

Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (Banz. S. 6887)

Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I

| <i>Geschichte des Dokuments</i> | <i>Datum</i> |
|---|---------------|
| Überarbeitung zur Einfügung eines neuen Kapitels 1 zur Produktqualitätsüberprüfung. Die überarbeitete Version soll zum 1. Januar 2006 in Kraft treten mit der Festlegung, dass eine erste Produktqualitätsüberprüfung in 2006 erwartet wird, die einen Mindestzeitraum von sechs Monaten umfasst. Nachfolgende Berichte sollen den vollen zwölfmonatigen Zeitraum umfassen. | Oktober 2005 |
| Überarbeitung zur Einfügung eines neuen Kapitels 6 zum fortlaufenden Stabilitätsprogramm und zur Anpassung des Abschnitts 6.14 über Referenzproben. Die überarbeitete Version soll zum 1. Juni 2006 in Kraft treten. | Oktober 2005 |
| Überarbeitung zur Einfügung eines neuen Abschnitts 8.7 über Anforderungen zu Fälschungen und Verschieben des Originalabschnitts 8.7 in den modifizierten Abschnitt 8.16. Die überarbeitete Version soll zum 1. Februar 2006 in Kraft treten. | Dezember 2005 |

| | |
|---|---------------|
| LEITFADEN DER GUTEN HERSTELLUNGSPRAXIS | - 1 - |
| KAPITEL 1 QUALITÄTSMANAGEMENT..... | - 4 - |
| <i>Grundsätze</i> | <i>- 4 -</i> |
| <i>Qualitätssicherung</i> | <i>- 4 -</i> |
| <i>Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)</i> | <i>- 6 -</i> |
| <i>Qualitätskontrolle.....</i> | <i>- 7 -</i> |
| <i>Produktqualitätsüberprüfung.....</i> | <i>- 8 -</i> |
| KAPITEL 2 PERSONAL | - 10 - |
| <i>Grundsätze</i> | <i>- 10 -</i> |
| <i>Allgemeine Anforderungen.....</i> | <i>- 10 -</i> |
| <i>Personal in Schlüsselstellungen</i> | <i>- 10 -</i> |
| <i>Schulung.....</i> | <i>- 13 -</i> |
| <i>Personalhygiene.....</i> | <i>- 14 -</i> |
| KAPITEL 3 RÄUMLICHKEITEN UND AUSRÜSTUNG | - 16 - |
| <i>Grundsätze</i> | <i>- 16 -</i> |
| <i>Räumlichkeiten.....</i> | <i>- 16 -</i> |
| Allgemeine Anforderungen | - 16 - |
| Produktionsbereiche | - 17 - |
| Lagerbereiche | - 18 - |
| Qualitätskontrollbereiche..... | - 19 - |
| Nebengebäude | - 20 - |
| <i>Ausrüstung.....</i> | <i>- 20 -</i> |
| KAPITEL 4 DOKUMENTATION..... | - 22 - |
| <i>Grundsätze</i> | <i>- 22 -</i> |
| <i>Allgemeine Anforderungen.....</i> | <i>- 22 -</i> |
| <i>Erforderliche Unterlagen.....</i> | <i>- 23 -</i> |
| Spezifikationen | - 23 - |
| Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial | - 24 - |
| Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware | - 24 - |
| Spezifikationen für Fertigprodukte | - 24 - |
| <i>Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen.....</i> | <i>- 25 -</i> |
| <i>Verpackungsanweisungen</i> | <i>- 26 -</i> |
| <i>Protokolle der Chargenfertigung</i> | <i>- 26 -</i> |
| <i>Protokolle der Chargenverpackung</i> | <i>- 27 -</i> |
| <i>Verfahrensbeschreibungen und Protokolle</i> | <i>- 29 -</i> |
| Wareneingang..... | - 29 - |

