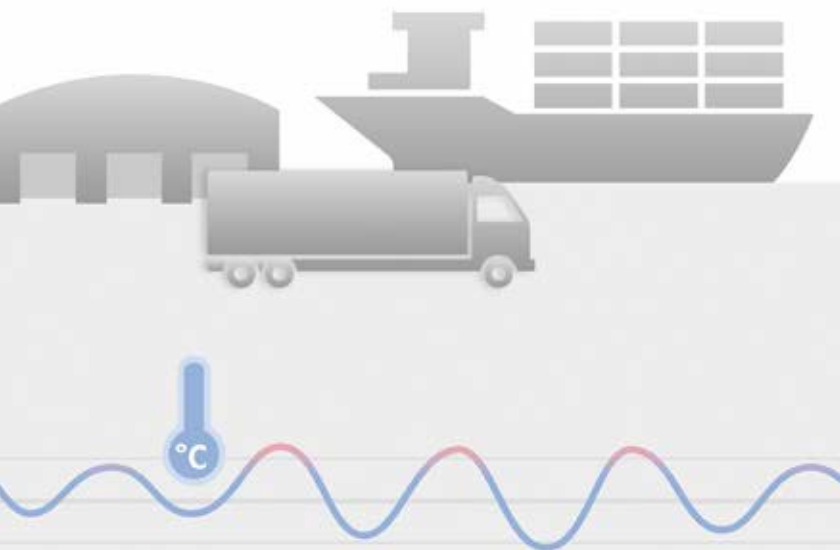


compact GDP

GDP-Regeln in der Übersicht
GDP overview



P T S
TRAINING
SERVICE



Mit freundlicher Unterstützung von
In cooperation with

ELPRG 



eLearning

GDP Lagerung und Transport

Die richtige Temperatur bei der Lagerung und beim Transport ist ein wichtiges Element der Guten Vertriebspraxis GDP! Welche Regeln und Vorgaben gibt es dazu und wie kann man diese in der Praxis umsetzen? In diesem eLearning Modul werden zunächst allgemeine Anforderungen an die GDP behandelt. Danach liegt der Schwerpunkt auf der richtigen Temperatur bei Lagerung und Transport.

eLearning

eLearning ist eine zeit- und raumunabhängige Lernmethode mit interaktiven Übungen, die die Lernqualität und Nachhaltigkeit erhöht.

So können Sie Ihr erlerntes Wissen aus den Schulungen nachhaltig vertiefen. Auch Anfängern gelingt mit unserem eLearning der ideale Einstieg.

Wir bieten Ihnen auch eLearning-Module zu folgenden Themengebieten:

- GMP
- Qualitätsmanagement
- Human Resources
- IT und Computervalidierung
- Wirkstoffe und Hilfsstoffe
- und viele mehr!



PTS Training Service
Postfach 4308
D-59737 Arnsberg

Fon: +49 2932 51477
Fax: +49 2932 51674
info@pts.eu



Alle Angebote finden
Sie auch online:

www.pts.eu/flyer/52/eLearning

compact **GDP**

GDP-Regeln in der Übersicht
GDP overview

© PTS Training Service
2018



1 Vorwort

Arzneimittel werden entwickelt und hergestellt, um Krankheiten vorzubeugen, zu heilen oder kranken Patienten Linderung zu verschaffen.

Patienten kaufen Arzneimittel im Vertrauen und in der Überzeugung, dass die Hersteller der Arzneimittel ihr Bestes geben, um qualitativ hochwertige Arzneimittel zu entwickeln und in gleichbleibender Qualität herzustellen. Die Patienten vertrauen aber auch darauf, dass diese hochwertigen Arzneimittel sachgerecht vertrieben, gelagert und transportiert werden. So bleibt die hineinproduzierte Qualität bis in die Apotheke und damit bis zum Patienten erhalten.

Dieses Vertrauen verpflichtet uns, gleichgültig, ob wir unsere hergestellten Arzneimittel vertreiben oder als Großhändler tätig sind, alles zu tun, dass bei unseren Abläufen die Qualität der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird. Eine besondere Herausforderung besteht zusätzlich darin, das Eindringen von Arzneimittelfälschungen in die legale Lieferkette zu verhindern.

Auf internationaler Ebene wurde festgelegt, wie und unter welchen Bedingungen Arzneimittel und Wirkstoffe vertrieben, gelagert und transportiert werden müssen, um die Hochwertigkeit der Produkte und damit deren gleichbleibende Wirkung zu gewährleisten. Diese Regelungen werden als Gute Vertriebspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe oder im angelsächsischen Sprachraum als Good Distribution Practice (GDP) bezeichnet. Ihre strikte Befolgung muss uns in unserer täglichen Arbeit oberstes Gebot sein. Im Folgenden wird die maskuline Schreibweise verwendet, sie steht sowohl für die maskuline als auch für die feminine Form.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen der Broschüre.

1 Introduction

Medicinal products are developed and manufactured to prevent and heal diseases and to ease the symptoms of diseases.

Patients buy medicinal products in full trust and with firm belief that the pharmaceutical manufacturers do their best to develop high-quality medicines of consistent quality. Patients also trust that these high-quality medicinal products are distributed, stored and transported appropriately. This ensures that the quality of the manufacturing process is maintained all the way to the pharmacy and the patient.

This trust obliges us, regardless of whether we are distributing our manufactured medicinal products or working as wholesalers, to do everything during this process so that the quality of the medicinal products is not compromised. An additional challenge is the prevention of counterfeit medicinal products entering the legal supply chain.

On the international level, the regulations for distribution, storage, and transport of medicinal products and API active pharmaceutical ingredients have been established to ensure the high quality of the products and thus their consistent effect. These regulations are known as Good Distribution Practice for API active pharmaceutical ingredients (GDP). The compliance with these regulations must be top priority in our daily work.

We hope you enjoy reading this booklet.

2 Danksagung

Diese Broschüre wurde in enger Zusammenarbeit mit der ELPRO-BUCHS AG erstellt, welche einen wesentlichen Beitrag zum Inhalt der Texte geleistet sowie die Grafiken zur Verfügung gestellt hat. Wir danken der ELPRO-BUCHS AG für die großzügige Überlassung der Copyrights an den Grafiken und den Texten.

Wir danken der GDP-Arbeitsgruppe der Good Quality Management Assosiation e.V. (GQMA) für die Erarbeitung der GDP-Checkliste, die Erlaubnis, einen Auszug daraus hier abzudrucken und für den Teil das Copyright zu überlassen.

Die GQMA ist die größte deutsche und die zweitgrößte europäische Fachgesellschaft für das Qualitätsmanagement im Bereich der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Die in 2016 gegründete GDP-Arbeitsgruppe ist eine spannende und heterogene Gruppe verschiedener Branchen: Servicedienstleister, Berater, Transporteure, Logistiker und Hersteller von Humanarzneimitteln und Wirkstoffen.

Die GDP-Audit(vorbereitungs)-Checkliste ist eine erste erarbeitete Leitlinie der Arbeitsgruppe zum Stand von Wissenschaft und Technik und soll zukünftig bei Audits und Inspektionen genutzt werden. Ziel ist es, durch einen einheitlichen Fragebogen ein Vokabular zu definieren und damit ein einheitliches Verständnis bei Großhändlern und Logistikern zu generieren. Durch eine vorausgewählte logische Selektion sind Fragen klar dem Empfängerkreis zuzuordnen.

Der Dank gilt diesen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die Erarbeitung und Veröffentlichung der Checkliste: Annemarie Arnold, Andrea Blum, Andreas Horstmann, Katrin Irmeler, Katja Maurer, Dirk Johann Meyer, Björn Niggemann, Hildegard Piepenbrock, Carmen Reiber, Angelika Uhlig-Schleyer, Wolfgang Schumacher, Rico Schulze, Christian Specht, Gudrun Werner, Werner Georg Witten, Stephan Wnendt.

Die Bezugsquelle für die vollständige Checkliste ist die GDP-Arbeitsgruppe der GQMA (www.gqma.de).

PTS Training Service
Reinhard Schnettler,
Dr. Wolfgang Nedvidek
im Juni 2018

Copyright by
PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung von PTS unzulässig und strafbar. Das gilt auch für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Verarbeitung und Wiedergabe in elektronischen Systemen.

2 Acknowledgements

This brochure was created in close cooperation with ELPRO-BUCHS AG, who made a significant contribution to the textual content and supplied the graphics. We thank ELPRO-BUCHS AG for the generous release of the copyrights to the graphics and the corresponding texts.

We thank the GDP Working Group of the Good Quality Management Association e.v. (GQMA) for the development of the GDP checklist, the permission to print it here partially with the copyright for that part of the checklist.

GQMA is the largest German and the second largest European specialist society for Quality Management in the chemical and pharmaceutical industry. The GDP Working Group, founded in 2016, is an exciting and heterogeneous group of different industries: Service providers, consultants, transporters, logistics companies and manufacturers of medicinal products for human and active substances.

The GDP audit (preparation) checklist is an initial guideline of the working group on the state of science and technology and is to be used in future audits and inspections. It is intended to generate a uniform understanding among wholesalers and logistic suppliers by defining a common vocabulary using a consistent questionnaire. A logical pre-selection allows questions to be clearly assigned to the recipient group.

Thank you to the members of the team for the development and publication of the Checklist: Annemarie Arnold, Andrea Blum, Andreas Horstmann, Katrin Irmeler, Katja Maurer, Dirk Johann Meyer, Björn Niggemann, Hildegard Piepenbrock, Carmen Reiber, Angelika Uhlig-Schleyer, Wolfgang Schumacher, Rico Schulze, Christian Specht, Gudrun Werner, Werner Georg Witten, Stephan Wnendt.

The full checklist can be accessed through the GDP Working Group of the GQMA (www.gqma.de).

PTS Training Service
Reinhard Schnettler,
Dr. Wolfgang Nedvidek
June 2018

Copyright by
PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

This work, including all its parts, is protected by copyright. Any utilization outside the limits of the copyright law without the consent of PTS is illegal. This also applies to reproduction, translation, micro-filming and the storage, processing and reproduction in electronic systems.

3 Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort	4
2 Danksagung	6
3 Inhaltsverzeichnis	8
4 Allgemeines	14
4.1 Was ist GDP und GMP?	14
4.2 Gesetzliche Grundlagen	14
4.2.1 Deutschland	14
4.2.2 Schweiz	16
4.2.3 GDP-Leitlinien und andere Richtlinien	16
4.3 GMP vs. GDP	20
4.4 Qualifizierung und Validierung	22
4.4.1 Begrifflichkeiten und Bedeutung	22
4.4.2 Risikomanagement	24
4.5 Abweichungen und Änderungen	26
5 Personal	30
5.1 Die verantwortliche Person (VP)	30
5.2 Alle Mitarbeitenden	34

3 Contents

1 Introduction	5
2 Acknowledgements	7
3 Contents	9
4 General information	15
4.1 Definition of GDP and GMP	15
4.2 Legal Basics	15
4.2.1 Germany	15
4.2.2 Switzerland	17
4.2.3 GDP Guidelines and Other Guidelines	17
4.3 GMP vs. GDP	21
4.4 Qualification and Validation	23
4.4.1 Terminology and Relevance	23
4.4.2 Risk Management	25
4.5 Deviations and Changes	27
5 Personnel	31
5.1 Responsible Person	31
5.2 All Other Personnel	35

6 Dokumentation	36
6.1 Vorgabedokumente	36
6.2 Aufzeichnungsdokumente	36
7 Lager	40
7.1 Grundsätzliches	40
7.2 Mapping	42
7.2.1 Grundsätzliches	42
7.2.2 Messinstrumente	44
7.2.3 Mapping-Aufbau	44
7.2.4 Dauer und Bericht	48
7.3 Permanente Überwachung	52
7.3.1 Anforderungen	52
7.3.2 Überwachung der Temperatur	52
7.4 Temperaturmessung und -aufzeichnung	52
7.4.1 Sensoren	52
7.4.2 Review und Wartung	54
8 Transport	56
8.1 Grundsätzliches	56
8.2 Transportvalidierung	56
8.3 Temperaturüberwachungsbedarf der Transportabschnitte	58

6 Documentation	37
6.1 Operating Instructions	37
6.2 Records	37
7 Warehouse	41
7.1 General Information	41
7.2 Mapping	43
7.2.1 General Information	43
7.2.2 Measuring Devices	45
7.2.3 Mapping Layout	45
7.2.4 Duration and Report	49
7.3 Permanent Monitoring	53
7.3.1 Requirements	53
7.3.2 Temperature Monitoring	53
7.4 Temperature Measurement and Recording	53
7.4.1 Sensors	53
7.4.2 Review and Maintenance	55
8 Transport	57
8.1 General Information	57
8.2 Transport Validation	57
8.3 Temperature Monitoring Requirement of the Transport Sections	59

8.4 Qualifizierung von Transportmitteln	58
9 Ausgelagerte Tätigkeiten	60
10 Vertrieb	62
10.1 Beschaffung	62
10.2 Abgabe	62
11 Beschwerden, Rückgaben	64
11.1 Beschwerden	64
11.2 Rückgaben	64
12 Fälschungen und Rückrufe	66
12.1 Gefälschte Arzneimittel	66
12.2 Rückrufe	66
13 Selbstinspektionen	68
14 Zusammenfassung	70
15 Literatur	74
16 Anlage Checkliste	76



8.4 Qualification of Means of Transport	59
9 Outsourced Activities	61
10 Distribution	63
10.1 Procurement	63
10.2 Delivery	63
11 Complaints, Returns	65
11.1 Complaints	65
11.2 Returns	65
12 Counterfeit and Recalls	67
12.1 Counterfeit	67
12.2 Recalls	67
13 Self-Inspection	69
14 Summary	71
15 Literature	75
16 Attachment Checklist	77



4 Allgemeines

4.1 Was ist GDP und GMP?

GDP ist die Abkürzung für die englische Bezeichnung „Good Distribution Practice“ und bedeutet übersetzt „Gute Vertriebspraxis“. Lieferketten von Arzneimitteln und Wirkstoffen werden durch verschiedene Aspekte, wie z.B. Outsourcing, in vielen Fällen komplexer. Somit kommt dem Transport und dem Vertrieb eine immer größer werdende Bedeutung zu. Die komplette Lieferkette von der Herstellung der Wirkstoffe und Hilfsstoffe bis hin zur Vermarktung des Fertigproduktes muss genau beschrieben und kontrollierbar sein. GMP, die „Good Manufacturing Practice“, übersetzt „Gute Herstellungspraxis“, führt nur dann zu qualitativ hochwertigen Produkten, wenn auch das letzte Glied in der Kette, der Transport und die Distribution, ihren Beitrag dazu leisten.

4.2 Gesetzliche Grundlagen

4.2.1 Deutschland

Die Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV), die auf dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) basiert, findet Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, soweit sie Großhandel mit Arzneimitteln treiben. Großhandel ist nach AMG jede berufs- oder gewerbsmäßige zum Zwecke des Handeltreibens ausgeübte Tätigkeit, die in der Beschaffung, Lagerung, Abgabe und Ausfuhr von Arzneimitteln besteht. Wenn die Abgabe an andere Verbraucher erfolgt, ist es kein Großhandel. Es sei denn, der Verbraucher ist Arzt, Zahnarzt, Tierarzt oder ein Krankenhaus. Dann ist es laut Definition Arzneimittelgesetz doch Großhandel.

Wer Großhandel mit Arzneimitteln betreibt, benötigt eine Großhandelserlaubnis. Der Betrieb hat dafür unter anderem nachzuweisen, dass er über geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, Anlagen und Einrichtungen verfügt. Er muss einen ordnungsgemäßen Vertrieb und, soweit vorgesehen, ein ordnungsgemäßes Umfüllen, Abpacken und Kennzeichnen von Arzneimitteln gewährleisten können.



4 General Information

4.1 Definition of GDP and GMP

GDP is the acronym for the English term “Good Distribution Practice”. Supply chains of medicinal products and API active pharmaceutical ingredients often become more complex due to various aspects, e.g. outsourcing, resulting in increasing importance for transport and distribution. The complete supply chain from the manufacturing of API active pharmaceutical ingredients and excipients to the marketing of the finished product must be accurately described and controllable. GMP, the “Good Manufacturing Practice”, can only lead to high-quality products if the last link in the chain, transport and distribution also contributes to the required quality standards.

4.2 Legal Basics

4.2.1 Germany

The pharmaceutical trade ordinance, (Arzneimittelhandelsverordnung, AM-HandelsV), which is based on German pharmaceutical law (Arzneimittelgesetz, AMG), applies to companies and facilities that engage in the wholesale trade of pharmaceuticals. Wholesale is, according to AMG, any professional or commercial activity exercised for trading purposes, consisting of procurement, storage, distribution and export of medicinal products. If the final customer is another consumer it is not a wholesale trade unless the consumer is a doctor, a dentist, a veterinarian or a hospital.

Wholesaler of medicinal products need a wholesale trade permit. The company needs to prove that it has suitable and adequate premises, facilities and equipment. It must ensure proper distribution and, as appropriate, proper refilling, packaging and labelling of medicinal products.



