen Abteilungen und auf allen Ebenen eines Unternehmens sowie die der Zulieferer und Vertriebsunternehmen. Um das Ziel zuverlässig zu erreichen, muss das Unternehmen über ein umfassend geplantes und korrekt implementiertes Pharmazeutisches Qualitätssystem¹ verfügen, das die Gute Herstellungspraxis und ein Qualitäts-Risikomanagement beinhaltet. Dieses System sollte vollständig dokumentiert sein und seine Funktionstüchtigkeit überwacht werden. Alle Bereiche des Pharmazeutischen Qualitätssystems sollten angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten und Ausrüstungen ausgestattet sein. Für den Inhaber der Herstellungserlaubnis und für die sachkundige(n) Person(en) bestehen zusätzliche rechtliche Verpflichtungen.

Die Grundkonzepte des Qualitätsmanagements, der Guten Herstellungspraxis und des Qualitäts-Risikomanagements sind miteinander verflochten. Sie werden im Folgenden beschrieben, um ihre Verflechtung und grundlegende Bedeutung für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu unterstreichen.

Pharmazeutisches Qualitätssystem

1.1 Qualitätsmanagement ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produkts beeinflussen. Es stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Qualitätsmanagement umfasst daher die Gute Herstellungspraxis.

¹ Artikel 6 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EG verlangt von Herstellern ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem zu errichten und in Kraft zu setzen. Der Begriff Pharmazeutisches Qualitätssystem wird in diesem Kapitel genutzt im Interesse der Konsistenz mit der ICH Q 10 Terminologie. Für die Zwecke dieses Kapitels können die Begriffe als gegenseitig austauschbar gesehen werden.

1.2 GMP ist anzuwenden auf alle Laufzeitphasen von der Herstellung des Prüfpräparats, dem Technologietransfer, der kommerziellen Herstellung bis zur Produkteinstellung. Jedoch kann das Pharmazeutische Qualitätssystem erweitert werden bis zum Stadium der pharmazeutischen Entwicklung, wie in ICH Q 10 beschrieben, welches, obwohl optional, die Innovation und kontinuierliche Weiterentwicklung unterstützen und die Verbindung zwischen der pharmazeutischen Entwicklung und den Herstellungsaktivitäten stärken sollte. ICH Q 10 wird in Teil III des Leitfadens abgebildet und kann als Ergänzung dieses Kapitels genutzt werden.

1.3 Die Größe und die Vielschichtigkeit der Aktivitäten einer Firma sollten berücksichtigt werden, wenn ein neues Pharmazeutisches Qualitätssystem entwickelt oder ein bestehendes modifiziert wird. Das Design des Systems sollte angemessene Grundsätze eines Risikomanagements einschließlich des Gebrauchs sachgemäßer Hilfsmittel enthalten. Während einige Aspekte des Systems firmenweit und andere Betriebsstätten spezifisch sein können, wird die Funktionsfähigkeit des Systems normalerweise in der Betriebsstätte nachgewiesen.

1.4 Ein für die Arzneimittelherstellung geeignetes Pharmazeutisches Qualitätssystem sollte sicherstellen, dass

- (i) die Produktrealisierung erreicht wird durch Entwurf, Planung, Einführung, Aufrechterhalten und kontinuierliche Verbesserung eines Systems, das die beständige Auslieferung von Produkten mit angemessenen Qualitätsmerkmalen erlaubt;
- (ii) Produkt- und Prozesskenntnisse während aller Lebenszyklenstadien geschaffen werden;
- (iii) die Arzneimittel unter Berücksichtigung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis konzipiert und entwickelt werden;
- (iv) Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis beinhalten;
- (v) Verantwortungsbereiche auf Leitungsebene eindeutig festgelegt sind;
- (vi) Vereinbarungen getroffen sind für die Herstellung, die Lieferung und den Einsatz der richtigen Ausgangsstoffe und des korrekten Verpackungsmaterials, die Auswahl und das Monitoring der Lieferanten und für die Überprüfung, dass jede Lieferung über die genehmigte Lieferkette läuft;
- (vii) Prozesse vorhanden sind zur Sicherstellung der Handhabung ausgelagerter Aktivitäten;
- (viii) durch Entwicklung und Einsatz wirksamer Monitoring- und Kontrollsysteme ein Kontrollstatus eingeführt und aufrechterhalten ist für die Prozessdurchführung und Produktqualität;
- (ix) die Ergebnisse des Produkt- und Prozessmonitoring berücksichtigt werden bei der Chargenfreigabe, bei der Überprüfung von Abweichungen und mit Blick auf Vorbeugungsmaßnahmen, um eventuel-

- le Abweichungen zukünftig zu verhindern;
- (x) alle notwendigen Prüfungen der Zwischenprodukte sowie alle weiteren Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden;
 - (xi) ein kontinuierlicher Fortschritt ermöglicht wird durch Einführung von Qualitätsverbesserungen entsprechend des aktuellen Prozess- und Produktkenntnisstands;
 - (xii) Vereinbarungen getroffen sind für eine prospektive Beurteilung geplanter Änderungen und ihrer Genehmigung vor der Einführung, unter Beachtung einer behördlichen Anzeige- und Genehmigungspflicht, soweit erforderlich;
 - (xiii) nach Einführung jeder Änderung eine Auswertung vorgenommen wird, um zu bestätigen, dass die Qualitätsziele erreicht wurden und dass keine unbeabsichtigte schädliche Wirkung auf die Produktqualität vorliegt;
 - (xiv) ein geeigneter Grad einer Ursachenanalyse angewandt wird während der Überprüfung von Abweichungen, vermuteten Produktfehlern und anderen Problemen. Dies kann durch Verwendung von Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements eruiert werden. In Fällen, in denen die genaue Ursache nicht eruiert werden kann, sollte erwogen werden, die wahrscheinlichste(n) Ursache(n) zu identifizieren und diese anzugehen. Wenn ein menschlicher Fehler als Ursache vermutet oder identifiziert wurde, sollte dies begründet werden unter Beachtung, dass sichergestellt wurde, dass verfahrenstechnische oder systembasierte Fehler, sofern vorhanden, nicht übersehen wurden. Angemessene Korrekturmaßnahmen und/oder vorbeugende Maßnahmen (CAPAs) sollten identifiziert und ergriffen werden als Reaktion auf die Überprüfung. Die Wirksamkeit solcher Maßnahmen sollte überwacht und bewertet werden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements.
 - (xv) Arzneimittel nicht verkauft oder ausgeliefert werden, bevor eine Sachkundige Person bescheinigt hat, dass jede Herstellungscharge in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln relevanten Vorschriften hergestellt und kontrolliert wurde;
 - (xvi) ausreichende Vorkehrungen bestehen, um so weit wie möglich sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, vertrieben und anschließend gehandhabt werden, dass die Qualität während ihrer Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt;
 - (xvii) ein Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitäts-Audits zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des Pharmazeutischen Qualitätssystems vorhanden ist.

1.5 Die Geschäftsleitung hat die ultimative Verantwortung zur Sicherstellung, dass ein wirksames Pharmazeutisches Qualitätssystem vorhanden und mit angemessenen Mitteln ausgestattet ist und dass Funktionen,

Verantwortlichkeiten und Befugnisse überall in der Organisation festgelegt, kommuniziert und eingeführt sind. Die Führung und aktive Beteiligung der Geschäftsleitung im Pharmazeutischen Qualitätssystem ist essentiell. Diese Führung sollte die Unterstützung und das Engagement des Personals auf allen Ebenen und in allen Betriebsstätten innerhalb der Organisation für das Pharmazeutische Qualitätssystem sicherstellen.

1.6 Es sollten regelmäßig wiederkehrende Überprüfungen des Funktionierens des Pharmazeutischen Qualitätssystems durch das Management (Management review), unter Einbeziehung der Geschäftsleitung durchgeführt werden, um Möglichkeiten für eine Verbesserung der Produkte, Prozesse und des Systems selbst zu identifizieren.

1.7 Das Pharmazeutische Qualitätssystem sollte festgelegt und dokumentiert werden. Ein Qualitätshandbuch oder ähnliche Dokumentation sollte etabliert werden, das eine Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems einschließlich der Verantwortlichkeiten des Managements beinhaltet.

Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)

1.8 Gute Herstellungspraxis ist der Teil des Qualitätsmanagements, der gewährleistet, dass die Produkte gleich bleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung oder der Produktspezifikation entsprechen. Gute Herstellungspraxis betrifft sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle. Die grundlegenden Anforderungen der Guten Herstellungspraxis sind folgende:

(i) alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen systematisch überprüft und sind nachweislich geeignet, gleich bleibend Arzneimittel hervorzubringen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen;

- (ii) kritische Herstellungsschritte und wesentliche Prozessänderungen sind validiert;
- (iii) alle für die Gute Herstellungspraxis erforderlichen Ausstattungen werden zur Verfügung gestellt, einschließlich:
 - angemessen qualifiziertes und geschultes Personal;
 - geeignete, ausreichend große Räumlichkeiten;
 - geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen;
 - einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten;
 - genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen, in Übereinstimmung mit dem Pharmazeutischen Qualitätssystem;
 - geeignete Lagerung und geeigneter Transport;
- (iv) Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sind als Vorschriften in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten

- speziell für die vorhandenen Anlagen;
- (v) die Verfahren werden korrekt ausgeführt und das ausführende Personal ist in der ordnungsgemäßen Ausführung der Verfahren geschult;
- (vi) während der Herstellung werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten Protokolle erstellt, aus denen -hervorgeht, dass alle nach den festgelegten Verfahren und Anweisungen erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und die erhaltene Menge und Qualität des Produkts den Erwartungen entspricht;
- (vii) alle relevanten Abweichungen werden vollständig aufgezeichnet, mit dem Ziel untersucht, die eigentliche Ursache festzustellen und angemessene Korrekturmaßnahmen und vorbeugende Maßnahmen werden eingeführt;
- (viii) Herstellungsprotokolle einschließlich Vertriebsprotokolle, anhand derer sich die vollständige Historie einer Charge zurückverfolgen lässt, werden in zugänglicher und nachvollziehbarer Form aufbewahrt;
- (ix) der Vertrieb der Produkte erfolgt so, dass jedes Qualitätsrisiko minimiert wird und die Gute Vertriebspraxis beachtet wird;
- (x) es besteht ein System, mit dem jede Herstellungscharge von der Bereitstellung oder dem Verkauf zurückgerufen werden kann;
- (xi) Beanstandungen über die Produkte werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein erneutes Auftreten der Fehler zu verhindern.

Qualitätskontrolle

1.9 Qualitätskontrolle ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und -Testungen sowie Organisations-, Dokumentations- und Freigabeverfahren befasst, mit denen gewährleistet wird, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden und dass sowohl die benötigten Materialien als auch die hergestellten Produkte für Verkauf oder Auslieferung erst freigegeben werden, wenn ihre Qualität als zufrieden stellend beurteilt wurde. Die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

- (i) geeignete Einrichtungen, geschultes Personal und genehmigte Verfahrensbeschreibungen sind verfügbar für die Probenahme und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware sowie -Fertigprodukten und, soweit dies die Gute Herstellungspraxis erfordert, für die Überwachung der Umgebungsbedingungen;
- (ii) Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten werden durch dafür zugelassene Personen und nach genehmigten Methoden entnommen;
- (iii) die Testmethoden sind validiert;

- (iv) Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Testverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und untersucht;
- (v) die Fertigprodukte enthalten die Wirkstoffe, die qualitativ und quantitativ der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung entsprechen, weisen die erforderliche Reinheit auf, befinden sich in den richtigen Behältnissen und sind ordnungsgemäß gekennzeichnet;
- (vi) Protokolle werden erstellt über die Ergebnisse der Überprüfung und die Auswertung der Prüfung der Materialien, Zwischenprodukte und Bulkware sowie Fertigprodukte hinsichtlich der Anforderungen der Spezifikation. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der relevanten Herstellungsdokumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren;
- (vii) keine Produktcharge wird vor der Zertifizierung durch eine Sachkundige Person, dass sie übereinstimmt mit den relevanten Genehmigungen in Einklang mit Anhang 16, für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben;
- (viii) Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und Produkten werden in ausreichender Menge in Einklang mit Anhang 19 aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Die Probe wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt.

Produktqualitätsüberprüfung

1.10 Es sollten regelmäßig periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel einschließlich der nur für den Export bestimmten Produkte mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren. Solche Überprüfungen sollten normalerweise unter Berücksichtigung vorhergehender Überprüfungen jährlich durchgeführt und dokumentiert werden und mindestens Folgendes beinhalten:

- (i) Eine Überprüfung der für das Produkt eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, hauptsächlich von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden und insbesondere die Nachverfolgbarkeit der Lieferkette bei Wirkstoffen.
- (ii) Eine Überprüfung kritischer Inprozesskontrollen und der Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen.
- (iii) Eine Überprüfung aller Chargen, die den festgelegten Spezifikationen nicht entsprachen und der dazugehörigen Untersuchungen.
- (iv) Eine Überprüfung aller signifikanten Abweichungen oder Nicht-

Übereinstimmungen, der dazugehörigen Untersuchungen und der Effektivität daraus resultierender Korrektiv- und Präventivmaßnahmen.

- (v) Eine Überprüfung aller durchgeführten Änderungen am Prozess oder den Analysemethoden.
- (vi) Eine Überprüfung der eingereichten/genehmigten/abgelehnten Änderungen im Arzneimittelzulassungsdossier, einschließlich solcher, die sich auf Arzneimittel beziehen, die ausschließlich für den Export bestimmt sind.
- (vii) Eine Überprüfung aller Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms und etwaiger negativer Trends.
- (viii) Eine Überprüfung aller qualitätsbezogener Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe und der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen.
- (ix) Eine Überprüfung der Angemessenheit aller früheren Korrekturmaßnahmen an Herstellungsprozessen oder der Ausrüstung.
- (x) Eine Überprüfung der Post-marketing-Verpflichtungen, die nach dem Inverkehrbringen neu zugelassener Arzneimittel oder nach Durchführung einer Zulassungsänderung bestehen.
- (xi) Den Qualifizierungsstatus relevanter Ausrüstungen und Betriebsmittel, z. B. Heizung/Be- und Entlüftung/Klimatisierung, Wasser, komprimierte Gase etc.
- (xii) Eine Überprüfung aller vertraglichen Vereinbarungen wie in Kapitel 7 beschrieben, um sicherzustellen, dass sie auf dem neuesten Stand sind.

1.11 Der Hersteller und, sofern nicht identisch, der Arzneimittelzulassungsinhaber sollte die Ergebnisse dieser -Überprüfung bewerten und es sollte eine Einschätzung erfolgen, ob korrektive oder präventive Maßnahmen oder eine Revalidierung im Rahmen des Pharmazeutischen Qualitätssystems durchzuführen sind. Es sollten Verfahren auf Leitungsebene für die laufende Leitung und Überwachung dieser Maßnahmen vorhanden sein und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen im Rahmen von Selbstinspektionen verifiziert werden. Qualitätsüberprüfungen können nach Produkttyp, z. B. feste Darreichungsformen, flüssige Darreichungsformen, Sterilprodukte, etc. zusammengefasst durchgeführt werden, wo dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist.

Wenn der Arzneimittelzulassungsinhaber nicht der Hersteller des Produkts ist, sollte eine technische Vereinbarung zwischen den verschiedenen Parteien bestehen, die ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten bei der Durchführung der Qualitätsüberprüfung festlegt.

Qualitäts-Risikomanagement

1.12 Qualitäts-Risikomanagement ist ein systematischer Prozess für die Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung der Risiken eines Arzneimittels. Es kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv angewandt werden.

1.13 Das Qualitäts-Risikomanagementsystem soll sicherstellen, dass

- (i) die Bewertung des Risikos für die Qualität auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen mit dem Prozess basiert und letztlich in Zusammenhang gebracht wird mit dem Schutz des Patienten;
- (ii) der Grad der Bemühungen, der Förmlichkeit und Dokumentation des Qualitäts-Risikomanagementprozesses in Einklang steht mit dem Grad des Risikos.

Beispiele für die Prozesse und Anwendungen des Qualitäts-Risikomanagements können unter anderem gefunden werden in ICH Q9, der in Part III des Leitfadens enthalten ist.

Kapitel 2

Personal

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 Änderungen wurden zur Einbeziehung der Prinzipien des „Pharmazeutischen Qualitätssystems“, wie in der dreiteiligen Leitlinie ICH Q10 beschrieben, vorgenommen. Ein Abschnitt wurde über Berater -(Consultants) aufgenommen.

Termin des Inkrafttretens: 16. Februar 2014

Grundsätze

Die einwandfreie Herstellung von Arzneimitteln hängt vom Personal ab. Daher muss qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl vorhanden sein, um alle in der Verantwortung des Herstellers liegenden Aufgaben auszuführen. Die individuellen Verantwortungsbereiche sollten von jedem Einzelnen klar verstanden und aufgezeichnet sein. Alle Mitarbeiter sollten über die sie angehenden Grundsätze der Guten Herstellungspraxis Bescheid wissen und zu Beginn ihrer Tätigkeit und fortlaufend geschult werden, einschließlich der Hygieneunterweisungen, soweit sie für sie von Bedeutung sind.