| | |
|---|---------------|
| Probenahme | - 29 - |
| Prüfung | - 29 - |
| Sonstiges | - 29 - |
| KAPITEL 5 PRODUKTION..... | - 31 - |
| <i>Grundsätze</i> | - 31 - |
| <i>Allgemeine Anforderungen</i> | - 31 - |
| <i>Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion</i> | - 33 - |
| <i>Validierung</i> | - 34 - |
| <i>Ausgangsstoffe</i> | - 34 - |
| <i>Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware</i> | - 36 - |
| <i>Verpackungsmaterial</i> | - 36 - |
| <i>Verpackungsvorgänge</i> | - 37 - |
| <i>Fertigprodukte</i> | - 38 - |
| <i>Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien</i> | - 39 - |
| KAPITEL 6 QUALITÄTSKONTROLLE | - 41 - |
| <i>Grundsätze</i> | - 41 - |
| <i>Allgemeine Anforderungen</i> | - 41 - |
| <i>Gute Kontrolllabor-Praxis</i> | - 42 - |
| Dokumentation | - 42 - |
| Probenahme | - 43 - |
| Prüfung | - 44 - |
| Fortlaufendes Stabilitätsprogramm | - 45 - |
| KAPITEL 7 HERSTELLUNG UND PRÜFUNG IM LOHNAUFTRAG | - 48 - |
| <i>Grundsätze</i> | - 48 - |
| <i>Allgemeine Anforderungen</i> | - 48 - |
| <i>Der Auftraggeber</i> | - 48 - |
| <i>Der Auftragnehmer</i> | - 49 - |
| <i>Der Vertrag</i> | - 50 - |
| KAPITEL 8 BEANSTANDUNGEN UND PRODUKTRÜCKRUF..... | - 51 - |
| <i>Grundsätze</i> | - 51 - |
| <i>Beanstandungen</i> | - 51 - |
| <i>Rückrufe</i> | - 52 - |
| KAPITEL 9 SELBSTINSPEKTION..... | - 54 - |
| <i>Grundsätze</i> | - 54 - |
| GLOSSAR..... | - 55 - |

Kapitel 1 Qualitätsmanagement

Grundsätze

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

1.1 Die Grundkonzepte der Qualitätssicherung, der Guten Herstellungspraxis und der Qualitätskontrolle sind miteinander verflochten. Sie werden im Folgenden beschrieben, um ihre Verflechtung und grundlegende Bedeutung für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu unterstreichen.

Qualitätssicherung

1.2 Qualitätssicherung ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produktes beeinflussen. Sie stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche

Qualität aufweisen. Qualitätssicherung umfasst daher die Gute Herstellungspraxis sowie weitere Faktoren, die über den Rahmen dieses Leitfadens hinausgehen.

Durch ein für die Herstellung von Arzneimitteln geeignetes Qualitätssicherungssystem sollte sichergestellt werden, dass

- (i) Arzneimittel unter Berücksichtigung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der Guten Laborpraxis konzipiert und entwickelt werden;
- (ii) Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis beinhalten;
- (iii) Verantwortungsbereiche auf der Leitungsebene eindeutig festgelegt sind;
- (iv) Vereinbarungen für die Herstellung, die Lieferung und den Einsatz der richtigen Ausgangsstoffe und des korrekten Verpackungsmaterials getroffen sind;
- (v) alle notwendigen Prüfungen der Zwischenprodukte sowie alle weiteren Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden;
- (vi) das Fertigprodukt nach den festgelegten Verfahren ordnungsgemäß angefertigt und geprüft wird;
- (vii) Arzneimittel nicht verkauft oder abgegeben werden, bevor eine Sachkundige Person bescheinigt hat, dass jede Herstellungscharge in Übereinstimmung mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln relevanten Vorschriften hergestellt und geprüft wurde;
- (viii) ausreichende Vorkehrungen bestehen, um so weit wie möglich sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, vertrieben und anschließend gehandhabt werden, dass die Qualität während ihrer Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt;
- (ix) ein Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitätsüberprüfung zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems eingeführt ist.

Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)

1.3 Gute Herstellungspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass die Produkte gleich bleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und den Zulassungsunterlagen oder der Produktspezifikation entsprechen.

Gute Herstellungspraxis betrifft sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle. Die grundlegenden Anforderungen der Guten Herstellungspraxis sind folgende:

- (i) alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen systematisch überprüft und sind nachweislich geeignet, gleich bleibend Arzneimittel hervorzubringen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen;
- (ii) kritische Herstellungsschritte und wesentliche Prozessänderungen sind validiert;
- (iii) alle für die Gute Herstellungspraxis erforderlichen Voraussetzungen sind erfüllt, insbesondere:
 - (iv) angemessen qualifiziertes und geschultes Personal;
 - (v) geeignete, ausreichend große Räumlichkeiten;
 - (vi) geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen;
 - (vii) einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten;
 - (viii) genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen;
 - (ix) geeignete Lagerung und geeigneter Transport;
 - (x) Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sind als Vorschriften in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten speziell für die vorhandenen Anlagen;
 - (xi) das ausführende Personal ist in der ordnungsgemäßen Ausführung der Verfahren geschult;
 - (xii) während der Herstellung werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten Protokolle erstellt, aus denen hervorgeht, dass alle nach den festgelegten Verfahren und Anweisungen erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und die erhaltene Menge und Qualität des Produktes den Erwartungen entsprach. Alle wesentlichen Abweichungen werden vollständig aufgezeichnet und untersucht;
 - (xiii) Herstellungsprotokolle einschließlich Aufzeichnungen über den Vertrieb, anhand derer sich die vollständige Geschichte einer Charge zurückverfolgen lässt, werden in zugänglicher und nachvollziehbarer Form aufbewahrt;

- (xiv) der Vertrieb der Produkte (Großhandel) erfolgt so, dass jedes Qualitätsrisiko minimiert wird;
- (xv) es besteht ein System, mit dem jede Herstellungscharge von der Bereitstellung oder dem Verkauf zurückgerufen werden kann;
- (xvi) Beanstandungen von im Handel befindlichen Produkten werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiederauftreten der Fehler zu verhindern.

Qualitätskontrolle

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

Die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

- (i) geeignete Einrichtungen, geschultes Personal und genehmigte Verfahrensbeschreibungen sind verfügbar für die Probenahme, nähere Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware sowie Fertigprodukten und, soweit dies die Gute Herstellungspraxis erfordert, für die Überwachung der Umgebung;
- (ii) Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten werden durch Personen und nach Methoden entnommen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt wurden;
- (iii) die Prüfmethoden sind validiert;
- (iv) Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Prüfverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und untersucht;
- (v) die Fertigprodukte enthalten die Wirkstoffe, die qualitativ und quantitativ der zugelassenen Zusammensetzung entsprechen, weisen die erforderliche Reinheit

auf, befinden sich in den richtigen Behältnissen und sind ordnungsgemäß gekennzeichnet;

- (vi) Protokolle werden erstellt über die Prüfung der Materialien, Zwischenprodukte und Bulkware sowie Fertigprodukte; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Herstellungsdocumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren;
- (vii) keine Produktcharge wird vor der Bescheinigung durch eine Sachkundige Person, dass die Charge mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen übereinstimmt, für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben;
- (viii) Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und Produkten werden in ausreichender Menge aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt, es sei denn, es handelt sich um außergewöhnlich große Packungen.

Produktqualitätsüberprüfung

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

- (i) Eine Überprüfung der für das Produkt eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, besonders von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden.
- (ii) Eine Überprüfung kritischer Inprozesskontrollen und der Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen.
- (iii) Eine Überprüfung aller Chargen, die den festgelegten Spezifikationen nicht entsprachen und der dazugehörigen Untersuchungen.
- (iv) Eine Überprüfung aller signifikanten Abweichungen oder Nicht-Übereinstimmungen, der dazugehörigen Untersuchungen und der Effektivität daraus resultierender Korrektiv- und Präventivmaßnahmen.