Der Betrieb muss eine verantwortliche Person benennen, die die zur Ausübung der Tätigkeit erforderliche Sachkenntnis hat. Er muss weiterhin eine Erklärung abgeben, in der er sich schriftlich verpflichtet, die für den ordnungsgemäßen Betrieb eines Großhandels geltenden Regelungen einzuhalten, unter anderem die Gute Vertriebspraxis (GDP).

4.2.2 Schweiz

Die Regelungen in der Schweiz sind denen in Deutschland ähnlich. Die Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (AMBV) regelt unter anderem den Grosshandel mit Arzneimitteln. Grosshandel ist nach AMBV die Vermittlung von Arzneimitteln an Personen, die ermächtigt sind, mit ihnen zu handeln, sie zu verarbeiten, abzugeben oder berufsmässig anzuwenden.

Wer mit Arzneimitteln Grosshandel betreibt, benötigt dafür nach dem Heilmittelgesetz (HMG) eine Bewilligung der zuständigen Behörde in der Schweiz.

Diese Bewilligung wird erteilt, wenn die erforderlichen fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen erfüllt sind und ein geeignetes Qualitätssicherungssystem vorhanden ist. Neben anderen Voraussetzungen ist zwingend, dass dem Betrieb eine Fachtechnisch verantwortliche Person (FvP) zur Verfügung steht. Die FvP übt die unmittelbare fachliche Aufsicht über den Betrieb aus und stellt den sachgemässen Umgang mit Arzneimitteln sicher. Sie sorgt dafür, dass die Arzneimittel nach den Regeln der guten Vertriebspraxis (GDP) vermittelt werden. Sie ist in ihrem Tätigkeitsbereich weisungsbefugt.

Anmerkung: In diesem Absatz haben wir die Schweizer Rechtschreibregeln angewandt, die kein scharfes „s“ kennen.

4.2.3 GDP-Leitlinien und andere Richtlinien

Bei den Regeln für die gute Vertriebspraxis treffen sich die gesetzlichen Regelungen für Deutschland und die Schweiz wieder.

Die Regeln für die gute Vertriebspraxis von Arzneimitteln und Wirkstoffen stehen in EU-Leitlinien. Für Arzneimittel gibt es seit 1994 eine EU GDP-Leitlinie. Die zurzeit aktuelle Version ist das Dokument 2013/C 343/01. Sie beinhaltet zusätzliche Anforderungen zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen und berücksichtigt Elemente eines Qualitätssicherungssystems. Ferner enthält sie detaillierte Anforderungen an Großhändler, Distributeure, Arzneimittelvermittler (Broker) und



The company must designate a responsible person (RP) who has the necessary expertise to execute the activity. The RP must commit in a written statement to comply with the rules and regulations governing the proper wholesale operation, including the Good Distribution Practice (GDP).

4.2.2 Switzerland

The regulations in Switzerland are similar to those in Germany. The ordinance on authorizations of medicinal products (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV) regulates the wholesale of medicinal products. According to AMBV, wholesale is the distribution of medicinal products to persons who are authorized to deal in, to process, to deliver or to apply medicinal products professionally.

A wholesale company of medicinal products requires a permit from the responsible Swiss authority according to the Swiss law of pharmaceuticals and medicinal products (Heilmittelgesetz, HMG).

This authorization is granted if the necessary technical and operational requirements are met and an appropriate quality assurance system is in place. In addition to other conditions it is mandatory that the company designates a technical responsible person (Fachtechnisch verantwortliche Person, FvP). The FvP exercises the direct technical supervision of the operation and ensures the proper handling of medicinal products. The FvP also ensures that the medicinal products are distributed according to the rules of Good Distribution Practice (GDP) and is also authorized to issue directives in its field of activity.

4.2.3 GDP Guidelines and Other Guidelines

The regulations for good distribution practice are identical for Germany and Switzerland.

The EU guidelines are the regulations for the Good Distribution Practice of medicinal products and active substances. There has been an EU GDP guideline for medicinal products since 1994. Document 2013/C 343/01 is the current version. It includes additional requirements for the protection against counterfeit medicinal products and elements of a quality assurance system. It also contains detailed requirements for wholesalers, logistic companies, brokers and transport companies. Switzerland, as a non-member of the EU, has implemented this EU guideline on appendix 2 of the AMBV to their legal framework.





EU GDP-Leitlinie für Humanarzneimittel

EU GDP-Leitlinie für Wirkstoffe

Transportunternehmen. Die Schweiz hat diese EU-Leitlinie als EU-Nichtmitglied über Anhang 2 der AMBV in ihr gesetzliches Regelwerk übernommen.

Die EU GDP-Leitlinie für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln datiert aus dem Jahr 2015 (2015/C 95/01) und beruht auf denselben Grundsätzen, die den Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln zugrunde liegen.

Es gibt noch eine Vielzahl weiterer Dokumente zum Thema, wie z.B. der Good Storage Practice Guide der Weltgesundheitsorganisation WHO. Solche Dokumente stellen den Stand von Wissenschaft und Technik dar, ohne direkt verpflichtend zu sein. Falls die Inhalte solcher Dokumente für Ihre vorliegende Fragestellung passend sind, empfiehlt es sich, diese im Betrieb zu berücksichtigen.

Diese Dokumente sind teilweise nur gegen Entgelt erhältlich und können durchaus gute Anleitungen zur Erreichung der GDP-Compliance sein. Unter Compliance versteht man allgemein die Einhaltung von Regeln und Vorgaben. Zudem wird in Audits das generelle Vorgehen oft weniger kritisch hinterfragt, wenn übliche und akzeptierte Vorgehensweisen „Best Practices“ umgesetzt sind.



Auch für Hilfsstoffe, auch Arzneiträgerstoffe genannt, gibt es GDP Regelwerke der IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council).

Sie müssen beachten, dass diese Anleitungen in den seltensten Fällen 1:1 umgesetzt werden können. Meistens ist eine Anpassung an die eigenen Produkte, Umgebungsbedingungen und Systeme erforderlich. Insbesondere Sachverhalte, die risikobasiert beurteilt werden sollen, müssen individuell erstellt werden.



EU GDP Guideline
of medicinal products
for human use

EU GDP Guideline
for active substances

The EU GDP guideline for active substances of medicinal products for humans dates back to 2015 (2015/C 95/01) and is based on the same principles as the guidelines for the Good Distribution Practice of medicinal products for human use. Additionally, there are other publications on the subject, such as the Good Storage Practice guide of the World Health Organization (WHO). These publications represent the state of science and technology, without being directly binding. If the contents of such documents are appropriate for your specific question, it is advisable to take these into account.

These documents are only available for a fee and may well serve as instructions for achieving GDP compliance. In audits the general GMP approach is often questioned less critically if the common and accepted "best practices", as described in the documents, are applied.

Also for excipients there are GDP rules of the IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council).

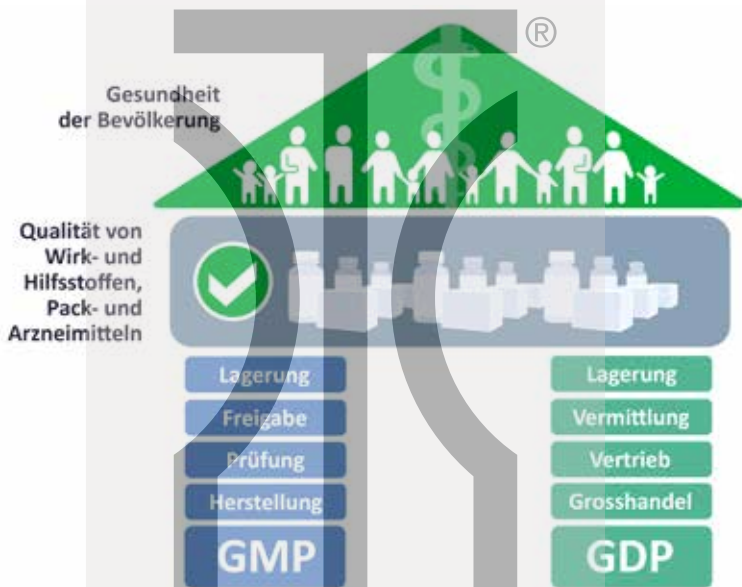
Please note, that in most cases these instructions cannot be fully implemented and must be adapted for their own products, environmental conditions and systems. Especially risk-based procedures must be prepared individually.



4.3 GMP vs. GDP

Die Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) beschreibt die Regeln, die bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen zur Anwendung kommen. Nach der Herstellung und Freigabe lagert der Hersteller die Arzneimittelcharge im Fertigwarenlager im verkaufsfähigen Bestand. Dann erfolgt der Transport zum Großhändler.

In Deutschland benötigt der Hersteller, der nur sein eigenes, selbst hergestelltes, Arzneimittel lagert und vertreibt, zusätzlich keine Großhandelserlaubnis. Diese Schritte sind in der Herstellungserlaubnis abgedeckt. Die Regeln der Guten Vertriebspraxis (GDP), z.B. zu Lagerung, Transport und Vertrieb muss der Hersteller allerdings genauso beachten wie der Großhändler.



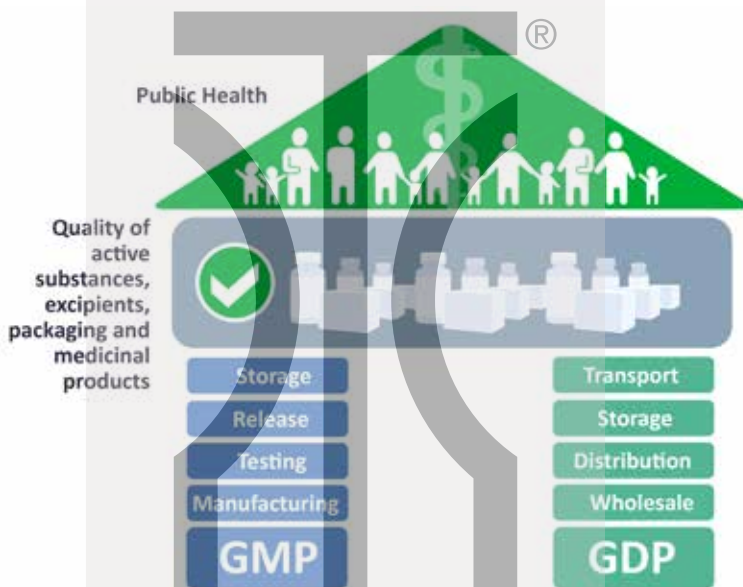
In der Schweiz muss der Hersteller, der mit seinem eigenen Arzneimittel Großhandel betreibt, zusätzlich zu seiner Herstellungsbewilligung eine Großhandelsbewilligung besitzen.

Bei beiden Regelwerken, der GDP und der GMP, geht es letztendlich um Produktqualität und Patientensicherheit.

4.3 GMP vs. GDP

Good Manufacturing Practice (GMP) describes the rules used in the manufacture of medicinal products and API active pharmaceutical ingredients. After production and release, the manufacturer stores the finished goods in salable stock. The medicinal products are then transported to the wholesalers.

In Germany, the manufacturer, who only stores and distributes their own self-produced pharmaceutical product, does not need a wholesale permit. These steps are covered in the manufacturing license. The regulations of the Good Distribution Practice (GDP), e.g. for storage, transport and distribution, however, must be followed by the manufacturer.



In Switzerland, the manufacturer who trades wholesale with their own pharmaceuticals must also have a wholesale license in addition to their manufacturing license.

For GDP and GMP, the main objective is maintaining product quality and patient safety.

4.4 Qualifizierung und Validierung

4.4.1 Begrifflichkeiten und Bedeutung

Qualifizierung ist der dokumentierte Nachweis, dass ein Raum, ein System, eine Anlage, ein Lieferant oder ein Mitarbeitender für den vorgesehenen Zweck geeignet sind. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der „vorgesehene Zweck“ und der „dokumentierte Nachweis“. Mitarbeitende werden dabei typischerweise durch dokumentiertes Training qualifiziert.

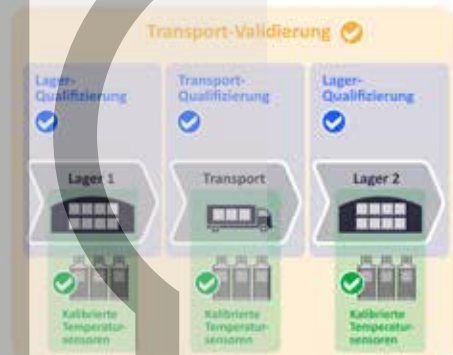
Validierung ist die in Übereinstimmung mit den Regeln der GMP oder GDP durchgeführte Prüfung, dass ein Verfahren, ein Prozess oder eine Aktivität zu den erwarteten Ergebnissen führt. Von der Definition her besteht eigentlich gar kein Unterschied zur Qualifizierung. Man kann die Begrifflichkeiten folgendermaßen unterscheiden: Was man anfassen kann, wird qualifiziert, das andere validiert.

Qualifizierung ist dabei eine Voraussetzung für die Validierung. Einen Transportvorgang kann man nur validieren, wenn qualifizierte Ausrüstung wie Fahrzeuge, Temperaturfühler und qualifizierte Fahrer zur Verfügung stehen.

Kalibrierung wiederum ist eine Voraussetzung für die Qualifizierung.

Kalibrierung und Justierung, was ist der Unterschied? Bei der Kalibrierung wird geprüft, ob die Anzeige eines Messgerätes mit dem bekannten Wert einer Referenz übereinstimmt. Justierung ist das Einstellen oder Abgleichen eines Messgerätes in einer Weise, dass die Abweichungen möglichst klein werden. Bei der Justierung wird das Messgerät also technisch verändert. Nach einer Justierung ist stets eine neuerliche Kalibrierung erforderlich, um festzustellen, ob die Justierung erfolgreich war.

Was muss im GDP-Umfeld qualifiziert oder validiert werden? Die gesamte kritische Ausrüstung muss qualifiziert, die gesamten kritischen Abläufe validiert werden, bevor sie für die Lagerung oder den Transport von Wirkstoffen oder Arzneimitteln genutzt werden dürfen. Beispiele hierfür sind: Lagerräume, Geräte, Temperaturfühler/-logger, Transportboxen, Handscanner, Lagerverwaltungssysteme, usw. ...



4.4 Qualification and Validation

4.4.1 Terminology and Relevance

A qualification is the documented proof that a room, a system, a facility, a supplier or an employee is suitable for the intended purpose. The “intended purpose” and the “documented proof” are important in this context. Employees are typically qualified through documented training.

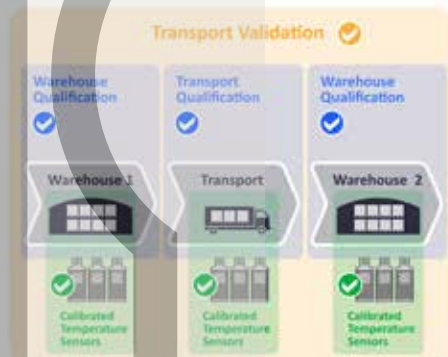


Validation is compliance with the rules of GMP or GDP. It is a test that a procedure, a process or an activity produces the expected results. The definition does not differ that much from the definition of qualification. In simple terms, standalone units (things you can touch) are qualified, the remaining components are validated.

Qualification is required for validation. A transport process can only be validated if qualified equipment, such as vehicles, temperature sensors, and qualified drivers are available.

Calibration in turn is a requirement for the qualification.

Calibration and adjustment, what's the difference? The calibration checks whether the display of a measuring device matches the known value of a reference. Adjustment is the setting of a measuring device in such a way that the deviations from the reference are minimized. During the adjustment the measuring device is technically changed. After the adjustment a re-calibration is necessary to prove the successful adjustment.



What needs to be qualified or validated in the GDP environment? All critical equipment must be qualified and all critical processes must be validated before they can be used for the storage or transport of active substances or medicinal products. Examples include: storage spaces, devices, temperature sensors/loggers, transport boxes, hand-held scanners, warehouse management systems, etc. ...

Ob Geräte, Räume oder Systeme qualifiziert werden müssen, wird vorab im Rahmen des Risikomanagements ermittelt.

Die Durchführung der Qualifizierung kann unter anderem nach den im EU GMP-Leitfaden Anhang 15 beschriebenen Grundsätzen erfolgen.

Qualifizierung und Validierung haben im GDP-Umfeld, genauso wie im GMP-Umfeld, einen sehr hohen Stellenwert. Alle qualitätsrelevanten Räume, Systeme, Anlagen und Mitarbeitende müssen qualifiziert sein, alle qualitätsrelevanten Verfahren, Abläufe, Prozesse und Software müssen validiert sein. Und das Ganze prospektiv, also vor ihrem Einsatz.

Bei der Validierung von Transportwegen ist zu beweisen, dass der Wirkstoff oder das Arzneimittel während des Transports keine negative Beeinträchtigung der Qualität erfährt. Transportvalidierung ist sehr anspruchsvoll. Die Transportwege müssen vor der Validierung genau festgelegt sein. Bei der Validierung sind auch jahreszeitliche Änderungen mit zu berücksichtigen.

Auf die Validierung von Transportwegen kommen wir später noch zu sprechen.

4.4.2 Risikomanagement

Risikomanagement beinhaltet alle Maßnahmen zur systematischen Identifizierung, Bewertung, Überwachung und Kontrolle von Risiken.