Allgemeine Anforderungen

2.1 Der Hersteller sollte über Personal in ausreichender Zahl und mit der erforderlichen Qualifikation und praktischen Erfahrung verfügen. Die Geschäftsleitung sollte ausreichende und angemessene Ressourcen (menschliche und finanzielle Ressourcen, Materialien, Einrichtungen und Ausrüstungen) festlegen und bereitstellen für die Einführung und Aufrechterhaltung des Qualitätsmanagementsystems und kontinuierlich seine Wirksamkeit verbessern. Die jedem Einzelnen zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten nicht so umfangreich sein, dass sich daraus irgendwelche Qualitätsrisiken ergeben.

2.2 Der Hersteller muss ein Organigramm haben, in dem die Beziehungen zwischen den Leitern der Herstellung, der Qualitätskontrolle und, soweit zutreffend, der Qualitätssicherung oder der Qualitätseinheit, wie in Abschnitt 2.5 genannt, und der Position der Sachkundigen Person(en) in der Führungshierarchie klar gezeigt werden.

2.3 Mitarbeitern in verantwortlicher Stellung sollten spezifische Aufgaben zugewiesen sein, die in Arbeitsplatzbeschreibungen schriftlich niedergelegt sind, und ausreichende Befugnisse haben, ihre Verantwortlichkeiten auszuführen. Ihre Aufgaben können auf hierfür benannte, ausreichend qualifizierte Vertreter übertragen werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des mit der Anwendung der Guten Herstellungspraxis befassten Personals dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen.

2.4 Die Geschäftsleitung hat die ultimative Verantwortung, dass ein wirksames Qualitätsmanagementsystem vorhanden ist, um die Qualitätsziele zu erreichen, und dass Funktionen, Verantwortlichkeiten und Befugnisse in der gesamten Organisation festgelegt, kommuniziert und eingeführt werden. Die Geschäftsleitung sollte eine Qualitätspolitik einführen, die die gesamten Intentionen und Ausrichtungen der Firma bezogen auf

die Qualität beschreibt, und die -fortwährende Eignung und Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems und der GMP Compliance durch Beteiligung im Management Review gewährleisten.

Personal in Schlüsselstellungen

2.5 Die Geschäftsführung sollte das Personal des Schlüsselmanagements festlegen, einschließlich des Leiters der Herstellung, des Leiters der Qualitätskontrolle sowie, wenn nicht mindestens einer der beiden Genannten für die in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG¹ beschriebenen Aufgaben verantwortlich ist, eine ausreichende Anzahl, aber mindestens eine hierfür zuständige(n) Sachkundige(n) Person(en). Normalerweise sollten Schlüsselpositionen mit Vollzeitbeschäftigten besetzt werden. Die Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle müssen voneinander unabhängig sein. In großen Unternehmen kann es notwendig sein, einige der unter den Abschnitten 2.7, 2.8 und 2.9 genannten Funktionen zu delegieren. Außerdem kann, abhängig von der Größe und Organisationsstruktur der Firma, ein eigenständiger Leiter der Qualitätssicherung oder der Qualitätseinheit -bestimmt werden. Wenn eine solche Funktion besteht, werden üblicherweise einige der in den Abschnitten 2.7, 2.8 und 2.9 genannten Verantwortlichkeiten von dem Leiter der Qualitätskontrolle und dem Leiter der Herstellung gemeinsam getragen und die Geschäftsführung sollte daher dafür Sorge tragen, dass die Aufgaben, Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten festgelegt sind.

2.6 Die Aufgaben der Sachkundigen Person(en) sind in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG beschrieben und können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- a) für die innerhalb der Europäischen Union hergestellten Arzneimittel muss eine Sachkundige Person sicherstellen, dass jede Charge unter Beachtung der in dem Mitgliedstaat geltenden Gesetze und in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Zulassung hergestellt und geprüft wurde²;

¹ Für Tierarzneimittel Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG.

² Gemäß Artikel 51 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG sind Arzneimittelchargen, die in einem Mitgliedstaat solchen Kontrollen unterzogen wurden, von den Kontrollen ausgenommen, wenn sie in einem anderen Mitgliedstaat in den Verkehr kommen und sofern sie von den Prüfberichten der Sachkundigen Person begleitet werden

- b) bei Arzneimitteln, die aus Drittstaaten kommen, unabhängig davon, ob das Produkt in der Europäischen Union hergestellt wurde, muss eine Sachkundige Person sicherstellen, dass jede importierte Charge in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse mindestens aller Wirkstoffe und aller anderen notwendigen Tests oder Überprüfungen zur Sicherstellung der Qualität der Arzneimittel in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Arzneimittelzulassung unterzogen wurde. Die Sachkundige Person muss zu dem Zeitpunkt, zu dem die Arbeitsgänge durchgeführt werden und vor jeder Freigabe in einem Register oder einem gleichwertigen Dokument bescheinigen, dass jede Herstellungscharge den Bestimmungen des Artikels 51 genügt.

Die für diese Aufgaben verantwortlichen Personen müssen die in Artikel 49³ der o. a. Richtlinie niedergelegten Qualifikationsanforderungen erfüllen, sie müssen dem Inhaber der Herstellungserlaubnis ständig und fortlaufend zur Verfügung stehen, um ihren Verpflichtungen nachkommen zu können.

Die Verantwortlichkeiten der Sachkundigen Person können delegiert werden, jedoch nur an andere Sachkundige Personen.

Ausführliche Anleitungen für die Aufgaben der Sachkundigen Person finden sich in Anhang 16.

2.7 Der Leiter der Herstellung hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- i. Sicherstellung, dass die Produkte gemäß den entsprechenden Anweisungen hergestellt und gelagert werden, um die erforderliche Qualität zu erhalten;
- ii. Genehmigung der Anweisungen für die Herstellungsvorgänge und Sicherstellung, dass diese genau eingehalten werden;
- iii. Sicherstellung, dass die Herstellungsprotokolle von einer befugten Person ausgewertet und unterschrieben werden;
- iv. Sicherstellung der Qualifizierung und Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung;
- v. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden;
- vi. Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung durchgeführt und entsprechend den jeweiligen Erfordernissen angepasst wird.

³ Für Tierarzneimittel Artikel 53 der Richtlinie 2001/82/EG.

2.8 Der Leiter der Qualitätskontrolle hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- i. Billigung oder, falls er es für erforderlich hält, Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten;
- ii. Sicherstellung, dass alle erforderlichen Testungen durchgeführt und die dazugehörigen Protokolle ausgewertet werden;
- iii. Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme, Prüfmethoden und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle;
- iv. Genehmigung und Überwachung von Analysenlaboren, die im Auftrag arbeiten;
- v. Sicherstellung der Qualifizierung und Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung;
- vi. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden;
- vii. Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung durchgeführt und entsprechend den jeweiligen Erfordernissen angepasst wird.

Weitere Aufgaben der Qualitätskontrollabteilung sind in Kapitel 6 zusammengefasst.

2.9 Die Leiter der Herstellung, der Qualitätskontrolle und wo dies relevant ist, der Qualitätssicherung oder der Qualitätseinheit teilen im Allgemeinen einige die Qualität, einschließlich des Designs, der wirksamen Umsetzung, des -Monitoring und der Aufrechterhaltung des Qualitätsmanagementsystems, betreffende Verantwortungsbereiche untereinander oder üben die Verantwortung gemeinsam aus. Je nach nationalen Regelungen können dies sein:

- i. Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente einschl. Ergänzungen;
- ii. Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen bei der Herstellung;
- iii. Betriebshygiene;
- iv. Validierung von Verfahren;
- v. Schulung;
- vi. Genehmigung und Überwachung von Materiallieferanten;
- vii. Genehmigung und Überwachung der Hersteller, die im Auftrag arbeiten und der Anbieter anderer GMP verwandter Aktivitäten;
- viii. Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für

- Material und Produkte;
- ix. Aufbewahrung von Protokollen;
- x. Überwachung der Einhaltung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis;

- xi. Überprüfungen, Untersuchungen und Entnahme von Proben zur Überwachung von Faktoren, die die Produktqualität beeinflussen können;
- xii. Teilnahme an Management reviews der Prozessausführung, Produktqualität und des Qualitätsmanagementsystems sowie Eintreten für kontinuierliche Verbesserungen;
- xiii. Sicherstellung, dass zeitgerechte und wirksame Kommunikations- und Auswertungsprozesse bestehen, mit -denen Qualitätsaspekte auf eine geeignete Stufe des Managements angehoben werden.

Schulung

2.10 Der Hersteller sollte für die Schulung aller Personen sorgen, die Aufgaben in den Produktions- oder Lagerbereichen oder in Kontrolllaboratorien zu erfüllen haben (einschließlich des technischen Wartungs- und des Reinigungspersonals) sowie auch für anderes Personal, dessen Tätigkeit die Produktqualität beeinflussen könnte.

2.11 Neben der Basisschulung in Theorie und Praxis des Qualitätsmanagementsystems und der Guten Herstellungspraxis sollten neu eingestellte Personen den ihnen jeweils zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult werden. Darüber hinaus sollte eine fortlaufende Schulung durchgeführt und deren effiziente Umsetzung in die Praxis periodisch bewertet werden. Es sollten Schulungsprogramme zur Verfügung stehen, die je nach Inhalt vom Leiter der Herstellung oder vom Leiter der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Aufzeichnungen über die Schulung sollten aufbewahrt werden.