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

Der Hersteller und, sofern nicht identisch, der Zulassungsinhaber sollten die Ergebnisse dieser Überprüfung bewerten und es sollte eine Einschätzung erfolgen, ob korrektive oder präventive Maßnahmen oder eine Revalidierung durchzuführen sind. Die Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrektiv- und Präventivmaßnahmen sollten zeitnah und effizient abgeschlossen werden. Es sollten Verfahren auf Leitungsebene für die laufende Leitung und Überwachung dieser Maßnahmen vorhanden sein und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen im Rahmen von Selbstinspektionen verifiziert werden. Qualitätsüberprüfungen können nach Produkttyp, z.B. feste Darreichungsformen, flüssige Darreichungsformen, Sterilprodukte, etc. zusammengefasst durchgeführt werden, wo dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist.

Wenn der Zulassungsinhaber nicht der Hersteller des Produktes ist, sollte eine technische Vereinbarung zwischen den verschiedenen Parteien bestehen, die ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten bei der Durchführung der Qualitätsüberprüfung festlegt. Die Sachkundige Person, die für die abschließende Chargenfreigabe verantwortlich ist, sollte zusammen mit dem Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Qualitätsüberprüfung in angemessener Zeit und richtig durchgeführt wird.

Kapitel 2 Personal

Grundsätze

Der Aufbau und die Erhaltung eines zufrieden stellenden Qualitätssicherungssystems und die einwandfreie Herstellung von Arzneimitteln hängen wesentlich vom Personal ab. Daher muss qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl vorhanden sein, um alle in der Verantwortung des Herstellers liegenden Aufgaben auszuführen. Die individuellen Verantwortungsbereiche sollten von jedem einzelnen klar verstanden und aufgezeichnet sein. Jeder Mitarbeiter sollte mit den ihn angehenden Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis vertraut sein und zu Beginn seiner Tätigkeit und fortlaufend geschult werden. Die Schulung sollte auch die jeweils notwendigen Hygieneunterweisungen umfassen.

Allgemeine Anforderungen

- 2.1 Der Hersteller sollte über Personal in ausreichender Zahl und mit der erforderlichen Qualifikation und praktischen Erfahrung verfügen. Die jedem einzelnen zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten nicht so umfangreich sein, dass sich daraus irgendwelche Qualitätsrisiken ergeben.
- 2.2 Der Hersteller muss ein Organisationsschema haben. Mitarbeitern in verantwortlicher Stellung sollten spezifische Aufgaben zugewiesen sein, die in Arbeitsplatzbeschreibungen schriftlich niedergelegt sind. Diese Mitarbeiter sollten die entsprechenden Vollmachten haben, um ihrer Verantwortung gerecht werden zu können. Ihre Aufgaben können auf hierfür benannte, ausreichend qualifizierte Vertreter übertragen werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des mit der Anwendung der Guten Herstellungspraxis befassten Personals dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen.

Personal in Schlüsselstellungen

- 2.3 Zum Personal in Schlüsselstellungen gehören der Leiter der Herstellung, der Leiter der Qualitätskontrolle sowie, wenn nicht mindestens einer der beiden Genannten für die in

Art. 51 der Richtlinie 2001/83/EG¹ beschriebenen Aufgaben verantwortlich ist, die hierfür zuständige(n) Sachkundige(n) Person(en). Schlüsselstellungen sollten normalerweise mit Vollzeitbeschäftigten besetzt werden. Die Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle müssen voneinander unabhängig sein. In großen Unternehmen kann es notwendig sein, einige der unter 2.5, 2.6 und 2.7 genannten Funktionen zu delegieren.