Nach der Identifizierung von Risiken erfolgt die Unterscheidung in kritische Schritte, die ein hohes Risiko (für die Qualität des Wirkstoffs oder Arzneimittels) darstellen und in weniger oder unkritische, die nur ein geringes Risiko für das Produkt darstellen. Nullrisiko oder 100%ige Sicherheit gibt es dabei nicht. Nach dieser Differenzierung sind die meist begrenzten Ressourcen (Zeit, Geld, Mitarbeitende) sinnvoll entsprechend der Kritikalität der einzelnen Schritte zu verteilen. Dies führt zu einer effektiveren Nutzung der Ressourcen bei gleichbleibender Qualität.



Risikomanagement ist eine wichtige GDP-Anforderung. Zur Umsetzung kann die ICH-Richtlinie Q9 herangezogen werden. Bei der Qualifizierung und Validierung dient die Risikobewertung übrigens unter anderem dazu, den Prüfumfang festzulegen.

Risk management determines whether the equipment, rooms or systems must be qualified.

The qualification may be executed in accordance with the basic principles described in the EU GMP guideline Annex 15.

Qualification and validation are very important in the GDP environment as well as the GMP environment. All quality relevant spaces, systems, facilities and staff members must be qualified and all quality-relevant methods, procedures, processes and software must be validated prospectively, meaning before use.

When validating transport routes, it must be proven that the active substance or the medicinal product¹ does not experience any negative impairment of quality during transport. Transport validation is very challenging. The transport routes must be defined precisely before the validation. Seasonal changes have to be considered as well.

We will discuss the transport validation in more detail later.

4.4.2 Risk Management

Risk management includes all measures for the systematic identification, evaluation, monitoring and control of risks.

After the identification of risks a distinction is made between critical steps, which represent a high risk, (for the quality of the active substance or medicinal product¹) and less critical or uncritical steps, which represent only a low risk to the product. Zero risk or 100% security does not exist. Following the identification of possible risks, the most limited resources (time, money, employees) should be distributed sensibly according to the criticality of the individual steps. This results in a more effective use of resources while maintaining quality.



Risk management is an important GDP requirement. The ICH guideline Q9 may be used for the implementation of the risk management measures. During qualification and validation risk assessment is used to define the scope of testing.

4.5 Abweichungen und Änderungen

Worin unterscheiden sich Abweichungen von Änderungen? Ein gutes Unterscheidungsmerkmal ist die Dauer des Ereignisses. Abweichungen sind immer zeitlich begrenzt, während Änderungen immer dauerhaft angelegt sind.



Natürlich kann es auch Grenzfälle geben: Die im Voraus bekannte Abweichung oder eine zeitlich begrenzte Änderung. Diese Grenzfälle müssen in einer Arbeitsanweisung (Standard Operating Procedure, SOP) beschrieben sein, zusammen mit der Anweisung, wie in solchen Fällen zu verfahren ist.

Es gibt aber nicht nur Unterschiede, sondern auch Gemeinsamkeiten bei Abweichungen und Änderungen: Bei beiden ist zu prüfen und zu bewerten, ob ein Einfluss auf die Produktqualität vorliegt und wie damit umzugehen ist. Beide sind auch vollständig zu dokumentieren.

Wie geht man mit Abweichungen um? Der erste, sehr wichtige Schritt ist, die entdeckte Abweichung sofort zu melden. Jeder Mitarbeitende im GDP-Umfeld trägt dafür die Verantwortung. Der Mitarbeitende hat die Abweichung auch dann zu melden, wenn er nicht der Verursacher ist.



Die Abweichung ist sorgfältig zu dokumentieren. Anschließend erfolgt eine Bewertung, ob und in welchem Umfang die Abweichung einen Einfluss auf die Produktqualität und die Patientensicherheit hat. Danach werden Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (Corrective and Preventive Actions, CAPA) festgelegt. Am Ende steht die Entscheidung, ob das Produkt noch verwendet werden kann.

4.5 Deviations and Changes

What is the difference between deviations and changes? A good distinguishing feature is the duration of the event. Deviations are always limited in time while changes are always permanent.

Of course, there may be borderline cases, for example the anticipated deviation or a temporary change. These borderline cases must be described in a SOP (Standard Operating Procedure) together with instructions on how to proceed in such cases.

There are not only differences, there are also similarities in deviations and changes: both deviations and changes must be examined and evaluated if there is any influence on the product quality and how it should be handled. Both must be fully documented.

How to deal with deviations? The first, very important step is to report the detected deviation immediately. Each employee in the GDP environment is responsible for this. The employee must report the deviation even if they are not the cause.



The deviation must be documented carefully. Subsequently, an assessment is made as to whether and to what extent the deviation has an influence on the product quality and patient safety. Thereafter, follow-up actions (Corrective and Preventive Actions, CAPA), are defined. In the end, the decision is made as to whether the product may still be used.



Der gesamte Ablauf der Abweichungsuntersuchung muss in einer Anweisung beschrieben sein.

Was sind CAPA? Die Frage ist tatsächlich nicht ohne weiteres eindeutig zu beantworten. Für „Corrective Actions and Preventive Actions“ (CAPA) sind verschiedene Definitionen „im Umlauf“, in den EU GDP-Leitlinien oder auch im EU GMP-Leitfaden sind keine entsprechenden Vorgaben zu finden. Diesem Umstand können Sie entnehmen, dass Sie in einer Arbeitsanweisung, z.B. in der zur Untersuchung von Abweichungen, beschreiben müssen, wie Korrekturen, Korrekturmaßnahmen und Vorbeugemaßnahmen in Ihrem Betrieb definiert sind.

Noch weit verbreitet sind Definitionen, wonach Korrekturmaßnahmen die Folgen der Abweichung korrigieren und Vorbeugemaßnahmen solche sind, die das wiederholte Auftreten dieser Abweichung vermeiden sollen.

Diese Definitionen stehen jedoch im Widerspruch zu den Definitionen im Glossar der ICH-Richtlinie Q10 „Pharmazeutisches Qualitätssystem“. Diese Richtlinie ist im Teil III des EU GMP-Leitfadens „Related Documents“ enthalten. Die Autoren empfehlen, diese Definition zu nutzen.

Nach ICH Q10 sind Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen dazu da, die Ursache einer festgestellten oder potentiellen Nicht-Konformität, also einer Abweichung, oder einer anderen unerwünschten Situation zu beseitigen.

Eine Korrekturmaßnahme soll ein erneutes Auftreten eines gleichartigen Fehlers verhindern, während die Vorbeugemaßnahme dem erstmaligen Auftreten ähnlicher Fehler vorbeugen soll. Eine Vorbeugemaßnahme bezieht sich daher auf Abweichungen, die noch gar nicht aufgetreten sind. Die Betonung bei den obigen Maßnahmen liegt dabei auf der Beseitigung der Ursache der Abweichung. Die Beseitigung der Auswirkungen der aktuell bereits aufgetretenen Abweichung wird oft als „Korrektur“ bezeichnet. Diese Definition findet sich allerdings nicht in der ICH Q10 wieder.

The complete deviation procedure must be defined in a SOP.

What does CAPA mean? This question cannot be answered easily. There are several definitions in circulation for CAPA. No specifications can be found in the EU GDP guidelines or the EU GMP guidelines, therefore, the CAPA definition must be described in a SOP, e.g. the same as in the investigation of deviations.

Definitions are still prevalent according to which corrective actions correct the consequences of the deviation and which preventive actions are taken to avoid the repeated occurrence of this deviation.

However, these definitions contradict the definitions in the ICH guideline Q10 "Pharmaceutical Quality System". This guideline is contained in Part III of the EU GMP guideline "Related Documents", the authors recommend using this definition.

According to ICH Q10, corrective and preventive actions are taken to eliminate the cause of a detected or potential non-conformity, i.e. a deviation, or any other undesirable situation.

A corrective action prevents a recurrence of the deviation while the preventive action is intended to prevent the occurrence of similar errors, therefore, a preventive action refers to deviations that have not yet occurred.

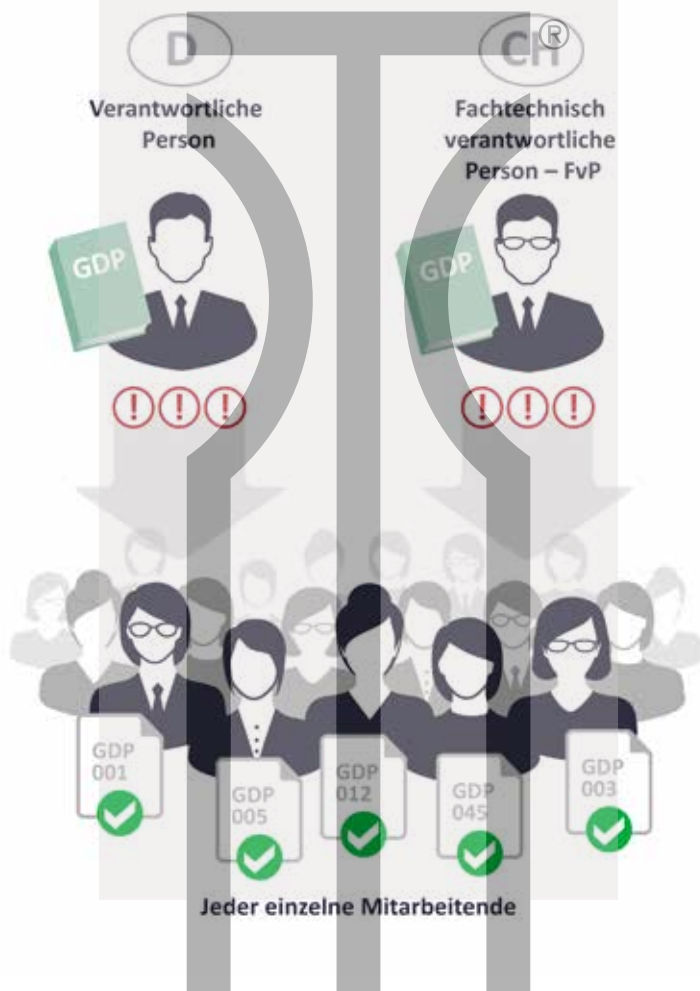
The emphasis in the above-mentioned actions is on eliminating the cause of the deviation.

Eliminating the effects of a current deviation is often referred to as "correction", however, this definition is not found in the ICH Q10.

5 Personal

5.1 Die verantwortliche Person (VP)

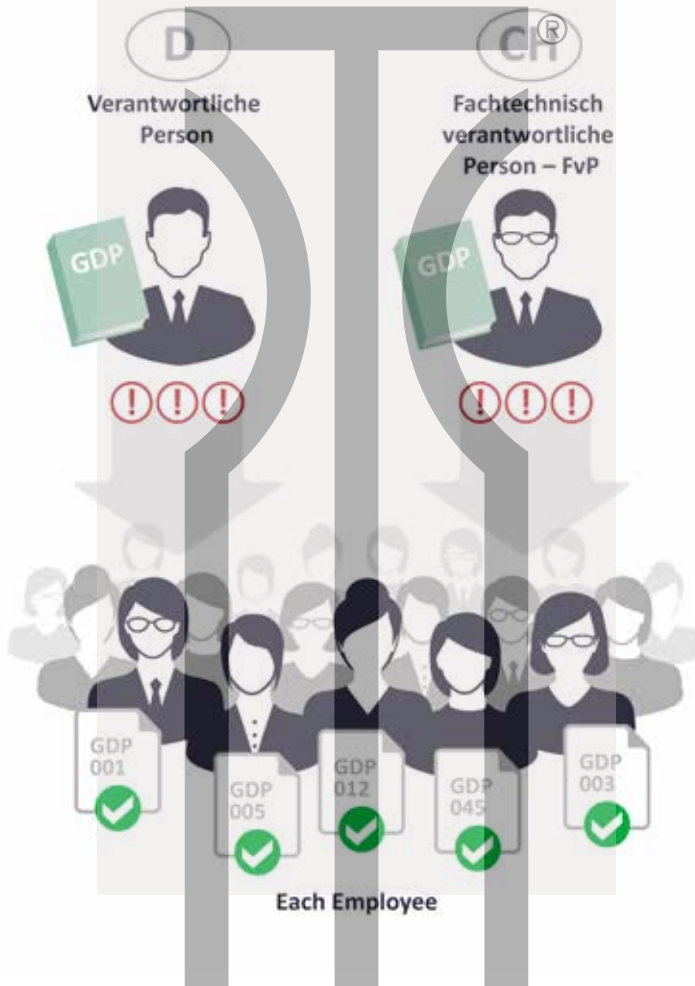
Der Inhaber einer Großhandelserlaubnis muss eine Person benennen, die mit einer definierten Weisungsbefugnis ausgestattet ist und die Verantwortung für die Errichtung und Aufrechterhaltung des Qualitätssystems trägt. In Deutschland heißt diese Person „Verantwortliche Person“, in der Schweiz „Fachtechnisch verantwortliche Person (FvP)“. Diese Person muss ihre Verantwortung persönlich wahrnehmen. Sie kann bestimmte Aufgaben delegieren, nicht aber ihre Verantwortung.



5 Personnel

5.1 The Responsible Person

The holder of a wholesale license must designate a person who is authorized to give instructions and who is responsible for the establishment and maintenance of the quality system. In Germany this person is called "Verantwortliche Person", in Switzerland this person is called "Fachtechnisch verantwortliche Person (FvP)". This person must take personal responsibility. This person can delegate certain tasks but not his or her responsibility.



In einer Stellenbeschreibung sind die Aufgaben der verantwortlichen Person zu beschreiben. Sie muss die Befugnis haben, die für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen Entscheidungen treffen zu können. Der Großhändler soll diese Person daher mit der erforderlichen Weisungsbefugnis ausstatten.

Wichtige Verantwortungsbereiche der verantwortlichen Person sind nach EU GDP-Leitlinie:

- Sicherstellung der Implementierung und Aufrechterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems
- Konzentration auf die Durchführung genehmigter Tätigkeiten, sowie auf Genauigkeit und Qualität der Aufzeichnungen
- Sicherstellung, dass regelmäßig ein- und weiterführende Schulungsprogramme durchgeführt werden
- Koordinierung und unmittelbare Durchführung jeglicher Arzneimittel-Rückrufaktionen
- Sicherstellung, dass einschlägige Kundenbeschwerden angemessen bearbeitet werden
- Sicherstellung, dass Zulieferer und Kunden zugelassen sind
- Genehmigung aller ausgelagerten Tätigkeiten, die Auswirkungen auf die gute Vertriebspraxis haben könnten
- Sicherstellung, dass in angemessenen regelmäßigen Abständen Selbstinspektionen nach einem vorab festgelegten Programm durchgeführt und die erforderlichen Korrekturmaßnahmen ergriffen werden
- Führen angemessener Aufzeichnungen über sämtliche delegierten Aufgaben
- Entscheidung über den endgültigen Verbleib zurückgegebener, zurückgewiesener, zurückgerufener oder gefälschter Arzneimittel
- Genehmigung sämtlicher Wiederaufnahmen in den verkehrsfähigen Bestand
- Gewährleistung, dass alle in den nationalen Rechtsvorschriften festgelegten zusätzlichen Auflagen für bestimmte Produkte eingehalten werden.

The tasks of the responsible person must be described in a job description. This person must have the authority to make the necessary decisions to fulfill their duties. The wholesaler should, therefore, provide this person with the necessary authority.

Important areas of responsibility of the responsible person according to the EU GDP guideline:

- ensuring that a quality management system is implemented and maintained
- focusing on the performance of approved activities and the accuracy and quality of the records
- ensuring that introductory and continuing training programs are carried out
- coordinating and promptly performing any recall operations for medicinal products
- ensuring that relevant customer complaints are handled appropriately
- ensuring that suppliers and customers are approved
- approving all outsourced activities that could affect GDP
- ensuring that self-inspections are performed at regular intervals following a prearranged program and necessary corrective actions are put in place
- keeping appropriate records of all delegated tasks
- deciding on the final whereabouts of returned, rejected, recalled or counterfeit medicinal products
- approving all readmissions into the marketable stock
- ensuring that all additional requirements set forth in the national legislation are met for certain products

5.2 Alle Mitarbeitenden

Die verantwortliche Person ist im GDP-Umfeld allerdings nicht die einzige Person, die Verantwortung trägt. Letztendlich hat jeder Mitarbeitende Verantwortung für seine Aufgaben. Wofür genau? Hier einige Beispiele:

- Kennen und Einhalten von GDP-Regeln, die am jeweiligen Arbeitsplatz wichtig sind
- Keine Änderungen ohne Genehmigung vornehmen
- Vorschriften genau ausführen
- Abweichungen und Fehler sofort dokumentieren und melden
- Zeitnah und wahrheitsgemäß dokumentieren
- Hygienisches Verhalten [®]

Der Großhändler hat dafür zu sorgen, dass eine angemessene Zahl kompetenter Mitarbeitender zur Verfügung steht. Für Mitarbeitende in Schlüsselpositionen sind Stellenbeschreibungen zu erstellen.

Alle Mitarbeitenden, die an den Großhandelstätigkeiten beteiligt sind, sind hinsichtlich der GDP-Regeln zu schulen. Für die Schulungen ist ein Schulungsprogramm zu erstellen. Auch die verantwortliche Person muss durch regelmäßige Fortbildung auf dem aktuellen Stand gehalten werden.

Die Schulungen sind zu dokumentieren und ihre Wirksamkeit regelmäßig zu überprüfen.