2.12 Personal, das in Bereichen mit besonderen Kontaminationsrisiken arbeitet (z. B. in reinen Bereichen oder in Bereichen, in denen mit hochaktiven, toxischen, infektiösen oder sensibilisierenden Stoffen umgegangen wird), sollte eine spezielle Schulung erhalten.

2.13 Besucher oder ungeschultes Personal sollten möglichst nicht in Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche mitgenommen werden. Wenn dies jedoch unumgänglich ist, sollten sie vorher insbesondere über Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung informiert werden. Sie sollten streng beaufsichtigt werden.

2.14 Das Pharmazeutische Qualitätssystem und alle Maßnahmen, die

zur Verbesserung des Verständnisses und seiner Einführung führen können, sollten vollständig in den Schulungen diskutiert werden.

Personalhygiene

2.15 Es sollten detaillierte Hygieneprogramme erstellt und den unterschiedlichen Erfordernissen im Betrieb angepasst werden. Darin sollten Vorschriften zu Gesundheit, hygienischem Verhalten und Bekleidung des Personals enthalten sein. Diese Vorschriften sollten von jedem, der bei der Durchführung seiner Aufgaben Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche betritt, verstanden und sehr genau befolgt werden. Hygieneprogramme sollten von der Geschäftsleitung unterstützt und im Rahmen der Schulung eingehend diskutiert werden.

2.16 Jeder Mitarbeiter sollte bei der Einstellung ärztlich untersucht werden. Der Hersteller muss dafür sorgen, dass Anweisungen vorhanden sind, mit denen sichergestellt wird, dass ihm Änderungen des Gesundheitszustandes des Personals, die von Bedeutung für die Produktqualität sein könnten, gemeldet werden. Nach der Einstellungsuntersuchung sollten, wenn aus betrieblichen oder aus Gründen der persönlichen Gesundheit nötig, Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.

2.17 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, die, soweit es praktisch möglich ist, sicherstellen, dass in der Arzneimittelherstellung niemand beschäftigt wird, der an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen aufweist.

2.18 Jede Person, die die Herstellungsbereiche betritt, sollte eine den jeweils auszuführenden Arbeiten angepasste Schutzkleidung tragen.

2.19 Essen, Trinken, Kaugummikauen oder Rauchen, oder die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Medikamenten für den persönlichen Gebrauch sollten in den Produktions- und Lagerbereichen verboten sein. Allgemein sollte jedes unhygienische Verhalten innerhalb der Herstellungsbereiche oder in jedem anderen Bereich, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte, verboten sein.

2.20 Der direkte Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt sollte ebenso vermieden werden wie der direkte Kontakt mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit den Produkten in Berührung kommt.

2.21 Das Personal sollte angehalten werden, die Handwaschgelegenheiten zu benutzen.

2.22 Alle speziellen Erfordernisse bei der Herstellung besonderer Produktgruppen, z. B. steriler Zubereitungen, werden in den Anhängen abgehandelt.

Berater (Consultants)

2.23 Berater sollten über angemessene Ausbildung, Schulung und Erfahrung oder eine Kombination davon verfügen, um über das Thema zu beraten, für das sie vorgesehen sind.

2.24 Es sollten Aufzeichnungen vorgehalten werden über die Namen und Qualifikation dieser Berater und die Art des Services, die von diesen angeboten werden.

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 zuzuord-

nen, 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.
- iii. allergenes Potential von hoch sensibilisierenden Materialien wie beta-Laktame), oder
- iv. 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. Annahmehbereiche 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 4

Dokumentation

vom 8. August 2011

Inhaltsverzeichnis

- Grundsätze
- Erforderliche GMP-Dokumentation
- Erzeugung und Kontrolle der Dokumentation
- Gute Dokumentationspraxis
- Aufbewahrung der Dokumente
- Spezifikationen
- Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen
- Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Grundsätze

Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil des Qualitätssicherungssystems und Schlüsselfunktion einer Herstellung in Übereinstimmung mit den GMP-Anforderungen. Die verschiedenen Arten der Dokumente und eingesetzten Medien sollten vollständig im Qualitätsmanagementsystem des Herstellers definiert sein. Die Dokumentation kann vielfältig geführt werden, einschließlich in Papierform oder mit elektronischen oder photographischen Medien. Hauptziel des genutzten Dokumentationssystems muss es sein alle Aktivitäten, die direkt oder indirekt die Qualitätsaspekte des Arzneimittels beeinflussen, zu kontrollieren, zu überwachen und aufzuzeichnen. Das Qualitätsmanagementsystem sollte ausreichende und detaillierte Instruktionen beinhalten zur Erleichterung eines allgemeinen Verständnisses über die Anforderungen, auch um eine ausreichende Dokumentation der verschiedenen Prozesse und Bewertung etwaiger Beobachtungen vorzusehen, so dass eine fortlaufende Anwendung der Anforderungen demonstriert werden kann.

Es gibt zwei grundsätzliche Dokumentationstypen, um GMP-Übereinstimmung zu erreichen und zu dokumentieren: Vorschriften (Anweisungen, Anforderungen) und Protokolle/Berichte. Eine geeignete gute Dokumentationspraxis sollte entsprechend dem jeweiligen Dokumentationsstyp angepasst sein.

Geeignete Kontrollen sollten eingeführt werden um die Genauigkeit, Richtigkeit, Verfügbarkeit und Lesbarkeit der Dokumente sicherzustellen. Anweisungen sollten fehlerfrei und schriftlich verfügbar sein. Der Ausdruck „schriftlich“ bedeutet aufgezeichnet oder dokumentiert in Medien, von denen Daten in einer für Menschen lesbaren Form wiedergegeben werden können.

Erforderliche GMP-Dokumentation (nach Typus)

Site Master File:

Ein Dokument, das die GMP-bezogenen Aktivitäten des Herstellers beschreibt.

Vorschriften (Anweisungen oder Anforderungen):

Spezifikationen beschreiben im Einzelnen die Anforderungen, denen die Produkte oder Materialien, die bei der Herstellung eingesetzt oder erzielt werden, entsprechen müssen. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs-, Verpackungs- und Prüfanweisungen geben Details an für alle eingesetzten Ausgangsmaterialien, Ausrüstungen und Computersysteme (soweit zutreffend) und legen alle Anforderungen an die Verarbeitungs- und Verpa-

ckungsvorgänge, Probenahme und Prüfung fest. Inprozess-kontrollen und zum Einsatz kommende prozessanalytische Technologien sollten, soweit relevant, mit ihren Akzeptanzkriterien festgelegt werden.

Verfahrensbeschreibungen (auch Standardarbeitsanweisungen oder SOPs) geben Anweisungen für die Durchführung bestimmter Arbeitsgänge.

Anweisungen geben Instruktionen für die Durchführung und die Aufzeichnung bestimmter besonderer Arbeitsgänge.

Technische Vereinbarungen sind Abmachungen zwischen Vertragsgebern und Vertragsnehmern bei fremd vergebenen Aktivitäten.

Protokolle/Berichtstypen:

Protokolle belegen für die verschiedenen Aktionen den Nachweis der Übereinstimmung mit den Anweisungen, z.B. Aktivitäten, Ereignisse, Untersuchungen und im Falle der Chargenherstellung den Werdegang jeder Charge, einschließlich ihres Vertriebs. Die Protokolle beinhalten die Rohdaten, die für die Erzeugung anderer Protokolle eingesetzt werden. Für die elektronischen Protokolle sollten die Nutzer festlegen, welche Daten als Rohdaten genutzt werden. Mindestens solche Daten sollten als Rohdaten festgelegt werden, die für Qualitätsentscheidungen dienen.

Analysenzertifikate stellen eine Zusammenfassung von Testergebnissen bereit, die von Proben des Produkts oder der Materialien*) erhalten wurden, einschließlich einer Bewertung der Übereinstimmung mit einer festgelegten Spezifikation.

Berichte dokumentieren die Durchführung bestimmter Aufgaben, Projekte oder Überprüfungen, zusammen mit Ergebnissen, Schlussfolgerungen und Empfehlungen.

Erzeugung und Kontrolle der Dokumentation

4.1 Alle Dokumentationstypen sollten festgelegt und befolgt werden. Die Anforderungen gelten für alle Dokumentarten und ihre Medien. Komplexe Systeme müssen verstanden werden, gut dokumentiert, validiert und adäquate Kontrollen vorhanden sein. Viele Dokumente (Anweisungen und/oder Protokolle) können in gemischter Form vorliegen, z.B. einige Elemente in elektronischer Form oder andere in Papierform. Die Beziehungen zwischen und Kontrollmaßnahmen für Masterdokumente, offizielle Kopien, Datenbearbeitung und Aufzeichnungen müssen festgelegt werden sowohl für die gemischte Form als auch für die einheitlichen Systeme. Für elektronische Dokumente wie Vorlagen, Formulare und Masterdokumente sollten geeignete Kontrollen eingeführt werden. Geeignete

Kontrollen um die Richtigkeit und Vollständigkeit der Protokolle während der Aufbewahrungszeit sicherzustellen, sollten eingerichtet sein.