2.4 Die Aufgaben der Sachkundigen Person(en) sind in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG² vollständig beschrieben und können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- a) für die innerhalb der Europäischen Gemeinschaften hergestellten Arzneimittel muss eine Sachkundige Person sicherstellen, dass jede Charge in Übereinstimmung mit den Richtlinien und der Zulassung produziert und geprüft wurde³;
- b) für außerhalb der Europäischen Gemeinschaften hergestellten Arzneimittel muss eine Sachkundige Person sicherstellen, dass jede importierte Charge im Einfuhrland den in Artikel 51 Abs. 1(b)⁴ aufgeführten Prüfungen unterzogen wurde;
- c) eine Sachkundige Person muss zu dem Zeitpunkt, zu dem die Arbeitsgänge durchgeführt werden und vor jeder Freigabe in einem Register oder einem gleichwertigen Dokument bescheinigen, dass jede Herstellungscharge den Bestimmungen des Artikels 51⁵ genügt.

Die für diese Aufgaben verantwortlichen Personen müssen die in Artikel 49⁶ der o.a. Richtlinie niedergelegten Qualifikationsanforderungen erfüllen, sie müssen dem Inhaber der Herstellungserlaubnis zur Ausübung ihrer Funktionen ständig und fortlaufend zur Verfügung stehen, um ihren Verpflichtungen nachkommen zu können. Ihre Verpflichtungen können delegiert werden, jedoch nur an andere Sachkundige Personen.

2.5 Der Leiter der Herstellung hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

¹ für Tierarzneimittel Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG

² für Tierarzneimittel Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG

³ Gemäß der Richtlinie 75/319/EWG (jetzt kodifizierte Richtlinie 2001/83/EG) und der Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs (Fall 247/81) brauchen Arzneimittel, die in der EG durch eine sachkundige Person ordnungsgemäß kontrolliert worden sind, in keinem anderen Mitgliedstaat der Gemeinschaften nochmals kontrolliert oder nachgeprüft zu werden.

⁴ für Tierarzneimittel Artikel 55 Abs. 1(b) der Richtlinie 2001/82/EG

⁵ für Tierarzneimittel Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG

⁶ für Tierarzneimittel Artikel 53 der Richtlinie 2001/82/EG

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

2.6 Der Leiter der Qualitätskontrolle hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- (i) Billigung oder, falls er es für erforderlich hält, Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten;
- (ii) Auswertung der Chargenprotokolle;
- (iii) Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt werden;
- (iv) Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme, Prüfmethode und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle;
- (v) Zustimmung zur Beauftragung von Analysenlabors, die im Lohnauftrag arbeiten, sowie deren Überwachung;
- (vi) Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung;
- (vii) Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden;
- (viii) Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung durchgeführt und entsprechend den jeweiligen Erfordernissen angepasst wird.

Weitere Aufgaben der Abteilung für Qualitätskontrolle sind in Kapitel 6 zusammengefasst.

2.7 Die Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle teilen im Allgemeinen einige die Qualität betreffende Verantwortungsbereiche untereinander auf oder üben die Verantwortung gemeinsam aus. Je nach nationalen Regelungen können dies sein:

- Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente einschl. Ergänzungen;
- Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen bei der Herstellung;
- Betriebshygiene;
- Validierung von Verfahren;
- Schulung;
- Genehmigung und Überwachung von Materiallieferanten;
- Zustimmung zur Beauftragung der Hersteller, die im Lohnauftrag arbeiten, sowie deren Überwachung;
- Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für Material und Produkte;
- Aufbewahrung von Protokollen;
- Überwachung der Einhaltung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis;
- Überprüfungen, Untersuchungen und Entnahme von Proben zur Überwachung von Faktoren, die die Produktqualität beeinflussen können.