In den Schulungen sollte auch darauf eingegangen werden, wie verhindert werden kann, dass gefälschte Arzneimittel in die Lieferkette gelangen können.

5.2 All Other Personnel

In the GDP environment, the responsible person is not the only person with responsibilities. Ultimately, each employee is responsible for their duties. What exactly does that mean? Here are some examples:

- Knowing and adhering to the GDP regulations that are important at the respective workplace
- Executing instructions exactly
- Documenting in a timely and truthfully manner
- Not performing changes without approval
- Documenting and reporting deviations and errors immediately
- Maintaining appropriate hygiene

The wholesaler must ensure that a reasonable number of competent employees are available. For key employees, job descriptions are required.

All personnel involved in wholesale activities should be trained on the requirements of GDP. A training program must be created. The responsible person must be kept up-to-date with regular training.

The training course must be documented and its effectiveness regularly reviewed.

The training should also address how to prevent counterfeit medicinal products from entering the supply chain.

6 Dokumentation

6.1 Vorgabedokumente



Eine schriftliche Dokumentation vermeidet Irrtümer aus mündlicher Kommunikation. Der Tätigkeitsbereich des Großhändlers muss umfassend dokumentiert sein, und zwar in einer für den Mitarbeitenden verständlichen Sprache. Die Verfahren sollen von der verantwortlichen Person genehmigt, abgezeichnet und datiert sein.

Es ist sicherzustellen, dass die Dokumente gelenkt sind und nur gültige und genehmigte Verfahren angewendet werden. Ungültige Arbeitsanweisungen müssen von den Arbeitsplätzen entfernt werden.

Arbeitsanweisungen sollen sicherstellen, dass GDP-relevante Tätigkeiten von jedem qualifizierten Mitarbeitenden auf Anhieb richtig gemacht werden und diese Tätigkeiten nachvollziehbar sind. Richtig heißt in diesem Zusammenhang, genau nach Arbeitsanweisung, ohne Abweichungen und Änderungen. Die Arbeitsanweisung selbst muss natürlich z. B. GDP-Vorgaben genau einhalten und umsetzen.

Jeder Mitarbeitende, der nach einer Arbeitsanweisung arbeiten soll, muss eine Schulung dieser Anweisung erhalten und Zugang zu allen relevanten Dokumenten haben.

6.2 Aufzeichnungsdokumente

Welche Arten von Aufzeichnungsdokumenten gibt es? Die häufigste Art sind die Protokolle. Protokolle belegen die Durchführung von Tätigkeiten in Übereinstimmung mit der jeweiligen Anweisung. Protokolle können auch andere Rohdaten, z.B. Geräteausdrucke, enthalten. Protokolle sind häufig handschriftlich ausgefüllt.

Kalibrierzertifikate stellen Ergebnisse der Kalibrierung dar und enthalten auch eine Bewertung der Übereinstimmung der Ergebnisse mit einem Sollwert.



6 Documentation

6.1 Operating Instructions

To avoid errors in oral communication, everything is documented in writing. The area of activity of the wholesaler must be fully documented in a language understandable for the employee. The procedures shall be approved, signed and dated by the responsible person.

It must be ensured that the documents are controlled and that only valid and approved procedures are applied. Invalid operating instructions must be removed from the work space.

Work instructions are intended to ensure that GDP-relevant activities can be executed correctly by any qualified employee right from the start and that the execution of the activities are traceable.

Correct in this context means exactly executed according to operating instructions without deviations and changes. The operating instruction itself must be compliant, e.g. with GDP guidelines.

All employees who are required to work according to an operating instruction must receive training on this instruction and have access to all relevant documents.

6.2 Records

What types of records are there? The most common type is the protocol. Protocols show the execution of activities in accordance with the respective instructions. Protocols can also contain other raw data such as device printouts. Protocols are often completed by hand.

Calibration certificates represent the results of the calibration and contain an assessment of the conformity of the result with a set value.



Berichte dokumentieren die Ausführung bestimmter Aufgaben, Projekte oder Überprüfungen, wie z.B. Qualifizierungsberichte, Berichte zu Abweichungen oder Risikoanalysen.

Auch Aufzeichnungsdokumente sind wie Vorgabedokumente gelenkte Dokumente im Qualitätsmanagementsystem.

Welche Anforderungen an Protokolle gibt es? Handgeschriebene Eintragungen sollten in klarer, lesbarer Schrift erfolgen und eindeutig sein. Der Mitarbeitende hat die Eintragungen immer mit Datum und Unterschrift dokumentenecht zu bestätigen. Wird die Dokumentation geändert, muss das so erfolgen, dass der ursprüngliche Eintrag noch erkennbar bleibt. Auch wenn die EU GDP-Leitlinie den Grund für die Änderung nur „erforderlichenfalls“ fordert, ist es sinnvoll, diesen immer mit anzugeben. Das hat sich als Stand der Technik im GDP- und GMP-Umfeld etabliert.

Mit der Unterschrift im Protokoll bestätigt der Mitarbeitende die ordnungsgemäße Ausführung der Aufgabe durch sich selbst und übernimmt dafür die Verantwortung (für die ordnungsgemäße Ausführung).

Protokolle sind zeitnah anzulegen, das heißt, so schnell als möglich, ohne schuldhaft zeitliche Verzögerung. Am besten ist die Protokollierung sofort nach Abschluss der Tätigkeit. Aus technischen Gründen ist das jedoch nicht immer möglich.

Reports document the execution of certain tasks, projects, or inspections, such as qualification reports, deviation reports, or risk analyses.

Recording documents, like specification documents, are also controlled documents in the quality management system.

Which requirements for protocols exist? Handwritten entries should be made in clear, legible and unambiguous. The employee must always confirm the entries with a date and signature. If the documentation is changed, it must be done in such a way that the original entry is still recognizable. Although the EU GDP guideline requires the reason for the amendment only "if necessary", it is advised to always indicate it because it has been established as state of the art in the GDP and GMP environment.

With the signature in the protocol the employee confirms the proper execution of the task by them and assumes responsibility (for the proper execution).

Protocols must be set up in a timely manner, that is as soon as possible, without a culpable delay. Best practice is to log immediately after completion of the activity, however, due to technical reasons this may not always be possible.

7 Lager

7.1 Grundsätzliches

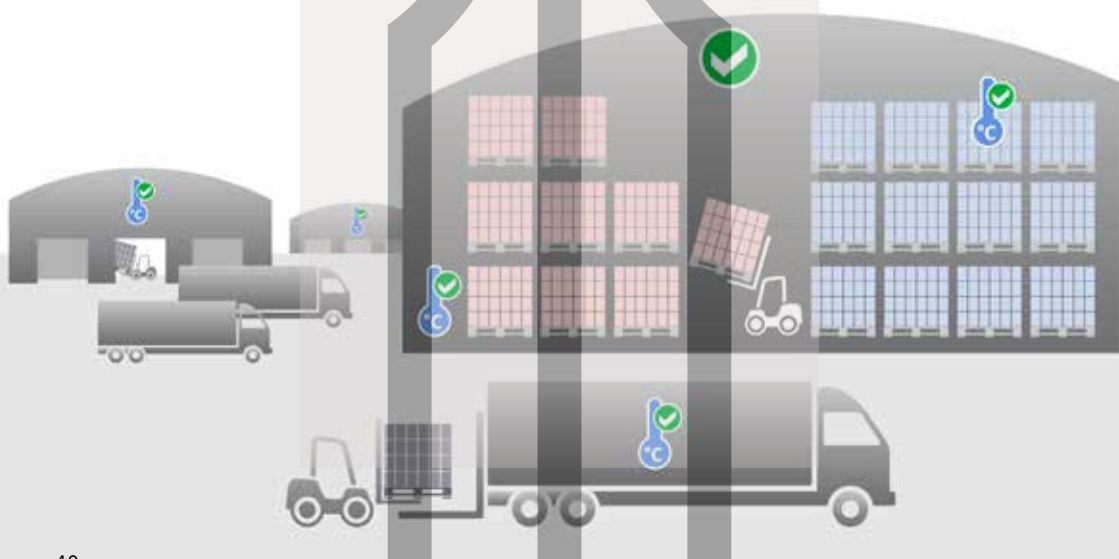
Was gilt grundsätzlich bei der Lagerung?

Während der Lagerung von Arzneimitteln und Wirkstoffen darf es keinesfalls kommen zu:

- einer negativen Beeinflussung der Qualität
- einer Verwechslung
- einer Kreuzkontamination (Verunreinigung eines Produktes mit einem anderen)
- zur Auslieferung gesperrter Produkte

Das Lager muss qualifiziert, d.h. für den vorgesehenen Zweck geeignet sein. Bezüglich der Temperatur heißt das, dass an jedem Teil des Lagers, in dem Produkte gelagert werden, zu jedem Zeitpunkt die definierte Lagertemperatur vorherrschen muss.

Es muss eine Zugangsregelung getroffen werden, so dass nur autorisierte Personen das Lager betreten können. Besucher dürfen nur in Begleitung autorisierter Personen ins Lager.



7 Warehouse

7.1 General Information

What are the general requirements for storage?

During the storage of medicinal products and API active pharmaceutical ingredients, the following must be prevented:

- any negative influence on the quality
- mix-up
- cross-contamination (contamination of a product with another product)
- delivery of blocked Products

The warehouse must be qualified, i.e. be suitable for the intended purpose. With regard to the temperature it is stated that at every point in the warehouse where products are stored the defined storage temperature must prevail at all times.

Access must be controlled to ensure that only authorized personnel can enter the premises. Visitors must be accompanied by authorized persons while on the premises.



7.2 Mapping

7.2.1 Grundsätzliches

Die EU GDP-Leitlinie für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln datiert aus dem Jahr 2015 (2015/C 95/01) erfordert in Kapitel 3.2.1, dass «vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten ... eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden» sollte. Hintergrund dieser Temperaturverteilungsstudien ist die inhomogene Temperaturverteilung in Räumen, die dazu führen kann, dass Arzneimittel unbemerkt in thermisch ungünstig gelegenen Regionen des Raumes außerhalb der vorgegebenen Temperaturvorgaben gelagert werden. Die Temperaturverteilungsstudie dient der Identifizierung solcher thermisch kritischer Regionen innerhalb des Raumes, und somit einer Reduzierung des Risikos durch die Erhöhung der Detektierbarkeit.

Diese Temperaturverteilungsstudien werden umgangssprachlich auch als Temperatur-Mapping oder kurz Mapping bezeichnet. Da Lagerräume auch qualifiziert werden müssen (siehe Kapitel 4.4 sowie EU-GDP Leitlinie Kapitel 3.3.2), hat sich in Anlehnung an den Anhang 15 des EU GMP-Leitfadens die Bezeichnung OQ-Mapping (Initial-Mapping vor Inbetriebnahme des Lagers) und PQ-Mapping (Mapping mit Beladung während regulärem Betrieb, saisonale Mappings) inklusive der Einbindung der Mappings in eine Lagerqualifizierung als Standard etabliert.

Abhängig von der Konstruktion der Lagereinrichtungen und den herrschenden regionalen Klimabedingungen ist eine saisonale Wiederholung des Mappings notwendig (Sommer- und Wintermapping).

Weist ein Lager keine Außenwände auf, so kann in der Regel auf eine saisonale Wiederholung des Mappings verzichtet werden. Sind Außenwände vorhanden, so muss mit einem Einfluss des Außenklimas gerechnet werden und eine saisonale Wiederholung ist notwendig. Die Vorgaben sind jeweils im Rahmen der Qualifizierung anhand von Risikobetrachtungen zu erstellen.

Des Weiteren muss gemäß EU-GDP Richtlinie die Temperatur in den Punkten höchste thermischer Fluktuation überwacht werden. Die Ermittlung dieser Punkte ist ein weiterer elementarer Bestandteil des Mappings.

7.2 Mapping

7.2.1 General Information

The EU GDP guideline for active substances for medicinal products for human use, dated 2015 (2015/C 343/01), chapter 3.2.1 requires that “a temperature distribution study should be carried out under representative conditions in the storage unit before using the premises”. The background of these temperature distribution studies is the inhomogeneous temperature distribution in rooms which may lead to medicinal products being stored undetected in thermally unfavorable regions outside the specified temperature specifications. The temperature distribution study is used to identify such thermally critical regions within the warehouse, thus reducing the risk by increasing the detectability.

These temperature distribution studies are colloquially referred to as temperature mapping or short mapping. Storage rooms must be qualified (see chapter 4.4, and EU-GDP Guideline Chapter 3.3.2). Therefore, the integration of temperature mappings into a warehouse qualification according to Annex 15 of the EU GMP guideline established the terms OQ-mapping (initial mapping before commissioning of the warehouse) and PQ-mapping (mapping with load during regular operation, seasonal mappings) as a standard.

Depending on the construction of the storage facilities and the prevailing regional climatic conditions, a seasonal repetition of the mapping is necessary (summer and winter mapping).

If a warehouse has no external walls seasonal repetition of the mapping can usually be omitted. If external walls are present an influence of the external climate is likely and a seasonal repetition of the mapping is necessary. The specifications are to be drawn up respectively as part of the qualification on the basis of risk assessments.

Furthermore, according to the EU GDP guideline, the temperature in the highest thermal fluctuation points must be monitored. The determination of these points is another important element of the mapping.

7.2.2 Messinstrumente

Die Temperaturmessgeräte für das Mapping müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- Eignung für den zu untersuchenden Temperaturbereich
- Kalibriert (Idealerweise 3-Punkt-Kalibrierung, die den gesamten Spezifikationsbereich abdeckt)
- Messgenauigkeit besser als $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Messintervall kleiner als 10 Minuten
- Validierte Herstellung

Gerade für größere Lagerräume bieten sich kommerziell erhältliche, autonome NTC-basierte Datenlogger an, wie sie in großen Mengen in der Temperaturüberwachung von Transporten eingesetzt werden.

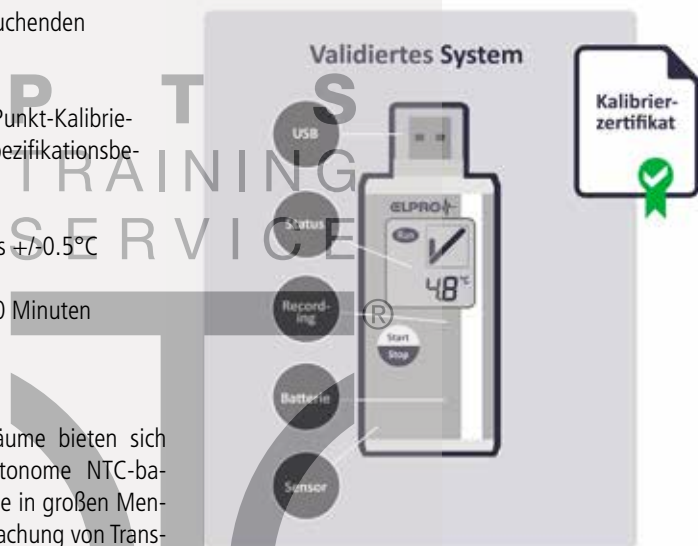
Eine Nachkalibrierung der NTC-basierten Temperaturlogger ist normalerweise nicht notwendig, wird jedoch von einigen größeren Pharmafirmen standardmäßig verlangt. Bei der Verwendung von Thermoelementen muss zwingend auch nach dem Mapping nochmals kalibriert werden.

7.2.3 Mapping-Aufbau

Für die Verteilung der Messinstrumente im zu untersuchenden Lagerraum (Mapping-Layout) gibt es keine regulatorischen Vorgaben, außer dass das gesamte Volumen, in dem temperatursensitive Arzneimittel gelagert werden, dreidimensional mit den Messgeräten abgedeckt werden muss, und dass die Verteilung der Messinstrumente risikobasiert erfolgen sollte.

Bei der Erstellung des Mapping-Layouts erarbeitet man anhand empirischer Daten ein generelles Raster mit Rasterabständen.

Eine Abweichung von diesen empirisch etablierten Rasterabständen sollte wissenschaftlich oder experimentell begründet werden, etwa durch den Vergleich mit bauähnlichen Lagern und Klimaanlagen, oder durch eine thermografische Voruntersuchung.



7.2.2 Measuring Devices

The temperature measuring devices used for mapping must meet the following conditions:

- Suitable for the temperature range to be examined
- Calibrated (ideally 3-point calibration covering the complete specification range)
- Accuracy better than $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Measuring interval less than 10 minutes
- Manufactured with a validated procedure

Commercially available, autonomous NTC-based data loggers such as those used in large quantities in the temperature monitoring of transporters, are particularly suitable for larger storage rooms.