4.2 Unterlagen sollten sorgfältig konzipiert, erstellt, überprüft und verteilt werden. Sie sollten den jeweiligen Vorgaben der Produktspezifikation, der Herstellungserlaubnis und der Zulassungsunterlagen, soweit zutreffend, entsprechen. Die Erstellung von Vervielfältigungen der Originalunterlagen als Arbeitsunterlagen sollte nicht zu Fehlern durch den Vervielfältigungsprozess führen.

4.3 Unterlagen, die Anweisungen enthalten, sollten von geeigneten und dazu befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden. Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig und leicht erkennbar sein. Das Datum des Inkrafttretens sollte festgelegt sein.

4.4 Unterlagen, die Anweisungen enthalten, sollten übersichtlich gestaltet und leicht zu kontrollieren sein. Stil und Sprache der Dokumente sollten mit ihrem vorgesehenen Gebrauch übereinstimmen. Standardarbeitsanweisungen, Arbeitsanweisungen und Methoden sollten in verbindlicher Befehlsform geschrieben sein.

4.5 Unterlagen innerhalb des Qualitätsmanagementsystems sollten regelmäßig überprüft und auf dem neuesten Stand gehalten werden.

4.6 Unterlagen sollten nicht handgeschrieben sein. Wenn jedoch Daten eingetragen werden müssen, sollte dafür genügend Platz zur Verfügung stehen.

Gute Dokumentationspraxis

4.7 Daten, die per Hand eingetragen werden, sollten in klarer, lesbarer und nicht zu entfernender Handschrift gemacht werden.

4.8 Protokolle sollten zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs so angefertigt oder vervollständigt werden, dass sich alle wichtigen, die Herstellung der Arzneimittel betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen.

4.9 Jede Änderung einer Eintragung in einem Dokument sollte abgezeichnet und datiert sein. Trotz Änderung sollte die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Sofern angezeigt, sollte der Grund für die Änderung protokolliert werden.

Aufbewahrung der Dokumente

4.10 Es sollte klar festgelegt werden, welches Protokoll mit welcher Herstellungsaktivität zusammenhängt und wo sich dieses Protokoll befindet. Es sollten sichere, und soweit angezeigt, validierte Kontrollmaßnahmen vorhanden sein, mit denen die Vollständigkeit und Richtigkeit der Protokolle während der Aufbewahrungszeit sichergestellt wird.

4.11 Besondere Anforderungen gelten für die Chargendokumentation, die ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge aufzubewahren ist oder mindestens fünf Jahre nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person, wobei der längere Zeitraum gilt. Für Prüfpräparate muss die Chargendokumentation mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder formellem Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die Charge eingesetzt wurde, aufbewahrt werden, in Verbindung mit spezifischen Produkttypen (z.B. Arzneimittel für neuartige Therapien) können durch Gesetzgebung andere Anforderungen an die Aufbewahrung der Dokumentation festgelegt und längere Aufbewahrungszeiten vorgeschrieben sein.

4.12 Für andere Dokumentationstypen hängt die Aufbewahrungszeit von den Geschäftsaktivitäten ab, auf die sie sich beziehen. Entscheidende Dokumente, einschließlich Rohdaten (z.B. bezüglich der Validierung oder der Stabilität), auf die Angaben in den Zulassungsunterlagen zurückgehen, sollten so lange aufbewahrt werden, wie die Zulassung gültig ist. Es kann akzeptiert sein, bestimmte Dokumente auszusondern (z.B. Rohdaten, die die Validierungs- oder Stabilitätsberichte unterstützen), wenn diese Daten ersetzt wurden durch ein komplettes Set neuer Daten. Die Rechtfertigung dafür sollte dokumentiert werden und dabei die Anforderungen an die Aufbewahrungszeit der Chargendokumentation berücksichtigen; z.B. im Falle von Daten für eine Prozessvalidierung sollten die begleitenden Rohdaten für einen Zeitraum aufbewahrt werden, der mindestens dem der Chargenprotokolle entspricht, deren Freigabe durch diesen Validierungs-vorgang unterstützt wurde.

Der folgende Abschnitt zeigt einige Beispiele der erforderlichen Dokumente auf. Das Qualitätsmanagementsystem sollte alle Dokumente beschreiben, die für die Produktqualität und die Patientensicherheit erforderlich sind.

Spezifikationen

4.13 Für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial und Fertigprodukte sollten von der hierfür verantwortlichen Person genehmigte und datierte Spezifikationen vorliegen.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

4.14 Die Spezifikationen für Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollten beinhalten oder, soweit zutreffend, Verweise auf entsprechende Vorschriften angeben für:

- a) eine Beschreibung der Materialien mit
 - der festgesetzten Bezeichnung und dem internen Referenzcode;
 - Bezugnahme auf eine Arzneibuchmonographie, sofern vorhanden;
 - der Angabe der zugelassenen Lieferanten und, wenn sinnvoll, des Originalherstellers der Produkte;
 - einem Muster des bedruckten Verpackungsmaterials;
- b) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung;
- c) qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzwerten;
- d) Lagerungsbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen;
- e) die maximale Lagerungsdauer bis zu einer Nachkontrolle.

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

4.15 Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware sollten für kritische Schritte oder dann zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder vertrieben werden. Die Spezifikationen sollten denen für Ausgangsstoffe oder, soweit zutreffend, denen für Fertigprodukte entsprechen,

Spezifikationen für Fertigprodukte

4.16 Die Spezifikationen für Fertigprodukte sollten folgende Angaben oder Verweise auf entsprechende Vorschriften beinhalten:

- a) zu den festgesetzten Produktnamen und sofern zutreffend, zum internen Referenzcode;
- h) zur Zusammensetzung;
- c) eine Beschreibung der Darreichungsform und der Einzelheiten der Verpackung;
- d) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung;
- e) zu den qualitativen und quantitativen Anforderungen mit den zulässigen Grenzwerten;
- f) zu Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen;
- g) zur Haltbarkeitsdauer.

Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen

Für alle herzustellenden Produkte und jede Chargengröße sollten ordnungsgemäß genehmigte Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen vorliegen.

4.17 Die Herstellungsvorschriften sollten beinhalten:

- a) den Produktnamen mit einem Produktreferenzcode, der auf die Spezifikation des Produkts hinweist;
- b) die Beschreibung der Darreichungsform, die Stärke des Produkts und die Chargengröße;
- c) eine Auflistung aller einzusetzenden Ausgangsstoffe mit den jeweiligen Mengen, bezeichnet mit den festgesetzten Namen und eindeutigen Referenzcodes; auch jede Substanz, die im Endprodukt nicht mehr enthalten ist sollte aufgeführt werden;
- d) Angaben zur erwarteten Endausbeute mit den zulässigen Grenzwerten und, soweit zutreffend, zur Ausbeute auf relevanten Zwischenstufen.

4.18 Die Verarbeitungsanweisungen sollten beinhalten:

- a) Angaben zur Verarbeitungsstätte und der wichtigsten zu verwendenden Ausrüstung;
- b) die Methoden oder eine Verweisung auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z.B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation);
- c) Kontrollen, dass Ausrüstung und Arbeitsbereich frei von allen vorherigen, für den anlaufenden Vorgang nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien sind und dass die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist;
- d) detaillierte schrittweise Verarbeitungsanweisungen (z.B. Materialkontrollen, Vorbehandlungen, Reihenfolge der Materialzugabe, kritische Prozessparameter [Zeiten, Temperaturen usw.]);
- e) Anweisungen für alle Inprozesskontrollen mit Grenzwerten; erforderlichenfalls die Anforderungen an die Lagerung der Bulkware, einschließlich der Behältnisse, der Kennzeichnung und, soweit zutreffend, spezieller Lagerungsbedingungen;
- g) alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind.