Schulung

- 2.8 Der Hersteller sollte für die Schulung aller Personen sorgen, die Aufgaben in den Produktionsbereichen oder in Kontrolllaboratorien zu erfüllen haben (einschließlich des technischen, Wartungs- und Reinigungspersonals). Auch anderes Personal, dessen Tätigkeit die Produktqualität beeinflussen könnte, sollte geschult werden.
- 2.9 Neben der theoretischen und praktischen Basisschulung in der Guten Herstellungspraxis sollten neu eingestellte Personen den ihnen jeweils zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult werden. Darüber hinaus sollte eine fortlaufende Schulung durchgeführt und deren effiziente Umsetzung in die Praxis periodisch bewertet werden. Es sollten Schulungsprogramme zur Verfügung stehen, die je nach Inhalt vom Leiter der Herstellung oder vom Leiter der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Aufzeichnungen über die Schulung sollten aufbewahrt werden.
- 2.10 Personal, das in Bereichen mit besonderen Kontaminationsrisiken arbeitet (z.B. in reinen Bereichen oder in Bereichen, in denen mit hochaktiven, toxischen, infektiösen oder sensibilisierenden Stoffen umgegangen wird), sollte eine spezielle Schulung erhalten.

- 2.11 Besucher oder ungeschultes Personal sollten möglichst keine Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche betreten. Wenn dies jedoch unumgänglich ist, sollten sie vorher insbesondere über Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung informiert werden. Sie sollten streng beaufsichtigt werden.
- 2.12 Im Rahmen der Schulung sollten das Konzept der Qualitätssicherung und alle Maßnahmen, die dessen Verständnis und Anwendung verbessern können, ausführlich diskutiert werden.

Personalhygiene

- 2.13 Es sollten detaillierte Hygieneprogramme erstellt und den unterschiedlichen Erfordernissen im Betrieb angepasst werden. Darin sollten Vorschriften zu Gesundheit, hygienischem Verhalten und Bekleidung des Personals enthalten sein. Diese Vorschriften sollten von jedem, der bei der Durchführung seiner Aufgaben Herstellungs- und Qualitätskontrollbereiche betritt, verstanden und sehr genau befolgt werden. Hygieneprogramme sollten von der Geschäftsleitung unterstützt und im Rahmen der Schulung eingehend diskutiert werden.
- 2.14 Jeder Mitarbeiter sollte bei der Einstellung ärztlich untersucht werden. Der Hersteller muss dafür sorgen, dass Anweisungen vorhanden sind, mit denen sichergestellt wird, dass ihm Änderungen des Gesundheitszustandes des Personals, die von Bedeutung für die Produktqualität sein könnten, gemeldet werden. Nach der Einstellungsuntersuchung sollten, wenn aus betrieblichen oder aus Gründen der persönlichen Gesundheit nötig, Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.
- 2.15 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, die, soweit es praktisch möglich ist, sicherstellen, dass in der Arzneimittelherstellung niemand beschäftigt wird, der an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen aufweist.
- 2.16 Jede Person, die die Herstellungsbereiche betritt, sollte eine den jeweils auszuführenden Arbeiten angepasste Schutzkleidung tragen.
- 2.17 Essen, Trinken, Kaugummikauen oder Rauchen, sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Medikamenten für den persönlichen Gebrauch sollten in den Produktions- und Lagerbereichen verboten sein. Allgemein sollte jedes

unhygienische Verhalten innerhalb der Herstellungsbereiche oder in jedem anderen Bereich, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte, verboten sein.

- 2.18 Der direkte Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt sollte ebenso vermieden werden wie der direkte Kontakt mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit den Produkten in Berührung kommt.
- 2.19 Das Personal sollte angehalten werden, die Handwaschgelegenheiten zu benutzen.
- 2.20 Alle speziellen Erfordernisse bei der Herstellung besonderer Präparategruppen, z.B. steriler Zubereitungen, werden in den Anhängen abgehandelt.

Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

Grundsätze

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

Räumlichkeiten

Allgemeine Anforderungen

- 3.1 Die Räumlichkeiten sollten so gelegen sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimal ist.
- 3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instand gehalten werden; Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.
- 3.3 Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.
- 3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.