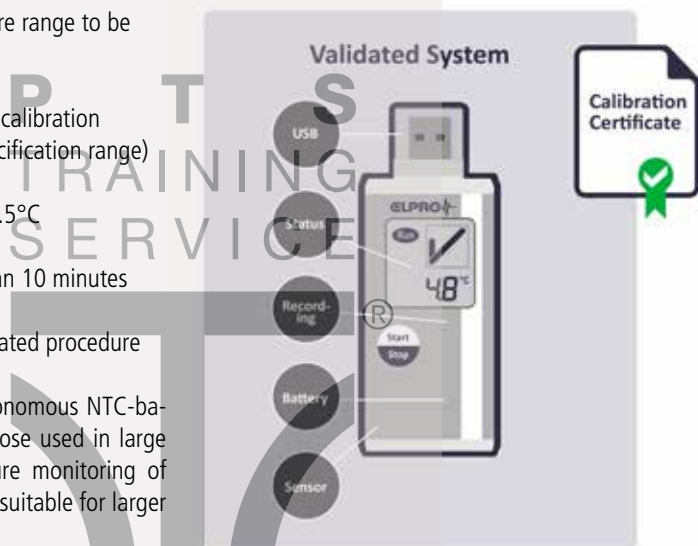
Recalibration of NTC-based temperature loggers is usually not necessary but it is required by some major pharmaceutical companies by default. Thermocouples must be recalibrated after the mapping.

7.2.3 Mapping Layout

There are no regulatory requirements for the distribution of the measuring instruments in the storage room (mapping layout) except that the entire volume in which temperature-sensitive medicinal products are stored must be covered three-dimensionally by the measuring devices. In addition, the distribution of measuring devices should be risk-based.

The first step to a mapping layout is the creation of a general grid using empirically established data including grid spacing.

A deviation from these empirically established grid spacings should be scientifically or experimentally justified, for example by comparison with storage spaces of similar construction and comparable air conditioning systems, or by a preliminary thermographic investigation.



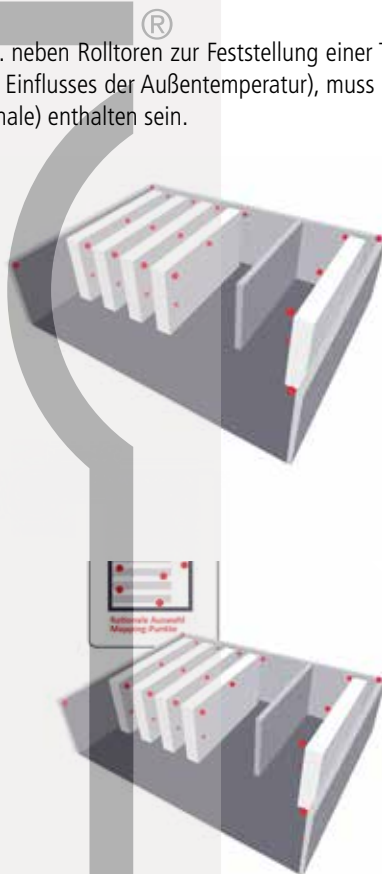
Das Mapping-Layout wird dann unter folgenden Gesichtspunkten risikobasierend komplettiert:

- Das Design des Mapping-Layouts erfolgt risikobasierend. Die baulichen Gegebenheiten (Fenster, Türen etc.), Klimatechnik, Infrastruktur, Lagereinrichtungen müssen somit bei der Mappingplanung berücksichtigt werden.
- Es brauchen nur Bereiche gemappt zu werden, in denen temperaturspezifizierte Produkte gelagert werden (Wareneingangs- und ausgangszonen, Palettenstellplätze, Reservelagerplätze, Umschlagsplätze, Regale und ähnliches).
- Alle regulären Lagerabläufe müssen auch nach der Installation der Mappinginstrumente behinderungsfrei möglich sein.
- Dienen Messpunkte lediglich der Information (z.B. neben Rolltoren[®] zur Feststellung einer Türöffnung oder im Außenbereich zur Ermittlung des Einflusses der Außentemperatur), muss das in der Beschreibung des Mappings (Mappingrationale) enthalten sein.

Diese Punkte werden idealerweise während einer Lagerbegehung ermittelt. Für jeden platzierten Messpunkt wird in der Mappingplanung eine kurze Begründung angegeben (z.B. Generelle Temperaturverteilung / Einfluss Tür / Einfluss Klimatisierung, etc.) und im Mappingrationale tabellarisch dokumentiert.

Zur verständlichen Darstellung des Mapping-Layouts hat sich die Indizierung der horizontalen Messpunkte mit den vertikalen Ebenen empfohlen. Man kann so jedes dreidimensionale Mapping-Layout in verständlicher, zweidimensionaler Form darstellen.

Zur Dokumentation des Aufbaus muss zunächst jedem Messgerät ein Messpunkt über die Geräte-ID zugeordnet werden. In dem Auf- und Abbauprotokoll werden die Platzierung der Messgeräte an den zugeordneten Messpunkten dokumentiert.



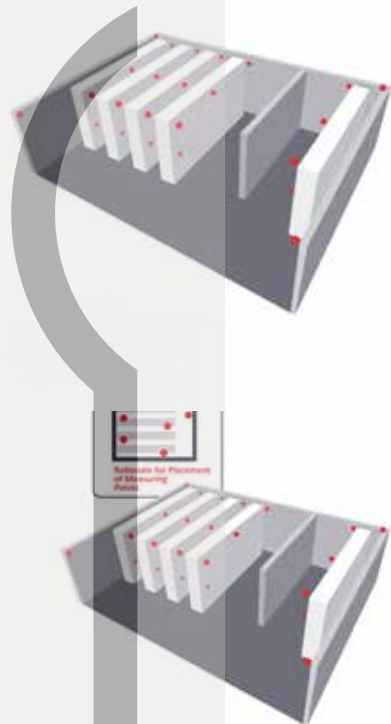
The mapping layout is then completed risk-based using the following criteria:

- The design of the mapping layout is risk-based, therefore, the structural conditions (windows, doors, etc.), air conditioning technology, infrastructure and storage facilities must be considered.
- Only areas in which temperature-specified products are stored (pallet storing positions, reserve storage, transfer areas, incoming and outgoing goods area) need to be mapped.
- All regular warehouse operations must be still possible after the installation of the mapping devices.
- If measuring points are only used for information (e.g. in addition to roller shutters for determining a door opening or in the outdoor area to determine the influence of the outside temperature) it must be noted in the mapping rationale (description of the mapping).

These points are ideally determined during a warehouse inspection. For each measuring point, a brief explanation is given in the mapping planning and described in the mapping rationale (e.g. general temperature distribution form, influence of the door, influence of the air conditioning, etc.).

For a clear representation of the mapping layout it is recommended to index the horizontal measuring points with the vertical levels. That way you can represent any three-dimensional mapping layout in understandable, two-dimensional form.

To document the structure a measuring point must first be assigned to each measuring device via the device ID. In the installation and dismantling protocol the placement of the measuring instruments at the assigned measuring points is confirmed and documented.



7.2.4 Dauer und Bericht

Das Mapping im Rahmen der Funktionsqualifizierung (OQ) dient als Funktionsnachweis und ist Voraussetzung zur provisorischen Freigabe des Lagers. Es wird saisonunabhängig im leeren Zustand bei vollem Betrieb der Klimaanlage, jedoch ohne Personenverkehr gemessen. Es wird eine Dauer von 3 Tagen empfohlen, um einen vollen Tag/Nacht-Rhythmus zu garantieren. So kann man eventuelle Einflüsse der Außentemperatur nachvollziehen. Zusätzlich können Stresstests mit dem gleichen Mappingaufbau durchgeführt werden:

- Die Uniformität der Temperaturverteilung des Lagers
- Die Temperaturverteilung bei Ausfall der Stromversorgung
- Die Temperaturverteilung bei Türöffnung
- Funktionalität redundanter Klimageräte

Die Durchführung dieser Tests sollte risikobasiert geschehen. Deswegen kann man meist auf die Stresstests bei Raumtemperaturlagern verzichten.

Nach Freigabe des OQ Reports und der provisorischen Freigabe des Lagers kann temperaturempfindliche Ware eingelagert werden. Somit kann zeitnah an die Bauabnahme das Lager in Betrieb genommen werden.

Die PQ-Mappings sollten über eine Dauer von 7 Tagen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die veränderten thermischen Verhältnisse während des Wochenendes berücksichtigt werden (z.B. Aufladen der Gabelstapler, weniger Kühl-/Heizbedarf durch weniger Türöffnungen, unter Umständen Abschaltungen der Heizung benachbarter Büroräume). Bei Räumen ohne Außenwände und -decken kann das PQ-Mapping saisonunabhängig gleich im Anschluss an die Freigabe des OQ-Reports durchgeführt werden, sofern genug Produkte eingelagert werden können. Es ist auch möglich, Dummy-Ware einzulagern, um die Qualifizierung zügig abzuschließen.

7.2.4 Duration and Report

The mapping, as part of the Operational Qualification (OQ), serves as proof of function and is a prerequisite for the provisional approval of the warehouse. It is measured independently of the season in the empty state with full operation of the air conditioning but without passenger traffic. A duration of three days is recommended to guarantee a full day/night cycle so one can understand possible influences of the outside temperature. In addition, stress tests can be carried out with the same mapping layout:

- The uniformity of the temperature distribution of the storage
- The temperature distribution in case of a power supply failure
- The temperature distribution at door openings
- Functionality of redundant air conditioning units

The performance of these tests should be risk-based, therefore, it is possible to skip the stress tests for room temperature warehouses.

After the release of the OQ report and the provisional release of the warehouse, temperature-sensitive goods may be stored, thus, the warehouse can be put into operation promptly after the building inspection.

The PQ mappings should be carried out over 7 days to ensure that the different thermal conditions during the weekend are included in the mapping (e.g. charging the forklift, less cooling/heating requirements due to less door/gate openings, shutdown of cooling/heating of adjacent offices). For storage rooms without external walls and ceilings, the PQ mapping may be carried out regardless of the season immediately following the approval of the OQ report, given enough products are available to be stored. It is also possible to store dummy products in order to finalize the qualification process quickly.

Bei Lagerräumen mit Außenwänden oder -decken müssen im Allgemeinen saisonale PQ-Mappings bei sommer- und wintertypischen Außenbedingungen durchgeführt werden. Hier empfiehlt es sich, eine längere Mappingperiode einzuplanen, um die Untersuchung bei geeigneten Worst-Case-Bedingungen während des Mappings durchzuführen. Eine Definition der Worst-Case-Bedingungen sollte vorab im Qualifizierungsplan basierend auf den regionalen, historischen Wetterbedingungen dokumentiert werden.

Der OQ- oder PQ-Bericht sollte folgende Punkte enthalten:

- Geräte IDs und deren Platzierung im Raum
- Aufbau- und Abbauprotokoll
- Kalibrierzertifikate
- Rohdaten und Gesamtübersicht
- Vorschlag zur Platzierung der permanenten Überwachungssensoren
- Hot- und Cold Spots
- Bewertung der Abweichung zum Plan und den Temperaturvorgaben



For storage rooms with external walls or ceilings, seasonal PQ mappings must be carried out in summer- and winter-typical outdoor conditions. It is advisable to schedule a longer mapping period in order to carry out the investigation under suitable worst-case conditions during the mapping. A definition of the worst-case conditions should be documented in advance in the qualification plan based on regional historical weather conditions.

The OQ or PQ report should contain the following points:

- Device IDs and their placement in the room
- Installation and dismantling protocol
- Calibration certificates
- Raw data and an overview of all data
- Hot and cold spots
- Proposal for placement of permanent monitoring sensors
- Assessment of the deviations to the plan and the temperature specifications

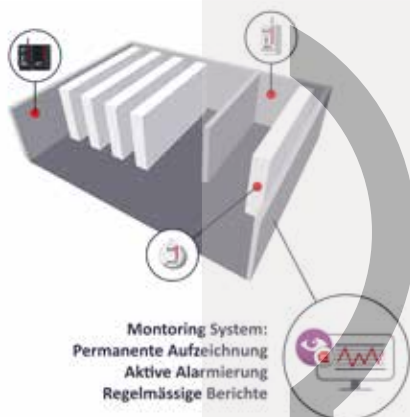


7.3 Permanente Überwachung

7.3.1 Anforderungen

Moderne Temperaturüberwachungssysteme sollten unabhängig von der Steuerung des Raumklimas arbeiten und die Software gemäß GAMP 5 entwickelt und validiert sein. Außerdem ist es empfohlen, den Hersteller des Systems zu auditieren. Die Installation des Systems und der Software ist immer vor Ort zu qualifizieren. Bei der Qualifizierung muss besonderer Fokus auf die Alarmierung und auf die Erfüllung des EU-GMP-Leitfadens Anhang 11 Computergestützte Systeme gelegt werden. Einige der Anforderungen des Anhangs 11 können nur vor Ort sichergestellt werden und sind teilweise nicht durch die Standardsoftware abgedeckt (z.B. Backup der Rohdaten in Datenbanken).

7.3.2 Überwachung der Temperatur



Die Sensoren der permanenten Überwachung müssen basierend auf dem Mapping installiert und regelmäßig kalibriert werden. Die Temperaturdaten müssen regelmäßig ausgelesen und gespeichert werden, wobei moderne Systeme das automatisch machen. Weiterhin müssen jedoch die Temperaturdaten regelmäßig geprüft und Trends in den Temperaturprofilen erkannt und bewertet werden.

Alarmer und Abweichung sollten zeitnah quittiert und beurteilt werden. Geeignete Maßnahmen sind zu treffen. Die erfolgreiche Umsetzung der Maßnahmen muss unter Umständen durch ein Wiederholungs-Mapping verifiziert werden.

7.4 Temperaturmessung und -aufzeichnung

7.4.1 Sensoren

Bei der Temperaturüberwachung im Bereich von -195°C bis zu 500°C finden Pt100/1000-Sensoren Anwendung. Das Temperaturverhalten dieser Sensoren ist sehr genau bekannt, sodass Messketten mit Pt100/1000 Sensoren im Allgemeinen sehr zuverlässig sind, und somit im Lagerbereich eine sehr gute Wahl sind.

Pt100 $-200^{\circ}\text{C}..+200^{\circ}\text{C}$

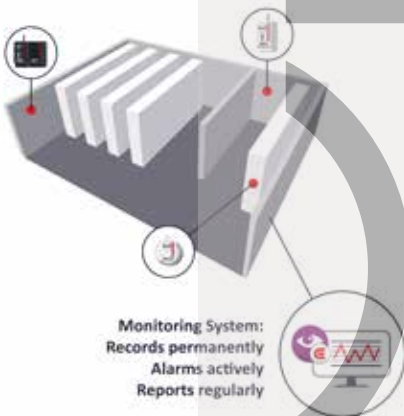
NTC $-80^{\circ}\text{C}..+80^{\circ}\text{C}$

7.3 Permanent Monitoring

7.3.1 Requirements

Modern temperature monitoring systems should work independently of the control of the room climate. The software should be developed and validated according to GAMP 5. The manufacturer of the system can be audited. The installation of the system and the software on site must be qualified. In the qualification special focus must be placed on the alerting and on the fulfilment of the EU GMP guideline Annex 11 – Computerized Systems. Some of the requirements of the Annex 11 can only be ensured on-site and may not be covered by the standard software (e.g. backup of the raw data in databases).

7.3.2 Temperature Monitoring



The permanent monitoring sensors must be installed based on the mapping and calibrated regularly. The temperature data has to be read and stored regularly, modern systems do this automatically. Furthermore, the temperature data must be checked regularly and trends in the temperature profiles must be recognized and evaluated.

Alarms and deviations should be assessed promptly and appropriate measures defined. The successful implementation of the actions may need to be verified by a repeat mapping.

7.4 Temperature Measurement and Recording

7.4.1 Sensors

PT100/1000 sensors are used for temperature monitoring in the range of -195 °C up to 500 °C . For temperature monitoring in the range of -195 °C to 500 °C , PT100/1000 sensors are used. The temperature behavior of these sensors is well known, therefore, measuring chains with PT100/1000 sensors are generally highly reliable and are a very good choice for monitoring in the storage area.

Pt100 $-200\text{ °C}..+200\text{ °C}$

NTC $-80\text{ °C}..+80\text{ °C}$

Vielfach finden auch NTC (Negative Temperature Coefficient)-Sensoren Anwendung, besonders in autonomen Messsystemen. Bei NTC gibt es keine standardisierten Messkurven wie beim PT100/1000, deswegen müssen die Geräte vom Hersteller entsprechend validiert werden.

Wegen der Flexibilität bei der Wahl des Installationsortes sind Funksensoren interessant, jedoch muss vor Beschaffung geklärt werden, ob sich das Lager für die Funkübertragung eignet.

7.4.2 Review und Wartung

Die Einhaltung der Temperatur nach der erfolgreichen Qualifizierung des Raumes wird durch Wartung der raumlufttechnischen Anlagen sichergestellt und durch regelmäßige Reviews überprüft. Zwingend sollte ein Wartungsvertrag für alle kritischen Geräte abgeschlossen sein, sowie ein Vertrag zur regelmäßigen Kalibrierung.

Ein periodischer Review der Wartung, Kalibrierung, Änderungen, Abweichungen und Monitoringdaten muss durchgeführt werden. Dies ist auch zur Erfüllung des permanenten Risikoansatzes gemäß ICH Q9 notwendig. Wichtig ist hier auch die Betrachtung und Bewertung der Summe der Abweichungen und Änderungen, die einzeln betrachtet nicht kritisch sind, jedoch in der Gesamtheit Maßnahmen erfordern können.

In many cases NTC (negative temperature coefficient) sensors are used, especially in autonomous measuring systems. For NTC no standardized measuring curves as in the PT100/1000 are available, therefore, the devices must be validated by the manufacturer accordingly.

Because of the flexibility in choosing the installation location wireless sensors are interesting, however, it must be clarified before purchasing whether the storage room is suitable for wireless transmission.