Verpackungsanweisungen

4.19 Für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp sollten ordnungsgemäß genehmigte Verpackungsanweisungen vorliegen. Diese sollten folgende Angaben oder Verweise auf entsprechende Vorschriften beinhalten:

- a) Name des Produkts, einschließlich der Chargenbezeichnung der Bulkware und des Fertigproduktes;
- b) Beschreibung der Darreichungsform und, soweit zutreffend, der Stärke;
- c) die Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produktes im Endbehältnis;

- d) eine vollständige Auflistung aller für eine Standardchargen- grüße erforderlichen Verpackungsmaterialien nach Art, Größe und Menge, mit Angabe der Codierung oder Referenzzahl, die sich auf die Spezifikation des jeweiligen Verpackungsmaterials bezieht;
- e) soweit angezeigt, ein Muster oder eine Kopie des betreffenden bedruckten Verpackungsmaterials sowie Muster, die erkennen lassen, wo Chargenbezeichnung und Haltbarkeitsdauer des Produkts angegeben werden sollen;
- f) Kontrollen, dass Ausrüstung und Arbeitsbereich frei von allen vorherigen, für den anlaufenden Verpackungsvorgang nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien sind (line clearance) und dass die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist;
- g) besondere Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, einschließlich einer sorgfältigen Überprüfung des Verpackungsbereichs und der Ausrüstung, um die vollständige Räumung der Anlage vor Beginn der Verpackungsvorgänge (line clearance) sicherzustellen;
- h) eine Beschreibung der Verpackungsvorgänge mit allen wichtigen Nebenarbeiten und der einzusetzenden Ausrüstung;
- i) Einzelheiten zu Inprozesskontrollen. mit Anweisungen für die Probenahme und den zulässigen Grenzwerten.

Protokolle der Chargenfertigung

4.20 Für jede hergestellte Charge sollte ein Chargenverarbeitungsprotokoll angefertigt werden, Dieses sollte auf den entsprechenden Teilen der gültigen, genehmigten Herstellungsvorschrift und den zugehörigen Verarbeitungsanweisungen beruhen und folgende Informationen beinhalten:

- a) Name und Chargenbezeichnung des Produkts;
- b) Daten und Zeiten des Verarbeitungsbeginns, von wichtigen Zwischenstufen und des Verarbeitungsendes;
- c) Identifizierung (Namenszeichen) des Bearbeiters/der Bearbeiter, der/die die verschiedenen, signifikanten Herstellungsschritte und, soweit zutreffend, Namenszeichen der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
- d) die Chargennummer und/oder die Analysenkontrollnummer sowie die tatsächlich eingewogene Menge jedes Ausgangsstoffs (einschließlich der Chargenbezeichnung und der Menge jedes zugesetzten wiederverwerteten oder umgearbeiteten Materials);
- e) jeder relevante Verarbeitungsvorgang und jedes besondere Vorkommnis sowie die wichtigste eingesetzte Ausrüstung;
- f) Aufzeichnungen über die Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt hat/haben, sowie die erhaltenen Ergebnisse;
- g) die Ausbeute des in den verschiedenen relevanten Herstellungsstufen erzielten Produkts;

- h) Angaben zu speziellen Problemen, einschließlich Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Herstellungsvorschrift und den Verarbeitungsanweisungen mit Unterschrift der Person, die die Abweichung gebilligt hat;
- i) Billigung durch die für die Verarbeitungsvorgänge verantwortliche Person.

Hinweis:

Soweit ein validierter Prozess kontinuierlich gesteuert und überwacht wird, können automatisch erzeugte Aufzeichnungen auf zusammenfassende Ergebnisberichte über die Übereinstimmung und Abweichungen/out-of-specifications (OOS) Berichte beschränkt werden.

Protokolle der Chargenverpackung

4.21 Für jede Charge oder Teilcharge sollte ein Verpackungsprotokoll erstellt werden. Dieses sollte auf den entsprechenden Teilen der Verpackungsanweisungen beruhen.

Das Protokoll über die Chargenverpackung sollte folgende Informationen beinhalten:

- a) Name und Chargenbezeichnung des Produkts;
- b) Datum/Daten und Zeiten der Verpackungsvorgänge;
- c) Identifizierung (Namenszeichen) des/der Bearbeiter der verschiedenen signifikanten Verpackungsschritte und, soweit zutreffend, Namenszeichen der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
- d) Aufzeichnungen über Identitätskontrollen und Überprüfung auf Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen, einschließlich der Ergebnisse von Inprozesskontrollen;
- e) Einzelheiten zu den durchgeführten Verpackungsvorgängen, einschließlich der Angaben über die verwendete Ausrüstung und die eingesetzten Verpackungslinien;
- f) wenn möglich, Proben des verwendeten bedruckten Verpackungsmaterials, einschließlich Muster mit der Chargenkennzeichnung, dem Aufdruck des Verfalldatums und anderen zusätzlichen Aufdrucken;
- g) Angaben zu speziellen Problemen oder ungewöhnlichen Vorkommnissen bei Abweichung von der Herstellungsvorschrift oder den Verarbeitungsanweisungen mit der Unterschrift der zuständigen Person, die die Abweichung gebilligt hat;
- h) Mengen und Referenznummern oder andere Angaben zur Identifizierung aller bereitgestellten, verwendeten, vernichteten oder ins Lager zurückgegebenen bedruckten Verpackungsmaterialien und der Bulkware sowie die Menge des erzielten Produkts, um eine entsprechende Bilanzierung zu ermöglichen. Auf diese Information kann verzichtet werden, soweit robuste elektro-

- nische Kontrollen während des Verpackungsvorgangs vorhanden sind;
- i) Billigung durch die für die Verarbeitungsvorgänge verantwortliche Person.

Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Wareneingang

4.22 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen und Protokolle für die Annahme jeder Lieferung eines jeden Ausgangsstoffs (einschließlich Bulkware, Zwischenprodukte oder Fertigprodukte) und jedes primären, sekundären und bedruckten Verpackungsmaterials vorhanden sein.

4.23 Die Protokolle des Wareneingangs sollten beinhalten:

- a) den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen;
- b) den firmenintern gebräuchlichen Namen und/oder Materialcode (wenn dieser sich von Buchstabe a unterscheidet);
- c) das Datum des Wareneingangs;
- d) den Namen des Lieferanten und des Herstellers;
- e) die Chargenbezeichnung oder Referenznummer des Herstellers;
- f) die Gesamtmenge und die Anzahl der erhaltenen Behältnisse;
- g) die der Charge nach dem Eingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- h) besondere Bemerkungen.

4.24 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen für die interne Kennzeichnung, die Quarantäne und die Lagerung der Ausgangsstoffe, des Verpackungsmaterials und, soweit zutreffend, anderer Materialien.

Probenahme

4.25 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme vorliegen, die Angaben enthalten über die Methoden der Probenahme und die einzusetzende Ausrüstung, die zu entnehmenden Probenmengen und alle Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderungen zu vermeiden.

Prüfung

4.26 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Prüfung von Materialien und Produkten auf den verschiedenen Herstellungsstufen vorliegen, in denen die Prüfmethode und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden.

Sonstiges

4.27 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten zur Verfügung stehen. Dies gilt besonders für die Freigabe des Fertigprodukts durch die Sachkundige(n) Person(en). Es sollte ein System vorhanden sein, mit dem spezielle Beobachtungen und jede Änderung kritischer Daten angezeigt werden.

4.28 Es sollten Protokolle über den Vertrieb einer jeden Produktcharge angefertigt und aufbewahrt werden, um erforderlichenfalls den Rückruf der Charge zu erleichtern.

4.29 Es sollten schriftliche Festlegungen über Grundsätze, Verfahren, Anweisungen, Berichte und die zugehörigen Protokolle über durchgeführte Maßnahmen oder über getroffene Schlussfolgerungen, soweit zutreffend, vorliegen für:

- Validierung und Qualifizierung von Prozessen, Ausrüstungen und Systemen;
- Montage und Kalibrierung der Ausrüstung;
- Technologietransfer;
- Wartung, Reinigung und Desinfektion;
- personalbezogene Belange, einschließlich einer Unterschriftenliste, Schulung in GMP und technischen Angelegenheiten, Kleidung und Hygiene und Nachweis der Wirksamkeit der Schulung;
- Umgebungskontrollen;
- Bekämpfung von Ungeziefer;
- Beanstandungen;
- Rückrufe;
- Rückgaben;
- Change Control;
- Untersuchungen von Abweichungen und Nicht-Übereinstimmungen;
- interne Audits zu Qualitäts-/GMP-Übereinstimmung;
- Zusammenfassung von Berichten, soweit angezeigt (z.B. Produktqualitätsüberprüfungen);
- Lieferantenaudits.

4.30 Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.

4.31 Für sehr wichtige oder kritische Ausrüstungsteile für die analytische Testung und die Produktion sowie die entsprechenden Herstellungsbereiche sollten Logbücher geführt werden. In den Logbüchern sollten zeitlich geordnete Aufzeichnungen über die Benutzung der Herstellungsbereiche, der Ausrüstungsteile, der Methoden, Kalibrierungen, Wartungen, Reinigungs- oder Reparaturarbeiten vermerkt werden, mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben.

4.32 Ein Inventar der Dokumente sollte im Qualitätsmanagementsystem enthalten sein.

*) im anderen Falle kann die Zertifizierung ganz oder teilweise auf der Abschätzung der „real time data“ (zusammenfassende Berichte und „exception reports“) der chargenbezogenen prozessanalytischen Technologie (PAT) oder den Parametern oder Messwerten entsprechend den Zulassungsunterlagen basieren.