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

Produktionsbereiche

- 3.6 Um das Risiko einer ernsten Gesundheitsschädigung durch Kreuzkontamination zu minimieren, müssen für die Produktion bestimmter Arzneimittel, wie solche aus hochsensibilisierenden Stoffen (z.B. Penicilline) oder biologische Zubereitungen (z.B. aus lebenden Mikroorganismen), fest zugeordnete und in sich geschlossene Räume/Einrichtungen zur Verfügung stehen. Die Produktion weiterer Produkte, wie bestimmter Antibiotika, Hormone, Zytostatika, hochwirksamer Arzneimittel sowie von Erzeugnissen, die keine Arzneimittel sind, sollte nicht in den gleichen Räumen/Einrichtungen erfolgen. Für diese Produkte kann jedoch in Ausnahmefällen das Prinzip der Produktion in Kampagnen in den gleichen Räumen/Einrichtungen unter der Voraussetzung akzeptiert werden, dass spezielle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden und die notwendigen Validierungen durchgeführt sind. Die Herstellung technischer Gifte, wie Pestizide und Herbizide, sollte in Räumlichkeiten, die zu Herstellung von Arzneimitteln benutzt werden, nicht erlaubt sein.
- 3.7 Die Räumlichkeiten sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den erforderlichen Reinheitsklassen.
- 3.8 Ausreichende Arbeits- und Zwischenprodukt-Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung der Materialien ermöglichen, um das Risiko von Verwechslungen unterschiedlicher Arzneimittel oder ihrer Bestandteile zu minimieren, Kreuzkontamination zu vermeiden und um die Gefahr, irgendeinen Produktions- oder Kontrollschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, zu verringern.
- 3.9 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen und offenen Fugen sein. Sie sollten keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen.
- 3.10 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so konstruiert und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden

Stellen entstehen. Für Wartungszwecke sollten sie möglichst von außerhalb der Produktionsbereiche zugänglich sein.

- 3.11 Abflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappe versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie jedoch erforderlich sind, sollten sie nicht zu tief sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.
- 3.12 Produktionsbereiche sollten wirkungsvoll belüftet sein, mit Belüftungssystemen (einschließlich Temperatur- und, falls nötig, Luftfeuchtigkeits- und Filterkontrollsystemen), die den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sind.
- 3.13 Das Abwiegen von Ausgangsstoffen sollte üblicherweise in einem separaten, für diesen Zweck konstruierten Wägeraum durchgeführt werden.
- 3.14 An Stellen, an denen Staub entstehen kann (z.B. bei der Probenahme, bei Abwiegen, Mischen, Verarbeiten und Abpacken trockener Produkte), sollten besondere Maßnahmen ergriffen werden, um Kreuzkontamination zu vermeiden und die Reinigung zu erleichtern.
- 3.15 Die Räumlichkeiten, in denen Arzneimittel verpackt werden, sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden.
- 3.16 Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.
- 3.17 Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, vorausgesetzt, dass sie kein Risiko für die Produktion darstellen.

Lagerbereiche

- 3.18 Die Lagerräume sollten ausreichend groß sein, um eine ordnungsgemäße Lagerung der verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten zu erlauben: Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte, in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Produkte.
- 3.19 Die Lagerräume sollten so konstruiert oder nachgerüstet sein, dass gute Lagerungsbedingungen gewährleistet sind. Vor allem sollten sie sauber und trocken sein sowie in einem angemessenen Temperaturbereich gehalten werden. Wenn besondere

Lagerungsbedingungen (z.B. hinsichtlich Temperatur, Luftfeuchtigkeit) erforderlich sind, so sollten diese geschaffen, kontrolliert und überwacht werden.