7.4.2 Review and Maintenance

The adherence to the temperature after the successful qualification of the room is ensured by maintenance of the room ventilation and air condition system and by regular inspections. A maintenance contract for all critical equipment should be executed, as well as a contract for regular calibration.

A periodic review of the maintenance, calibration, modification, deviations, and monitoring data must be performed also to fulfill the permanent risk approach according to ICH Q9. It is also important to consider and evaluate the sum of the deviations and changes that are not individually critical, but that may require measures as a whole.

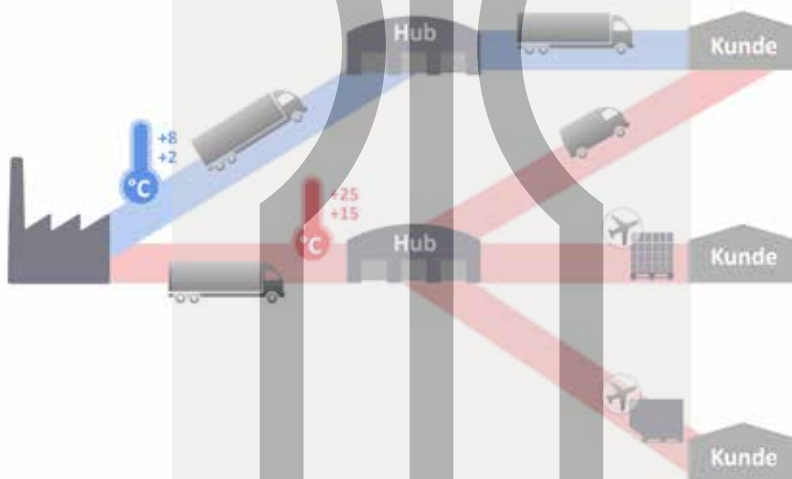
8 Transport

8.1 Grundsätzliches

Transport wird als bewegte Lagerung verstanden. Für die Temperaturbedingungen ist dabei Folgendes zu beachten:

- Die auf der Verpackung angegebenen Lagerbedingungen bei Wirkstoffen und Arzneimitteln müssen auch während des Transports eingehalten werden.
- Temperaturabweichungen sollten erfasst und entsprechend kommuniziert werden. Ein geeigneter Prozess zur Untersuchung von Abweichungen sollte definiert sein.
- Die Stellen der Temperaturüberwachung sollten risikobasiert gewählt werden. Deswegen sollte im Rahmen der Transportvalidierung eine entsprechende Risikoanalyse durchgeführt werden.

8.2 Transportvalidierung



Als erster, oft sehr zeitaufwändiger Schritt müssen hier die meist komplexen, über Jahre historisch gewachsenen Abläufe als Ganzes verstanden und in detaillierten Transportabschnitten dokumentiert werden. Danach werden die identifizierten Transportabschnitte gemäß ICH Q9 auf potentielle Risiken untersucht und entsprechende Maßnahmen festgelegt. Die Risikoanalyse sollte dabei mindestens folgendes liefern:

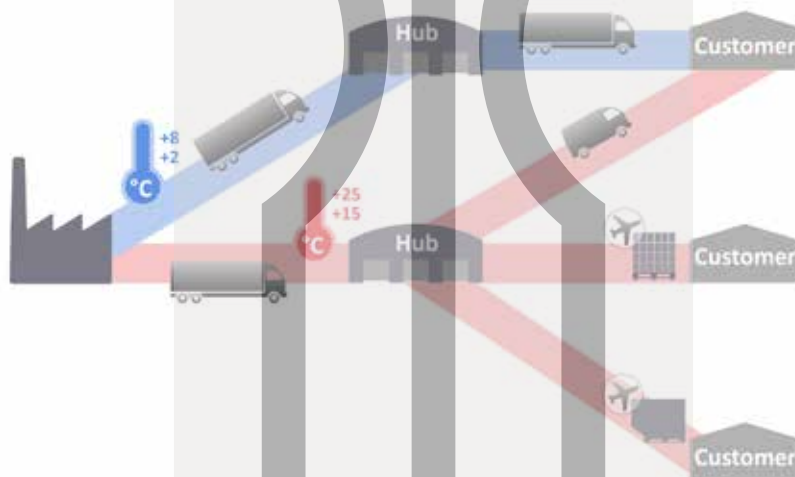
8 Transport

8.1 General Information

Transport is understood as moving storage. For maintaining the appropriate temperature conditions the following aspects must be considered:

- The storage conditions for API active pharmaceutical ingredients and medicinal products indicated on the packaging must also be observed during transport.
- Temperature deviations should be recorded and communicated accordingly. A suitable process for investigating deviations should be defined.
- The locations of the temperature monitoring should be chosen risk based, therefore, a corresponding risk analysis should be performed as part of the transport validation.

8.2 Transport Validation



As a first step, which often takes a great deal of time, the most complex processes that have developed historically over the years must be understood as a whole and documented in detailed transport sections. Next, these transport sections are investigated according to ICH Q9 for potential risks and appropriate actions are defined. The risk analysis should at least provide the following:

- Zusammenfassung der Transportabschnitte in sogenannte „Lanes“
- Temperaturüberwachungsbedarf der Transportabschnitte
- Qualifizierungsbedarf der Transportmittel

Die einzelnen Transportabschnitte können in Lanes zusammengefasst werden. Das sind Abschnitte, die von der Transportart, -dauer und den klimatischen Verhältnissen her sehr ähnlich sind und so gruppiert werden können. Als Beispiel sei eine Lastwagenroute von Frankfurt nach Warschau oder Frankfurt nach Paris genannt.

Man kann so die Komplexität und den Qualifizierungsbedarf erheblich reduzieren und bei späteren Änderungen der Lieferrouuten viel schneller reagieren, wenn man die neue Route in eine bereits qualifizierte Lane integrieren kann.

8.3 Temperaturüberwachungsbedarf der Transportabschnitte

Idealerweise wird über die gesamte Supply-Chain die Temperatur aufgezeichnet. Da das nicht immer möglich ist, ist es regulatorisch erlaubt, risikobasiert die kritischsten Punkte des Transports zu definieren, die eine Temperaturüberwachung benötigen. Als kritische Parameter sind dort Produktstabilität, Aufenthaltsdauer des Produkts und die Bedingungen des Transportabschnittes zu betrachten.

Für die stationäre Temperaturaufzeichnung (z.B. in Hubs oder in Fahrzeugen) gelten die gleichen Bedingungen wie im Lager. Bei der Temperaturüberwachung in Transit werden autonome Datenlogger verwendet, idealerweise in Kombination mit einer Datenbankanbindung, um eine zeitnahe Auswertung auf globaler Ebene zu ermöglichen.

8.4 Qualifizierung von Transportmitteln

Generell hat man die Möglichkeit, die Temperatur während des Transports in temperaturgeführten Fahrzeugen oder in aktiv oder passiv temperaturgeführten Transportboxen sicherzustellen. Beide müssen qualifiziert werden, jeweils mit Temperaturmappings unter den in der Risikoanalyse definierten Extrembedingungen.

Für große Fahrzeugflotten muss man aus organisatorischen Gründen die Flotten in Fahrzeugkategorien einteilen und jeweils ein Fahrzeug der Kategorie komplett qualifizieren. Auf Fahrzeugebene kann man dann eine reduzierte Prüfung vornehmen (z.B. Sicherstellung der Kategoriezugehörigkeit in DQ und IQ, reduziertes Mapping an kritischen Stellen im Fahrzeug in der OQ).

- Summary of the transport sections in so-called „lanes“
- Temperature monitoring requirements of the transport sections
- Qualification requirements of the transport equipment and vehicles

The individual transport sections can be combined into lanes. These are sections that are very similar in terms of transport type, duration, and climatic conditions and thus can be grouped. An example is a truck route from Frankfurt to Warsaw or Frankfurt to Paris.

This procedure significantly reduces the complexity and qualification requirements. Additionally, new delivery routes may be qualified quicker by integrating it into an already existing, qualified lane.

8.3 Temperature Monitoring Requirement of the Transport Sections

Ideally, the temperature is recorded over the entire supply chain. Since this is not always possible it is permissible by regulatory means to define the critical points of the transport which require temperature monitoring, using a risk based analysis. The critical parameters are product stability, the length of the product's stay, and the conditions of the transport section.

For stationary temperature monitoring (e.g. in hubs or in vehicles) the same conditions apply as in the warehouse. In case of temperature monitoring in transit, autonomous data loggers are used, ideally in combination with a database connection, to enable a timely evaluation on a global level.

8.4 Qualification of Means of Transport

In general, it is possible to ensure temperature compliance during transport in temperature controlled vehicles or in actively or passively temperature controlled transport boxes. Both must be qualified, each with temperature mappings under extreme conditions as defined in the risk analysis.

For large vehicle fleets one must divide the fleets into vehicle categories for organizational reasons and then completely qualify one vehicle of each category. At the vehicle level one can then carry out a reduced test (e.g., ensuring category affiliation in DQ and IQ, reduced mapping at critical points in the vehicle in the OQ).

9 Ausgelagerte Tätigkeiten

Alle GDP-relevanten Tätigkeiten, die ausgelagert werden, müssen genau definiert, abgestimmt und kontrolliert werden, damit die Produktqualität und Patientensicherheit gewährleistet ist.

Wichtig ist, dass der Auftraggeber für die ausgelagerten Tätigkeiten verantwortlich bleibt.

Die üblichen Verträge enthalten kaufmännische/betriebswirtschaftliche Inhalte. Zusätzlich müssen jedoch auch Qualitätsvereinbarungen Bestandteil des Vertrags sein. Weiterhin müssen Zuständigkeiten und Kommunikationsprozesse zwischen beiden Parteien genau geregelt sein.

Auch Dienstleister müssen qualifiziert werden. Dies betrifft alle ausgelagerten, qualitätsrelevanten Tätigkeiten, also z.B. Qualifizierung/Validierung, Lagerung, Transport, Archivierung aber auch IT-Unterstützung.

Vor Auftragsvergabe hat eine risikobasierte Auswahl und Bewertung zu erfolgen, eventuell auch ein Audit vor Ort beim Dienstleister. Neben der Sachkompetenz ist auch zu prüfen, ob der Dienstleister über die erforderlichen Genehmigungen verfügt.

Die Leistung des Auftragnehmers muss fortlaufend überwacht und bewertet werden, gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Verbesserung zu ergreifen.

Der Auftragnehmer muss an den Auftraggeber jede Information weiterleiten, die einen Einfluss auf die Qualität des Produktes haben könnte. Das könnten z.B. Abweichungen bei den Transportbedingungen sein.

9 Outsourced Activities

All GDP-relevant activities that are outsourced must be precisely defined, matched and controlled to ensure product quality and patient safety.

It is important that the client remains responsible for the outsourced activities.

Usually contracts contain commercial and business-economic contents. In addition, however, quality agreements must also be a part of the contract. Furthermore, responsibilities and communication processes between both parties must be precisely regulated.

Also service providers must be qualified. This applies to all outsourced, quality-relevant activities, e.g. qualification/validation, storage, transport, archiving as well as IT support.

Before contracting a risk-based selection and evaluation must be carried out, possibly also an on-site audit at the service provider. In addition to the expertise, it is also necessary to check whether the service provider has the required approvals.

The contractor's performance must be monitored and evaluated on an on-going basis and, where appropriate, measures for improvement should be taken.

Any information which has an influence on the quality of the product must be forwarded from the contractor to the client, e.g., deviations in transport conditions.

10 Vertrieb

10.1 Beschaffung

Großhändler dürfen sich ihre Bestände an Arzneimitteln nur bei Personen oder Firmen beschaffen, die selbst Inhaber einer Großhandelserlaubnis sind oder die über eine Herstellungserlaubnis für das betreffende Produkt verfügen. Das sind also andere Großhändler oder die Hersteller der Arzneimittel. Der Großhändler hat sich davon zu überzeugen, dass der Lieferant über eine gültige Großhandelserlaubnis bzw. Herstellungserlaubnis verfügt.

Beim Wareneingang muss kontrolliert werden, ob die Lieferung korrekt ist, also auf einwandfreie Bezeichnung und Verpackung, Einheitlichkeit der Lieferung, korrekte Anzahl der Gebinde, Menge und Temperatur.

10.2 Abgabe

Lieferrücknahmen dürfen Großhändler nur an Personen oder Firmen/Stellen, die selbst Inhaber einer Großhandelserlaubnis sind oder die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind. Das sind also andere Großhändler, Apotheken, Ärzte, Zahnärzte oder Krankenhäuser. Auch hier muss sich der Großhändler davon überzeugen, dass die Kunden zum Empfang von Arzneimitteln berechtigt sind.

Allen Lieferungen muss ein Lieferschein beiliegen, auf dem mindestens genannt wird:

- Datum
- Name und pharmazeutische Form des Arzneimittels
- Chargenbezeichnung (zumindest bei Arzneimitteln, die die Sicherheitsmerkmale tragen)
- gelieferte Menge
- Name und Anschrift des Lieferanten
- Name und Lieferanschrift des Empfängers

Aufzeichnungen sollen so geführt werden, dass der tatsächliche Lagerort des Produktes jederzeit erkennbar ist.

Diese Regeln sollen auch das Eindringen von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette verhindern.

10 Distribution

10.1 Procurement

Wholesalers may only obtain their supplies of medicinal products from persons or companies who themselves hold a wholesale permit or a manufacturing license for the product in question. So this can only be other wholesalers or manufacturers of medicinal products. The wholesaler must make sure that the supplier has a valid wholesale permit or manufacturing license.

When goods are received it is necessary to check whether the delivery is correct, i.e., to ensure proper designation and packaging, consistency of delivery, correct number of containers, quantity and temperature.

10.2 Delivery

Wholesale distributors must ensure they supply medicinal products only to persons who are themselves in possession of a wholesale distribution authorization or who are authorized or entitled to supply medicinal products to the public. These wholesalers may only supply persons or companies which themselves hold a wholesale license or who are authorized or entitled to supply medicinal products, so these are other wholesalers, pharmacies, doctors, dentists or hospitals. Again, the wholesaler must ensure that the customers are entitled to receive medicinal products.

All deliveries must include a delivery note with at least the following information:

- Date
- Name and pharmaceutical form of the medicinal product¹
- Batch number (at least for medicinal products bearing the safety features)
- Supplied quantity
- Name and address of the supplier
- Name and delivery address of the recipient

Records should be designed in such a way that the actual storage location of the product is always recognizable.

These rules should also prevent the entry of counterfeit medicinal products into the legal supply chain.

11 Beschwerden, Rückgaben

11.1 Beschwerden

Beschwerden sind lückenlos zu dokumentieren. Man unterscheidet zwischen Beschwerden über die Qualität des Arzneimittels und Beschwerden über den Vertrieb.

Bei Beschwerden über die Qualität ist der Hersteller und/oder Zulassungsinhaber umgehend in Kenntnis zu setzen. Dieser bearbeitet den Vorgang dann im Rahmen seines Reklamationsmanagements bei sich weiter. Jeder Beschwerde über den Vertrieb ist gründlich nachzugehen, z.B. im Rahmen einer Abweichungsuntersuchung.

11.2 Rückgaben

Zurückgegebene Arzneimittel sind nach einem schriftlich festgelegten, risikobasierten Verfahren, das (z.B. in einer SOP) beschrieben ist, zu handhaben. Dabei soll das Produkt und eventuell erforderliche, besondere Lagerbedingungen berücksichtigt werden. Auch die seit der ursprünglichen Versendung verstrichene Zeit ist zu bewerten.

Rückgaben sollen nur vom ursprünglichen Empfänger erfolgen.

Arzneimittel, die die Betriebsräume des Versenders verlassen haben, sollen nur dann wieder in den verkaufsfähigen Bestand überführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Ungeöffnete und unbeschädigte Sekundärverpackung
- Verfalldatum nicht überschritten
- Nicht Gegenstand eines Rückrufs
- Arzneimittel, die nicht von Großhändlern oder Apotheken zurückgegeben werden, sollen innerhalb einer akzeptablen Frist, z.B. 10 Tage, zurückgegeben werden
- Nachweis über ordnungsgemäße Lagerung, Transport und Handhabung durch den zurückgebenden Kunden
- Untersuchung und Bewertung durch eine ausreichend geschulte, befugte Person
- Angemessene Nachweise über die tatsächliche Auslieferung des Produkts an den entsprechenden Kunden
- Chargenbezeichnungen bei Produkten mit Sicherheitsmerkmalen sind bekannt
- Kein Grund zur Annahme, dass die Arzneimittel gefälscht sind (Gestohlene Arzneimittel dürfen nicht wieder in den verkaufsfähigen Bestand überführt werden.)

11 Complaints, Returns

11.1 Complaints

Complaints must be recorded without gaps. A distinction is made between complaints about the quality of a medicinal product¹ and complaints about the distribution. In the event of complaints about the quality, the manufacturer and/or authorization holder must be informed immediately. The authorization holder then deals with the process as part of their complaints management.

Any complaint about the distribution must be thoroughly investigated, e.g., in the course of a deviation investigation.

11.2 Returns

Returned medicinal products must be handled according to a written, risk-based procedure, which is described (e.g. in an SOP). The product and any required special storage conditions should be taken into account. Also, the elapsed time since the original shipment has to be evaluated.