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 Herstellungserlaubnisinhabern 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 Herstellungserlaubnis 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 Isolatorien, als Eindämmungsmaßnahmen;
- vi. kontrollierte Entfernung von Staub nahe der Kontaminationsquelle, z. B. durch lokalisierte Extraktion;
- vii. feste Zuordnung der Ausrüstung, feste Zuordnung der Produkt berührenden 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, so dass 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 Lieferantinformation, 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.

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.

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;
- 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 beieinander gehalten 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, Produkt-rückständen 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 eben soviel 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 nicht-maschinellm 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 Überwachungsvorrichtungen 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 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 Punkten, 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 Behälter, 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 Überein-

stimmung 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 Prüfmethode(n)

6.37 Vor einem Transfer von Prüfmethode(n) 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 Gegebenenfalls richten sich spezielle Anforderungen, die in anderen Europäischen Leitlinien beschrieben werden, an den Transfer besonderer Testmethoden (z. B. Nahinfrarotspektroskopie).

Kapitel 7

Ausgelagerte Tätigkeiten

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 1

Grund der Änderung: In Anbetracht der Leitlinie ICH Q10 zum Pharmazeutischen Qualitätssystem wurde Kapitel 7 des GMP-Leitfadens überarbeitet, um eine aktualisierte Anleitung über ausgelagerte Aktivitäten zu geben, die über den aktuellen Umfang der derzeitigen Herstellungs- und Prüfungstätigkeiten im Auftrag hinausgehen. Um dies zu berücksichtigen, wurde die Überschrift des Kapitels geändert.

Termin des Inkrafttretens: 31. Januar 2013

Grundsätze

Alle vom GMP-Leitfaden abgedeckten Aktivitäten, die ausgelagert werden, sollten angemessen definiert, vereinbart und kontrolliert werden, um Missverständnisse zu vermeiden, aus denen sich ein Produkt oder eine Arbeit von ungenügender Qualität ergeben könnte. Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Aufgaben jeder Seite klar festlegt. Das Qualitätsmanagementsystem des Auftraggebers muss eindeutig festlegen, auf welche Weise die Sachkundige Person, die jede Produktcharge für den Verkauf zertifiziert, ihrer Verantwortung voll gerecht wird.

Anmerkung:

Dieses Kapitel behandelt die Verantwortlichkeiten der Hersteller gegenüber den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten im Hinblick auf die Erteilung von Zulassungen und Herstellungserlaubnissen. Es soll keinesfalls die jeweilige Haftung des Auftraggebers bzw. Auftragnehmers gegenüber dem Verbraucher beeinflussen. Dies wird durch andere Bestimmungen der Gemeinschaft und durch anderes nationales Recht geregelt.

Allgemeine Anforderungen

7.1 Es sollte ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die ausgelagerten Tätigkeiten, die Produkte oder Tätigkeiten, auf die sie sich beziehen und alle damit in Zusammenhang stehenden technischen Vereinbarungen umfasst.

7.2 Alle Vereinbarungen über die ausgelagerten Tätigkeiten, einschließlich aller vorgeschlagener Änderungen an technischen oder anderen Vereinbarungen, sollten in Einklang stehen mit den geltenden rechtlichen Vorschriften und soweit zutreffend, mit der Arzneimittelzulassung des betreffenden Produkts.

7.3 Wenn der Inhaber der Zulassung und der Hersteller nicht die gleichen sind, sollten geeignete Vereinbarungen vorhanden sein, die die in diesem Kapitel beschriebenen Grundsätze berücksichtigen.

Der Auftraggeber

7.4 Das Pharmazeutische Qualitätssystem des Auftraggebers sollte die Kontrolle und Überprüfung aller ausgelagerten Tätigkeiten einschließen. Der Auftraggeber ist letztendlich verantwortlich sicherzustellen, dass Prozesse zur Sicherstellung der Kontrolle der ausgelagerten Tätigkeiten vorhanden sind. Diese Prozesse sollten die Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements enthalten und insbesondere beinhalten:

7.5 Vor der Auslagerung der Aktivitäten ist der Auftraggeber verantwortlich für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit, Geeignetheit und Kompetenz des Auftragnehmers, die ausgelagerten Tätigkeiten erfolgreich auszuführen. Der Auftraggeber hat durch den Vertrag sicherzustellen, dass die in diesem Leitfaden dargelegten GMP-Grundsätze und Leitlinien befolgt werden.

7.6 Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer alle nötigen Informationen und Kenntnisse liefern, die notwendig sind, die ausgelagerten Tätigkeiten korrekt in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung für das betreffende Produkt und allen weiteren rechtlichen Vorschriften auszuführen. Der Auftraggeber sollte sicherstellen, dass der Auftragnehmer sich über alle Probleme im Klaren ist, die mit dem Produkt oder der Arbeit in Zusammenhang stehen und die ein Risiko für seine Räumlichkeiten, die Ausrüstung, das Personal oder für andere Materialien oder Produkte darstellen könnten.

7.7 Der Auftraggeber sollte die Leistungsfähigkeit des Auftragnehmers und die Identifizierung und Einführung aller erforderlichen Verbesserungen überwachen und überprüfen.

7.8 Der Auftraggeber sollte verantwortlich sein für die Überprüfung und Beurteilung der Protokolle und der Ergebnisse der ausgelagerten Tätigkeiten. Er sollte auch, entweder selbst oder basierend auf der Bestätigung der Sachkundigen Person des Auftragnehmers, sicherstellen, dass alle vom Auftragnehmer an ihn gelieferten Produkte und Materialien in Übereinstimmung mit GMP und der Arzneimittelzulassung verarbeitet wurden.

Der Auftragnehmer

7.9 Der Auftragnehmer muss die ihm vom Auftraggeber übertragenen Arbeiten zufrieden stellend ausführen können und dafür beispielsweise über geeignete Räumlichkeiten und Ausrüstung, Sachkenntnis und Erfahrung sowie über kompetentes Personal verfügen.

7.10 Der Auftragnehmer sollte sicherstellen, dass alle an ihn gelieferten Produkte, Materialien und Erkenntnisse für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sind.

7.11 Der Auftragnehmer sollte ohne vorherige Bewertung und Genehmigung der Vereinbarungen durch den Auftraggeber keine ihm vertraglich übertragene Arbeit an eine dritte Partei weitergeben. Vereinbarungen zwischen Auftragnehmer und einer dritten Partei sollten sicherstellen, dass die Informationen und Kenntnisse, einschließlich solcher zur Bewertung und Eignung der dritten Partei in gleicher Weise zur Verfügung stehen, wie zwischen dem ursprünglichen Auftraggeber und dem Auftrag-

nehmer.

7.12 Der Auftragnehmer sollte keine ungenehmigten Änderungen außerhalb der Vertragsbedingungen vornehmen, die die Qualität der ausgelagerten Tätigkeiten für den Auftraggeber ungünstig beeinflussen könnten.

7.13 Der Auftragnehmer sollte wissen, dass ausgelagerte Tätigkeiten, einschließlich der Vertragsanalyse, einer Inspektion durch die zuständige Behörde unterliegen können.

Der Vertrag

7.14 Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer sollte ein Vertrag geschlossen werden, der ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten und Kommunikationsprozesse in Zusammenhang mit den ausgelagerten Tätigkeiten festlegt. Technische Aspekte des Vertrags sollten von kompetenten Personen abgefasst werden, die über geeignete Kenntnisse in Zusammenhang mit ausgelagerten Aktivitäten und der Guten Herstellungspraxis verfügen. Alle Vereinbarungen über ausgelagerte Tätigkeiten müssen mit den geltenden rechtlichen Vorschriften und der Arzneimittelzulassung des betroffenen -Produkts übereinstimmen und von beiden Parteien anerkannt sein.

7.15 In dem Vertrag sollte klar festgelegt werden, wer welchen Schritt der ausgelagerten Tätigkeiten durchführt, z. B. Wissensmanagement, Technologietransfer, Lieferkette, Vergabe von Unteraufträgen, Qualität und Kauf von Materialien, Testung und Freigabe von Materialien, Übernahme von Produktions- und Qualitätskontrollen (einschließlich Inprozesskontrollen, Probenahme und Analysen).

7.16 Alle Protokolle in Zusammenhang mit den ausgelagerten Tätigkeiten, z. B. Herstellung, Test- und Vertriebsprotokolle sowie Referenzproben sollten vom Auftraggeber aufbewahrt werden oder ihm zur Verfügung stehen. Alle für die Qualitätsbewertung eines Produkts relevanten Protokolle müssen im Falle einer Beanstandung oder eines Verdachts auf einen Mangel oder auf ein gefälschtes Produkt zugänglich und in den maßgeblichen Verfahrensbeschreibungen des Auftraggebers näher beschrieben sein.