Returns should only be made by the original recipient.

Medicinal products that have left the manufacturer's business premises should only be returned to salable stock if the following conditions are met:

- Unopened and undamaged secondary packaging
- Not expired
- Not recalled
- Medicinal products that are not returned by wholesalers or pharmacies should be returned within reasonable time, for example 10 days.
- Proof of proper storage, transport and handling by the returning customer
- Examination and evaluation by a sufficiently trained and authorized person
- Appropriate evidence of the actual delivery of the product to the customer
- The batch designation for products with security features are known
- No reason to believe that the product has been falsified (stolen drugs should not be returned to the marketable stock.)

12 Fälschungen und Rückrufe

12.1 Gefälschte Arzneimittel

Ein gefälschtes Arzneimittel ist laut § 4 Abs. 40 AMG ein Arzneimittel mit falschen Angaben über:

1. die Identität, einschließlich seiner Verpackung, seiner Kennzeichnung, seiner Bezeichnung oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf einen oder mehrere seiner Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe und des Gehaltes dieser Bestandteile.
2. die Herkunft, einschließlich des Herstellers, das Herstellungsland, das Herkunftsland und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder den Inhaber der Zulassung.
3. den in Aufzeichnungen und Dokumenten beschriebenen Vertriebsweg.

Großhändler müssen die zuständige Behörde und den Zulassungsinhaber sofort informieren, wenn sie ein Arzneimittel als gefälscht erkennen oder vermuten, dass es gefälscht ist.

Alle gefälschten Arzneimittel müssen unverzüglich physisch abgesondert und in einem speziellen Bereich (z.B. Sperrlager) gelagert werden.

12.2 Rückrufe

Rückrufaktionen müssen jederzeit und zügig eingeleitet werden können. Die Wirksamkeit des Rückrufverfahrens soll regelmäßig bewertet werden, mindestens einmal pro Jahr.

Der Händler muss die Anweisungen eines Rückrufes befolgen, die, falls erforderlich, von der zuständigen Behörde zu genehmigen sind.

Jede Rückrufaktion ist zeitgleich mit der Durchführung zu dokumentieren. Der Fortschritt der Rückrufaktion ist für den Zweck eines Abschlussberichtes aufzuzeichnen.

12 Counterfeit and Recalls

12.1 Counterfeit Medicinal Products

According to § 4 Abs. 40 AMG, a counterfeit medicinal product¹ is a medicinal product¹ with false information about:

1. the identity, including its packaging, labelling, designation or composition of one or more of its constituents, including the excipients and the content of those constituents.
2. the origin, including the manufacturer, the country of manufacture, the country of origin and the holders of the marketing authorization or the holder of the authorization.
3. the distribution route described in the records and documents.

Wholesalers must inform the competent authority and the authorization holder immediately if they recognize a medicinal product¹ as being fake or suspect turns it is fake.

All counterfeit medicinal products must be immediately physically separated and stored in a special location away from all other medicinal products (e.g. blocked warehouse).

12.2 Recalls

Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time. The effectiveness of the recall procedure should be evaluated regularly (at least once a year).

The trader must follow the instructions of a recall which must be approved by the competent authority, if necessary.

Each recall must be documented at the same time as the execution. The progress of the recall must be recorded for the purpose of a final report.

13 Selbstinspektionen

Selbstinspektionen, auch interne Audits genannt, sind durchzuführen, um die Umsetzung und Einhaltung der GDP-Regeln zu überwachen und um erforderliche Korrekturmaßnahmen einzuleiten.

Es ist nicht erforderlich, bei jeder Selbstinspektion den gesamten Betrieb zu überprüfen. Eine Aufteilung in einzelne Bereiche ist möglich. Es ist jedoch darauf zu achten, dass jeder Bereich erfasst wird, üblicherweise mindestens einmal pro Jahr.

Die Selbstinspektionen werden von Mitarbeitenden der eigenen Firma durchgeführt. Es kann jedoch auch sinnvoll sein, externe Experten beizuziehen. ®

Die Selbstinspektionen sind nach einem schriftlichen Plan durchzuführen. Die Ausführung ist zu dokumentieren und in einem Bericht zusammenzufassen. Dieser enthält die Beobachtungen sowie Maßnahmen zu deren Beseitigung und Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen zur Vermeidung des wiederholten Auftretens.

13 Self-Inspection

Self-inspections, also called internal audits, must be conducted to monitor the implementation and compliance of the GDP rules and to initiate necessary corrective measures.

It is not necessary to check the entire operation with each self-inspection. A division into individual areas is possible, however, it is important to ensure that each area is covered, usually at least once a year.

The self-inspections are carried out by employees of their own company, however, it may be helpful to involve external experts.

The self-inspections must be carried out according to a written plan. The execution must be documented and summarized in a report which contains the observations and actions for their elimination and corrective and preventive actions to avoid repeated incidents.

14 Zusammenfassung

Für den Großhandel mit Arzneimitteln wird eine behördliche Erlaubnis benötigt, die in Deutschland „Großhandelserlaubnis“, in der Schweiz „Grosshandelsbewilligung“ heißt. Der Großhändler in beiden Ländern muss dabei, neben anderen gesetzlichen Vorgaben, die EU GDP-Leitlinien beachten und einhalten.

Der Großhändler muss eine Person benennen, die mit einer definierten Weisungsbefugnis ausgestattet ist und die die Verantwortung für das Qualitätssystem hat. Diese Person heißt in Deutschland „Verantwortliche Person“, in der Schweiz „Fachtechnisch Verantwortliche Person“.

Qualifizierung (der Eignungsnachweis für Räume, Systeme und Anlagen) und Validierung (der Eignungsnachweis für Abläufe, Prozesse und Verfahren) sind sehr wichtige Elemente der Guten Vertriebspraxis (GDP). Dies schließt auch die Qualifizierung von Dienstleistern mit ein.

Treten Abweichungen auf, z.B. durch Fehler, sind diese sofort zu melden und zu untersuchen, ob und in welchem Umfang die Abweichung einen Einfluss auf die Produktqualität und Patientensicherheit hat. Danach werden Folgemaßnahmen (Corrective Actions und Preventive Actions, CAPA) festgelegt, damit sich dieser oder ähnliche Fehler in der Zukunft nicht wiederholen.

Alle qualitätsrelevanten Abläufe und Vorgänge sind nachvollziehbar zu dokumentieren.

Wesentlicher Bestandteil der Qualifizierung des Lagers ist das Temperaturmapping. Es wird üblicherweise in der OQ (Operation Qualification, Funktionsqualifizierung) im Leerzustand und in der PQ (Performance Qualification, Leistungsqualifizierung) unter regulären Betriebsbedingungen im Sommer und Winter in die Qualifizierung eingebunden.

Die Temperatur im Lager muss in den Punkten höchster thermischer Fluktuation lückenlos überwacht werden. Die Überwachungssysteme müssen über eine Alarmfunktion verfügen und alle wesentlichen Funktionen des Systems müssen qualifiziert bzw. validiert werden, inklusive der begleitenden Software.

Zur Erhaltung des qualifizierten Zustands müssen kritische Geräte regelmäßig gewartet sowie kritische Messgeräte kalibriert werden. Zusätzlich müssen die Wartung, Kalibrierung, Abweichungen und Änderungen in einem periodischen Review untersucht und dokumentiert werden.

Transport wird als bewegte Lagerung angesehen, es müssen die auf der Packung vorgegebenen Temperaturen auch während des Transports eingehalten werden. Dementsprechend müssen die Transportwege validiert werden.

14 Summary

For wholesale of medicinal products an official permit is required, which is called "Grosshändlerlaubnis" (Wholesale trade permission) in Germany and "Grosshandelsbewilligung" (Wholesale trade license) in Switzerland. The wholesaler in both countries must observe and comply with the EU GDP guidelines in addition to other legal requirements.

The wholesaler must designate a person who has a defined authority and who has the responsibility for the quality system. In Germany this person is called "Verantwortliche Person" (Responsible person) and in Switzerland "Fachtechnisch verantwortliche Person" (Person responsible for technical matters).

Qualification (proof of suitability for rooms, systems, facilities) and validation (proof of suitability of procedures, processes and methods) are very important elements of the Good Distribution Practice (GDP). This also includes the qualification of service providers.

If deviations occur, for example due to errors, they must be reported immediately and investigated whether and to what extent the deviation has an influence on product quality and patient safety. Thereafter, follow-up actions are defined (Corrective Actions and Preventive Actions, CAPA) to prevent this or similar errors from recurring in the future.

All quality-relevant processes and procedures must be documented comprehensibly.

Temperature mapping is an essential part of the qualification of the warehouse. It is usually integrated into the qualification during OQ (operational qualification) in the empty state and in the PQ (performance qualification) under regular operating conditions in summer and winter.

The temperature in the warehouse must be monitored continuously in points of maximum thermal fluctuation. The monitoring systems must have an alarm function and all essential functions of the system must be qualified or validated, including the accompanying software.

In order to maintain the qualified state, critical equipment must be regularly maintained and critical measuring devices calibrated. In addition, the maintenance, calibration, deviations and changes must be investigated and documented in a periodic review.

Transport is considered as moving storage and the maintained temperatures specified on the package must be maintained during transport. Accordingly, the transport routes must be validated.

Durch alle diese Maßnahmen und Vorgehensweisen soll sichergestellt werden, dass die Qualität von Arzneimitteln und Wirkstoffen während Lagerung, Vertrieb und Transport nicht beeinträchtigt wird und damit die Patientensicherheit gewährleistet bleibt. Das ist Aufgabe der Guten Vertriebspraxis (GVP). Machen Sie mit!



All these measures and procedures are designed to ensure that the quality of medicinal products and API active pharmaceutical ingredients during storage, distribution and transport is not compromised thus guaranteeing patient safety. This is the responsibility of Good Distribution Practice (GDP). Join us!



15 Literatur

- Leitlinien vom 05. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (3013/C 343/01)
- Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C 95/01)
- ICH Harmonized Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9, 9.11.2005
- ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, 4.6.2008
- WHO Guide to good storage practices for pharmaceuticals, WHO Technical Report Series, No. 908, Annex 9, 2003
- Quelle der GDP Checkliste:
Der Inhalt dieser Checkliste basiert auf dem ECA/PQG Guide on Good Distribution Practice, freigegeben von der ECA Foundation, Mannheim, Deutschland und wurde von den Mitgliedern der GDP-Arbeitsgruppe der Good Quality Management Assosiation e.V. (GQMA) 2017/2018 überprüft, überarbeitet und übernommen.

Deutschland

- AMG Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
- AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1080) geändert worden ist.
- AM-HandelsV: Arzneimittelhandelsverordnung vom 10. November 1987 (BGBl. I S. 2370), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1080) geändert worden ist

Schweiz

- Heilmittelgesetz, HMG: Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte

15 Literature

- Leitlinien vom 05. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (3013/C 343/01)
- Leitlinien vom 19. März 2015 zu den Grundsätzen der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe von Humanarzneimitteln (2015/C 95/01)
- ICH Harmonized Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9, 9.11.2005
- ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, 4.6.2008
- WHO Guide to good storage practices for pharmaceuticals, WHO Technical Report Series, No. 908, Annex 9, 2003
- Source of the GDP Checklist:
Content of this checklist is based on the ECA/PQG Guide on Good Distribution Practice, released by ECA Foundation, Mannheim, Germany and has been reviewed, revised and adopted by the members of the GDP Working Group of German Quality Management Association (GQMA) in 2017/2018.

Germany

- AMG Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
- AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1080) geändert worden ist.
- AM-HandelsV: Arzneimittelhandelsverordnung vom 10. November 1987 (BGBl. I S. 2370), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1080) geändert worden ist

Switzerland

- Heilmittelgesetz, HMG: Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte

16 Anlage Checkliste

Chapter 1: Quality System Kapitel 1: Qualitätsmanagementsystem					
Requirements Anforderungen	Code of applicable SOP/Procedure Anwendbare SOP/Verfahrens- Nr.	Comments Kommentar	Applicable to Transporta- tion Service Provider Anwendbar auf Transport DL	Applicable to Wholesaler Anwendbar auf GH	
<p>1 Does your company have a current certification of a quality system (i.e. ISO certificate)? Can you please provide us with a copy or send us a reference link?</p> <p>Welche aktuelle Zertifizierung für ein Qualitätssystem (ISO-Zertifikat) liegt vor? Können Sie uns bitte eine Kopie oder einen Referenzlink zusenden?</p>			x	x	
<p>2 If no, are you planning a certification in the future?</p> <p>Wenn nein, planen Sie in Zukunft eine Zertifizierung?</p>			x	x	
<p>3 Has a quality manual or equivalent document been created?</p> <p>Wurde ein Qualitätsmanagementhandbuch oder gleichwertige Dokumentation erstellt?</p>			x	x	
<p>4 Do you initiate the change control process when changes occur to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Organization? - Facility/constructional (warehouse, depot)? - IT? - Process? <p>Veranlassen Sie „Change Control“ bei Änderungen der:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Organisation? - Einrichtung/baulich (Lager, Umschlagsdepot)? - IT? - Prozessen? 		®	x	x	

	Deviation Management Behandlung von Abweichungen	Code of applicable SOP/Procedure Anwendbare SOP/Verfahrens- Nr.	Comments Kommentar	Applicable to Transporta- tion Service Provider Anwendbar auf Transport DL	Applicable to Wholesaler Anwendbar auf GH
5a	Are corrective and preventative actions (CAPA) taken to correct deviations and prevent reoccurrence? Werden Korrektur- und Präventivmaßnahmen (CAPA) definiert, um Abweichungen zu korrigieren und deren Wiederholung zu verhindern?			x	x
5b	Is the root cause determined, in case of deviations? Erfolgt im Falle von Abweichungen die Ermittlung einer Grundsache (root cause)?			x	x
6	How often do you compile Management Reviews and will the Executive Management be informed of major issues? Wie oft werden Management Reviews erstellt und wird die oberste Leitung über wesentliche Probleme informiert?	per year: pro Jahr:		x	x
7	Is a risk management procedure in place? Ist ein Risikomanagementverfahren vorhanden?		®	x	x

8	<p>Are written information / documents and data available such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Airway bill / receipt (proof of delivery (PODs))? - Quality (such as SOPs, Contracts, Reports)? - Storage and transportation temperature recordings? <p>Are they retained for a period stated in national legislation but at least 5 + 1 years at a separate, secure location? If longer periods do apply this must be handled in a separate contract.</p> <p>Sind schriftliche Dokumentation und Daten vorhanden wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luftfracht / Beleg (Nachweis der Lieferung (PODs))? - Qualität (wie SOPs, Verträge, Berichte)? - Aufzeichnungen der Lagerungs-Transporttemperaturen? <p>Werden diese gemäß internationaler Gesetzgebung für einen festgelegten Zeitraum von mindestens 5 + 1 Jahren in einem separaten, sicheren Ort aufbewahrt? Falls längere Zeiträume gelten, muss dies in einem separaten Vertrag abgewickelt werden.</p>	x	x
9	<p>SOPs:</p> <p>At what interval are SOPs reviewed and are they version controlled?</p> <p>Are they approved, signed and dated by appropriate authorized personnel?</p> <p>Are they trained before use?</p> <p>Are they removed from workstations when superseded?</p> <p>How is inadvertent use of the superseded versions prevented?</p> <p>SOPs:</p> <p>In welchem Intervall werden SOPs überprüft und sind diese versionskontrolliert?</p> <p>Sind sie durch autorisierte Personen unterzeichnet, datiert und genehmigt?</p> <p>Werden sie geschult vor deren Anwendung?</p> <p>Werden sie von den Arbeitsplätzen entfernt, wenn sie nicht mehr gültig sind?</p> <p>Wie wird die unbeabsichtigte Verwendung der ungültigen Versionen verhindert?</p>	x	x



<p>10</p> <p>Records</p> <p>For each transaction of medicinal products / medical devices received, supplied or brokered, do you keep records either in form of purchase / sales invoices, delivery slips, electronically or in any other form?</p> <p>Do these records include at least the following information:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date - Name of the medicinal product / medical device - Quantity received, supplied or brokered - Name and address of the supplier, broker or consignee, as appropriate, and a note that they are entitled to deliver - Batch number where required <p>Aufzeichnungen: Für jede Transaktion von erhaltenen, gelieferten oder vermittelten Arzneimitteln - werden hierzu die Aufzeichnungen entweder in Form von Kauf- / Verkaufsrechnungen, Lieferscheinen, elektronisch oder in sonstiger Form aufbewahrt?</p> <p>Beinhalten die Aufzeichnungen mindestens die folgenden Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datum - Name des Arzneimittels - Menge erhalten, geliefert oder vermittelt - Name und Anschrift des Lieferanten, Maklers oder Empfängers, soweit vorhanden, und einen Hinweis, dass dieser zur Lieferung berechtigt ist - Chargennummer bei Bedarf 	n.a.	x
<p>11</p> <p>If available, can you please provide us with a copy of these records (template, draft)?</p> <p>Wenn verfügbar, können Sie uns bitte eine Kopie dieser Aufzeichnungen (Vorlage, Entwurf) zur Verfügung stellen?</p>	n.a.	x

12	<p>Do distribution records contain sufficient information on distributors and directly supplied customers (with addresses, phone and / or fax numbers, inside and outside working hours, batches and quantities delivered), including those for exported products?</p> <p>Enthalten Vertriebsaufzeichnungen ausreichende Informationen über Händler und direkte Kunden (mit Adressen, Telefon- und / oder Faxnummern innerhalb und außerhalb der Arbeitszeit, Chargen und Liefermengen), einschließlich der für exportierte Produkte?</p>		n.a.	x
----	---	--	------	---

Remarks Anmerkungen

Chapter 2: Personnel Kapitel 2: Personal

Requirements Anforderungen	Code of applicable SOP/Procedure Anwendbare SOP/Verfahrens-Nr.	Comments Kommentar	Applicable to Transportation Service Provider Anwendbar auf Transport DL	Applicable to Wholesaler Anwendbar auf GH
13	Please provide an organizational chart. Bitte legen Sie ein Organigramm bei.		x	x
14	Are responsibilities, roles and interfaces defined unambiguously, without gaps and without overlaps? Sind Verantwortlichkeiten, Rollen und Schnittstellen eindeutig, lückenlos und ohne Überschneidungen definiert?		x	x

15	Responsible Person (RP) appointed to and confirmed by the competent authority? Can you provide a copy of the confirmation? Verantwortliche Person (VP) ist benannt und durch Überwachungsbehörde bestätigt? Können Sie eine Bestätigung vorweisen?			n.a.	x
16	Responsible Person (RP) fulfills obligations according chapter 2.2 of the 'Guidelines on Good Distribution Practice' Verantwortliche Person (VP) erfüllt die Verpflichtungen gemäß Kapitel 2.2 der „Guidelines on Good Distribution Practice“?			n.a.	x
17	Are job descriptions or functional descriptions available for all employees (at least employees working in key positions incl. RP)? Stellenbeschreibungen oder Funktionsbeschreibungen liegen vor für alle Mitarbeitende (zumindest für Mitarbeitende in Schlüsselpositionen inkl. RP)?			P TRAINING S	x
18	Is a written training program established and valid for all employees, specific to their roles? Gibt es für alle Mitarbeitende ein spezifisch auf ihre Rolle angepasstes, schriftliches und gültiges Trainingsprogramm?			T TRAINING S	x
19	Does the training program include initial and continuous training? Umfasst das Trainingsprogramm sowohl die Einarbeitung als auch kontinuierliche Weiterbildung?			S TRAINING S	x
20	Is the content and practical effectiveness of training assessed and documented? Werden die Inhalte und praktische Wirksamkeit des Trainings beurteilt und dokumentiert?			x	x

21	Does the training include aspects of product identification and avoidance of counterfeit ¹ entering the supply chain? Umfasst die Ausbildung Aspekte der Produktidentifizierung und der Verhinderung des Einführens gefälschter Arzneimittel in die Lieferkette?			n.a.	x
----	--	--	--	------	---

Remarks Anmerkungen

Chapter 3: Premises and Equipment Kapitel 3: Gebäude und Infrastruktur

Requirements Anforderungen	Code of applicable SOP/Procedure Anwendbare SOP/Verfahrens- Nr.	Comments Kommentar	Applicable to Transporta- tion Service Provider Anwendbar auf Transport PL	Applicable to Wholesaler Anwendbar auf GH
-------------------------------	---	-----------------------	--	--

Layout of premises Gestaltung der Räumlichkeiten:

22	Is unauthorized access to all premises prevented by doors / windows / gates / shafts? Are additional signs appropriate? Wird unbefugter Zutritt zu allen Räumlichkeiten durch Türen, Tore, Fenster und Schächte verhindert? Sind zusätzlich entsprechende Beschilderungen angebracht?	®	x	x
----	--	---	---	---

23	Are incoming goods receipts and dispatch areas protected from adverse / extreme weather conditions? Sind Warenannahme und Versandstelle vor ungünstigen / extremen Wetterbedingungen geschützt?		x	x
----	--	--	---	---

24	<p>Are segregated areas defined for the storage of any special products? Such suspected products are counterfeits, returned products, rejected products, products awaiting disposal, recalled products and medicinal products which are not intended for the EU market?</p> <p>Is a quarantine area defined? Wurden abgetrennte Bereiche definiert, die für die Lagerung von besonderen Produkten dienen? Solche Verdachtsprodukte sind Fälschungen, zurückgegebene Produkte, abgelehnte Produkte, Produkte zur Vernichtung, zurückgerufene Produkte und Arzneimittel die nicht für den EU-Markt bestimmt sind. Ist ein Quarantänebereich definiert?</p>	x	x
25	<p>Are radioactive materials or other hazardous products and products presenting special risks of fire or explosion stored in a dedicated area(s) with appropriate safety and security measures and is a permit to handle these goods available? Werden radioaktive Stoffe oder andere gefährliche Produkte sowie Produkte, die besondere Brand- oder Explosionsgefahr darstellen, in einem bestimmten Bereich mit entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen gelagert und liegt eine Umgangsgenehmigung vor?</p>	x	x
26	<p>Is there adequate separation between the incoming goods, dispatch and storage areas? Besteht eine ausreichende Trennung zwischen dem Wareneingangsbereich und dem Versandbereich sowie den Lagerflächen?</p>	x	x

Hygiene Hygiene				
27	Are adequate procedures relating to personnel hygiene like health, hygiene and clothing established and observed? Is a hygiene plan in place (SOP released)? Gibt es angemessene Verfahren für die Personalthygiene wie Gesundheitszustand, allgemeine Hygiene und Bekleidung? Ist ein Hygieneplan vorhanden (SOP erstellt)?		x	x
28	Is the storage of food, drink, smoking materials or medication for personal use prohibited in the storage areas? Ist die Lagerung von Speisen, Getränken, Rauchmaterialien oder Medikamenten für den persönlichen Gebrauch in den Lagerbereichen untersagt?		x	x
29	Are cleaning instructions and protocols in place (and archived)? Sind Reinigungsanweisungen & Protokolle vorhanden (und archiviert)?		x	x
30	Is a preventive pest control program and protocol in place (and archived)? Ein präventives Schädlingsbekämpfungsprogramm und Protokoll ist vorhanden (und archiviert)?		x	x
Temperature and Environment Control Temperatur- und Umweltkontrolle				
31	Are suitable equipment, procedures and controls in place to ensure adequate control of the environmental conditions? Please describe the measures taken and processes in place. Sind geeignete Geräte, Verfahren und Kontrollen vorhanden, um eine angemessene Kontrolle der Umgebungsbedingungen zu gewährleisten? Bitte beschreiben Sie die getroffenen Maßnahmen und etablierten Prozesse.		x	x
32	Storage areas: Has a temperature mapping been done and when is it to be renewed? Lagerbereiche: Wurde ein Temperatur-Mapping durchgeführt und wann ist es zu erneuern?		x	x

33	Is temperature monitoring equipment in place (if applicable)? Temperaturüberwachungsgeräte vorhanden (falls zutreffend)?			x	x
34	Is a temperature monitoring equipment located according to the results of the mapping exercise? Please describe the measures taken and processes in place (if applicable). Wurde die Temperaturüberwachung gemäß den Ergebnissen des Temperaturmappings ausgerichtet? Bitte beschreiben Sie die getroffenen Maßnahmen und Prozesse (falls zutreffend).			x	x
35	Equipment used to control or to monitor the environmental conditions: Are they calibrated and is their correct operation and suitability verified at defined intervals by appropriate methodologies? At which temperature limits or points is calibration performed [°C]? Geräte, die zur Kontrolle oder Überwachung der Umgebungsbedingungen verwendet werden: werden sie kalibriert und ihre korrekte Funktionsweise und Eignung in definierten Intervallen durch die entsprechende Methodik überprüft? Welche Temperaturgrenzen- oder punkte werden kalibriert [°C]?			x	x
36	Are alarm levels appropriately set (measuring frequency defined risk based) and regularly tested? Is a GSM alarm system in place? Werden die Alarmstufen entsprechend risikobasiert eingestellt und regelmäßig getestet? Ist ein GSM Meldesystem vorhanden?			x	x

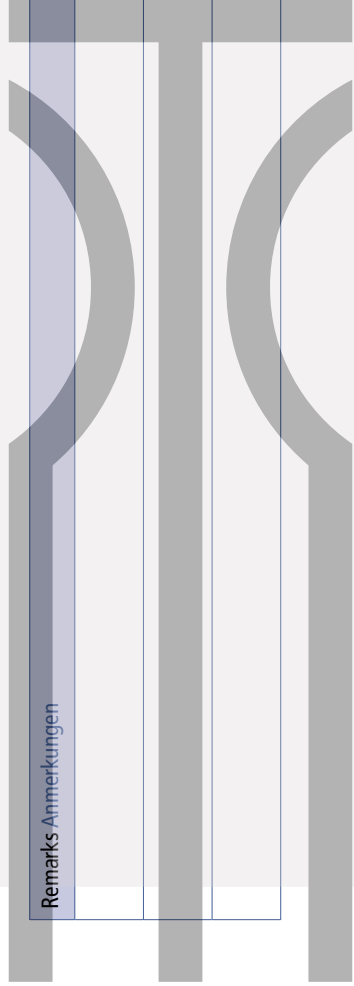
Equipment-Ausstattung					
37	<p>Is planned preventive maintenance in place for key equipment such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperature measurement equipment (if applicable)? - Vehicles (especially air-conditioning)? - Any technical relevant equipment for goods handling? <p>Are adequate records of repair, maintenance and calibration activities for key equipment available and retained?</p> <p>Is a SOP available?</p> <p>Wird vorbeugende Wartung durchgeführt für Schlüsselausrüstungen wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperaturmessgeräte (falls zutreffend)? - Fahrzeuge (vor allem Klimaanlage)? - Jegliche technisch relevante Ausrüstung für die Warenbehandlung? <p>Sind angemessene Aufzeichnungen von Ergebnissen über Reparatur, Wartung und Kalibrierungsaktivitäten von Schlüsselausrüstung vorhanden und wie wird diese aufbewahrt?</p> <p>Ist eine SOP vorhanden?</p>			x	x
38	<p>Is the calibration of equipment traceable to a primary standard?</p> <p>Ist die Kalibrierung der Geräte auf einen Primärstandard zurückführbar?</p>			x	x
39	<p>Are the qualification activities defined in a qualification plan? Is the scope of the qualification based on a documented risk assessment approach (if applicable)?</p> <p>Sind die Qualifizierungsaktivitäten in einem Plan definiert? Basiert der Umfang der Qualifizierung auf einem dokumentierten Risikobewertungsansatz (falls zutreffend)?</p>			x	x

P
T
S
TRAINING
SERVICE

40	<p>Are re-qualification activities following repair or maintenance considered dependent on the scope of the changes made? Are such decisions justified utilizing a risk based approach? Is the evaluation and approval by the VP described in a SOP?</p> <p>Werden Re-Qualifizierungsaktivitäten nach Reparatur oder Wartung in Betracht gezogen je nach Umfang der vorgenommenen Änderungen? Werden solche Entscheidungen risikobasiert getroffen? Ist die Bewertung und Freigabe durch die VP in einer SOP geregelt?</p>		x	x
Computerized Systems Computer gestützte Systeme				
41	<p>Are general descriptions of the computerized systems available (e.g. describing the principles, objectives, security measures and configuration of the system, how the computerized system is used and the way it interacts with other systems)?</p> <p>Sind allgemeine Beschreibungen der computergestützten Systeme verfügbar (z.B. die Beschreibung der Grundsätze, Ziele, Sicherheitsmaßnahmen, Systemkonfiguration; wie das computergestützte System verwendet wird und wie es mit anderen Systemen interagiert)?</p>		n.a.	x
42	<p>Is the critical data entered into the computerized system or amended only by persons authorized to do so? Is there an operator authorization code?</p> <p>Kann die Eingabe und Veränderung von kritischen Daten in das EDV-gestützte System nur durch autorisierte Personen durchgeführt werden? Ist ein Bediener-Berechtigungs-Code vorhanden?</p>		x	x
43	<p>Is data secured against damage by physical or electronic means and is it protected against accidental or unauthorized changes?</p> <p>Werden die Daten durch physische oder elektronische Mittel gegen Schäden gesichert und sind diese gegen versehentliche oder unbefugte Änderungen geschützt.</p>		x	x

44	Is data protected by backing up at regular intervals? Werden die Daten durch regelmäßige Sicherung (Backup) geschützt?	x	x
45	Is the scope of the validation (e.g. for warehouse software) determined in a validation plan? Is the extent of validation based on the results of a functional risk analysis (if applicable)? Ist der Umfang der Validierung computergestützter Systeme (z.B. Lagerverwaltungs-Software) in einem Plan beschrieben? Basiert der Umfang der Validierung auf einer funktionalen Risikoanalyse?	x	x

P T S TRAINING SERVICE



Remarks Anmerkungen

Source:
Content of this checklist is based on the ECA/POG Guide on Good Distribution Practice, released by ECA Foundation, Mannheim, Germany and has been reviewed, revised and adopted by the members of the GDP Working Group of German Quality Management Association e.V. (GQMA) in 2017/2018.

Quelle:
Der Inhalt dieser Checkliste basiert auf dem ECA / POG Leitfaden für gute Vertriebspraxis, der von der ECA Stiftung, Mannheim, Deutschland, herausgegeben und den Mitgliedern der Arbeitsgruppe GDP der Deutschen Gesellschaft für Qualitätsmanagement e.V. (GQMA) geprüft, überarbeitet und veröffentlicht wurde 2017/2018.

Möchten Sie gern die vollständige Checkliste erhalten?

Die Bezugsquelle für die Checkliste ist die GDP-Arbeitsgruppe der GQMA (www.gqma.de). Gerne können Sie uns dazu auch persönlich kontaktieren:

PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

Telefon: 02932 51477
E-Mail: info@pts.eu
Internet: www.pts.eu



Do you want to receive the complete checklist?

The full checklist can be accessed through the GDP Working Group of the GQMA (www.gqma.de). You can also contact us personally:

PTS Training Service
Postfach 43 08
D-59737 Arnsberg

Phone: 02932 51477
E-Mail: info@pts.eu
Web: www.pts.eu

Gute Aussichten für Ihre Weiterbildung

Nutzen Sie diese besonderen Veranstaltungen für Fachgespräche mit Experten aus Behörden und Industrie und werden Sie Teil unseres großen Netzwerks.

Aktuelle **GMP**- und **GDP**-Themen, Anforderungen und Entwicklungen der Pharma- und Wirkstoffindustrie sowie Zulieferer stehen im Fokus.

MEDIZINPRODUKTE

EN ISO 13485 kompakt:
Entwicklung, Herstellung
und Vertrieb

QUALITÄTSMANAGEMENT

Ausbildung zum GMP-Auditor
in drei Modulen

COMPUTERVALIDIERUNG

Weiterbildung zum Experten
für Computervalidierung in
vier Modulen

GMP - GOOD MANUFACTURING PRACTICE

GMP speziell: Zertifizierung
und Chargenfreigabe von
Arzneimitteln, Annex 16

GDP - GOOD DISTRIBUTION PRACTICE

GDP Verantwortliche
Person nach Arzneimittel-
handelsverordnung

BLENDED LEARNING

Webinare und eLearnings



PTS BECOMES INTERNATIONAL



Join our English trainings!

Do you need a refresher on GMP or GDP compliance work? Are you facing challenges in the approval of medicinal products? Are you feeling lost in this regulatory jungle? We will take care of you!

Our trainers ensure that you are well prepared to work in the area of GMP and GDP compliance as well as the approval of medicinal products and related topics.

See the trainings below for your next event with PTS.

GMP compact

GMP refresher and initial GMP knowledge

GDP compact

Get basic information about GDP and a certificate.

Compact: Marketing Authorisation of Medicinal Products

How to get approval of your medicinal product!

eLearning compactGMP English: Knowledge according to the EU GMP-Guideline

Basic knowledge in the GMP area based on the EU GMP Guideline Part I

eLearning Risk Management: EU GMP-Guideline Part III

From the identification of risk to their monitoring





GxP Compliance Ready.



GMP PRODUCTION

PHARMACIES

TRANSPORT & LOGISTICS

HOSPITALS AND HEALTHCARE
R & D

Träumen Sie von einem Leben mit lückenloser Dokumentation und reibungslosen Audits?

Profitieren auch Sie von unserem Expertenwissen und lassen Sie sich bei Ihrem nächsten Projekt beraten:

- ✓ Mapping und Qualifizierung von Räumen und Geräten
- ✓ Daten qualifizieren, messen, erfassen und verwalten
- ✓ Günstigste Gesamtbetriebskosten erzielen mit maximaler Effizienz

Unser globales Team an GxP-Experten unterstützt Sie gerne bei weiteren Fragen. Informieren Sie sich auch über unsere innovativen und GxP-konformen Lösungen zur Überwachung Ihrer pharmazeutischen Einrichtungen und Produkte.

Are you dreaming of a life with complete documentation and smooth audits?

Benefit from our expert knowledge and let us advise you on your next project. We offer support with:

- ✓ Mapping and qualification of your rooms and equipments
- ✓ Qualifying, measuring, recording and managing data
- ✓ Gain lowest total cost of ownership and maximum efficiency

Our global team of GxP experts will assist you with further questions. Learn more about our innovative and GxP compliant solutions for monitoring your pharmaceutical facilities and products.

we prove it.

www.elpro.com