7.17 Der Vertrag sollte dem Auftraggeber gestatten, die vom Auftragnehmer oder seines gegenseitig vereinbarten Unterauftragnehmers durchgeführten ausgelagerten Tätigkeiten zu auditieren.

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 Vertriebsbeschränkung 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 Marke-

tingorganisationen 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 Rückrufaktionen 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, die 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 Vertriebsbeschränkung 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.

Produktzurückruf und andere 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 Produktrückruf) 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 Situatio-

nen, 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 9

Selbstinspektion

Grundsätze

Um die Anwendung und Beachtung der Regeln der Guten Herstellungspraxis zu überwachen und um Vorschläge für notwendige Korrekturmaßnahmen zu machen, sollten Selbstinspektionen durchgeführt werden.

9.1 Personalbezogene Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb von Arzneimitteln, Vorkehrungen zur Behandlung von Beanstandungen und Abwicklung von Rückrufen sowie die Durchführung von Selbstinspektionen sollten in regelmäßigen Abständen nach einem im voraus festgelegten Programm überprüft werden, um ihre Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Qualitätssicherung festzustellen.

9.2 Selbstinspektionen sollten unabhängig und ausführlich von einem oder mehreren beauftragten Experten des Unternehmens durchgeführt werden. Unabhängige Audits durch externe Sachverständige können ebenfalls nützlich sein.

9.3 Jede Selbstinspektion sollte protokolliert werden. Die Protokolle sollten alle während der Inspektion gemachten Beobachtungen und, soweit zutreffend, Vorschläge für Korrekturmaßnahmen enthalten. Über die anschließend ergriffenen Maßnahmen sollten ebenfalls Aufzeichnungen geführt werden.

Glossar

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die Begriffe, wie sie in diesem Leitfaden Teil I verwendet werden. In anderem Zusammenhang können sie davon abweichende Bedeutungen haben.

ARZNEIMITTEL

Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, Krankheiten von Menschen oder Tieren zu behandeln oder zu verhüten.

Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung an Menschen oder Tieren bestimmt sind, um eine medizinische Diagnose zu stellen oder um physiologische Funktionen bei Mensch oder Tier wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu verändern, werden gleichermaßen als Arzneimittel angesehen.

AUSGANGSSTOFF

Jeder bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendete Stoff, ausgenommen Verpackungsmaterial.

BILANZIERUNG

Ein Vergleich zwischen der theoretischen und der tatsächlich hergestellten oder verwendeten Produkt- oder Materialmenge unter angemessener Berücksichtigung der normalen Schwankungen.

BULKWARE

Jedes Produkt, das außer der Endverpackung alle Verarbeitungsstufen durchlaufen hat.

CHARGE

Eine in einem Arbeitsgang oder in einer Reihe von Arbeitsgängen gefertigte, als homogen zu erwartende definierte Menge an Ausgangsstoff, Verpackungsmaterial oder Produkt.

Anmerkung:

Für bestimmte Herstellungsstufen kann es notwendig sein, eine Charge in eine bestimmte Anzahl von Teilchargen aufzuteilen, die später zu einer homogenen endgültigen Charge vereinigt werden. Bei kontinuierlichem Betrieb muss die Charge einer definierten Fraktion der Produktion entsprechen, die durch ihre angestrebte Homogenität charakterisiert ist. In Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2003/63/EG⁹, wird eine Charge für die Kontrolle des Fertigprodukts folgendermaßen definiert:

⁹ auch in Anhang 1 der Richtlinie 2001/82/EG

"Für die Kontrolle des Fertigarzneimittels bedeutet Charge eines Arzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer pharmazeutischen Darreichungsform, die aus der gleichen Ursprungsmasse von Material stammen und der gleichen Abfolge von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsabläufen unterzogen wurden, bzw. im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses die Gesamtheit aller Einheiten, die in einem bestimmten Zeitraum hergestellt werden."

CHARGENBEZEICHNUNG (CHARGENNUMMER)

Eine charakteristische Kombination von Zahlen und/oder Buchstaben, die eine Charge eindeutig bezeichnet.

COMPUTERGESTÜTZTES SYSTEM

Ein System zur Eingabe von Daten, elektronischen Verarbeitung und Ausgabe von Informationen, die entweder zur Dokumentation oder zur automatischen Steuerung verwendet werden.

FERTIGPRODUKT

Ein Arzneimittel, das alle Produktionsstufen, einschließlich der Verpackung in sein endgültiges Behältnis, durchlaufen hat.

HERSTELLER

Inhaber einer Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 40 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 44 der Richtlinie 2001/82/EG.

INPROZESSKONTROLLE

Kontrollen im Verlauf der Produktion eines Arzneimittels zur Überwachung und gegebenenfalls Anpassung des Prozesses, um zu gewährleisten, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht. Die Überwachung der Umgebung oder der Ausrüstung kann auch als Teil der Inprozesskontrolle angesehen werden.

KALIBRIERUNG

Arbeitsgänge, durch die unter genau bestimmten Bedingungen die Beziehung zwischen den durch ein Messgerät oder ein Messsystem angezeigten oder den sich aus einer Materialmessung ergebenden Werten und den entsprechenden bekannten Werten eines Referenzstandards bestimmt wird.

KREUZKONTAMINATION

Verunreinigung eines Materials oder eines Produktes mit einem anderen Material oder Produkt.

PRODUKTION

Alle mit der Anfertigung eines Arzneimittels verbundenen Arbeitsgänge vom Materialeingang über die Verarbeitung und Verpackung bis zur Fertigstellung als Fertigprodukt.

PROTOKOLL siehe Kapitel 4.

QUALIFIZIERUNG

Beweisführung, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Der Begriff *Validierung* wird manchmal um das Konzept der Qualifizierung erweitert.

QUALITÄTSKONTROLLE siehe Kapitel 1.

QUARANTÄNE

Der Status von Ausgangsstoffen oder Verpackungsmaterial, von Zwischen-, Bulk- oder Fertigprodukten, die getrennt gelagert oder durch andere geeignete Maßnahmen von der Verwendung oder Abgabe ausgeschlossen werden, solange die Entscheidung über ihre Freigabe oder Zurückweisung aussteht.

REINER BEREICH

Ein Bereich mit kontrollierten Umweltbedingungen hinsichtlich partikulärer und mikrobieller Kontaminationen, der so konstruiert ist und genutzt wird, dass das Eindringen, Entstehen und Verbleiben von Kontaminanten vermindert wird.

Anmerkung: Die verschiedenen Reinheitsklassen werden in den ergänzenden Leitlinien für die Herstellung steriler Arzneimittel definiert.

RÜCKGABE

Zurücksenden eines Arzneimittels an den Hersteller oder Vertreiber, unabhängig davon, ob ein Qualitätsmangel vorliegt oder nicht.

SPEZIFIKATION siehe Kapitel 4.

STERILITÄT

Sterilität ist die Abwesenheit lebender Organismen. Die Bedingungen der Sterilitätsprüfung werden im Europäischen Arzneibuch beschrieben.

SYSTEM

Wird im Sinne eines geregelten Mechanismus ineinander greifender Aktivitäten und Techniken verwendet, die so miteinander verbunden sind, dass ein organisiertes Ganzes entsteht.

WIEDERAUFBEREITUNG (REPROCESSING)

Die erneute Bearbeitung einer ganzen oder von Teilen einer Charge ungenügender Qualität, von einer bestimmten Produktionsstufe ausgehend, mit dem Ziel, in einem oder mehreren zusätzlichen Arbeitsgängen eine Qualität zu erreichen, die den Anforderungen genügt.

VALIDIERUNG

Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen (siehe auch Qualifizierung).

VERFAHREN

Beschreibung durchzuführender Arbeitsgänge, zu ergreifender Vorsichtsmaßnahmen und sonstiger Maßnahmen, die in direkter oder indirekter Beziehung zur Herstellung eines Arzneimittel stehen.

VERPACKUNG

Alle Arbeitsgänge, einschließlich Abfüllen und Kennzeichnen, die eine Bulkware durchlaufen muss, um zu einem Fertigprodukt zu werden.

Anmerkung:

Steriles Abfüllen wird in der Regel nicht als Teil des Verpackens betrachtet. Die abgefüllten, aber nicht endgültig verpackten Primärbehälter sind als Bulkware anzusehen.

VERPACKUNGSMATERIAL

Jedes für die Verpackung eines Arzneimittels verwendete Material, ausgenommen die für Transport oder Versand verwendete äußere Umhüllung. Je nachdem, ob das Verpackungsmaterial für einen direkten Kontakt mit dem Produkt vorgesehen ist oder nicht, wird es als primär oder sekundär bezeichnet.

WIEDERVERWERTUNG

Das vollständige oder teilweise Einbringen früherer Chargen von der erforderlichen Qualität in eine andere Charge auf einer genau bestimmten Herstellungsstufe.

ZWISCHENPRODUKT

Teilweise bearbeitetes Material, das noch weitere Produktionsstufen durchlaufen muss, bevor es zur Bulkware wird.