- 3.20 In den Annahme- und Versandbereichen sollten die Materialien und Produkte vor dem Wetter geschützt sein. Annahmehbereiche sollten so konstruiert und ausgestattet sein, dass Behälter mit eingehenden Materialien erforderlichenfalls vor der Einlagerung gereinigt werden können.
- 3.21 Wenn der Quarantänestatus durch Lagerung in abgetrennten Bereichen gewährleistet wird, müssen diese deutlich gekennzeichnet und der Zutritt für Befugte eingeschränkt werden. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System sollte die gleiche Sicherheit bieten.
- 3.22 Normalerweise sollte die Probenahme von Ausgangsstoffen in einem abgetrennten Bereich erfolgen. Wenn die Probenahme jedoch im Lagerbereich durchgeführt wird, sollte diese in einer Weise erfolgen, die Verunreinigungen oder Kreuzkontamination verhindert.
- 3.23 Zurückgewiesene, zurückgerufene oder zurückgegebene Materialien oder Produkte sollten in abgesonderten Bereichen gelagert werden.
- 3.24 Hochaktive Materialien oder Produkte sollten in sicheren und geschützten Bereichen gelagert werden.
- 3.25 Bedrucktes Verpackungsmaterial wird als kritisch für die Konformität des Arzneimittels angesehen, spezielle Aufmerksamkeit sollte daher auf die sichere und geschützte Lagerung dieser Materialien gerichtet werden.

Qualitätskontrollbereiche

- 3.26 In der Regel sollten Kontrolllaboratorien von den Produktionsbereichen abgetrennt sein. Dies gilt insbesondere für Laboratorien zur Kontrolle von biologischen und mikrobiologischen Produkten sowie von Radiopharmaka, die zudem auch voneinander getrennt sein sollten.
- 3.27 Kontrolllaboratorien sollten so konstruiert sein, dass sie sich für die darin vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen ausreichend groß sein, damit Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden. Für die Aufbewahrung von Proben und Protokollen sollte ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein.

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

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

Nebenbereiche

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

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

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

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

Ausrüstung

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

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

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

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

- 3.38 Die Ausrüstung sollte so installiert sein, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht.
- 3.39 Die für die Produktion verwendete Ausrüstung sollte für die Produkte kein Risiko darstellen. Kein mit dem Produkt in Berührung kommendes Ausrüstungsteil darf mit diesem so in Wechselwirkung treten, dass die Produktqualität beeinträchtigt wird und damit ein Risiko entsteht (egal ob reaktiv, additiv oder absorptiv).
- 3.40 Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen.
- 3.41 Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Geeignete Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden.
- 3.42 Fest installierte Rohrleitungen sollten deutlich mit der Angabe des Inhalts und, wo angezeigt, mit der Fließrichtung gekennzeichnet sein.
- 3.43 Leitungen für destilliertes und demineralisiertes Wasser und, wo angezeigt, andere Wasserleitungen sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren desinfiziert werden, die genaue Angaben über die akzeptable mikrobiologische Verunreinigung und die bei Überschreitung der Grenzwerte zu treffenden Maßnahmen enthalten.
- 3.44 Schadhafte Ausrüstung sollte, wenn möglich, aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder zumindest deutlich als schadhaft gekennzeichnet werden.

Kapitel 4 Dokumentation

Grundsätze

Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil des Qualitätssicherungssystems. Klar und deutlich geschriebene Dokumentationsunterlagen verhindern Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlauben die Rückverfolgung der Geschichte einer Charge. Spezifikationen, Herstellungsvorschriften und -anweisungen, Verfahrensbeschreibungen und Protokolle müssen fehlerfrei sein und schriftlich vorliegen. Die Lesbarkeit der Unterlagen ist äußerst wichtig.

Allgemeine Anforderungen

- 4.1 *Spezifikationen* beschreiben im Einzelnen die Anforderungen, denen jedes Produkt oder Material, das bei der Herstellung eingesetzt oder erzielt wird, entsprechen muss. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen bestimmen alle eingesetzten Ausgangsmaterialien und legen alle Verarbeitungs- und Verpackungsvorgänge fest.

Verfahrensbeschreibungen enthalten Anweisungen für die Durchführung bestimmter Arbeitsgänge wie Reinigung, Kleiderwechsel, Umgebungskontrolle, Probenahme, Prüfung, Einsatz von Geräten.

Protokolle dokumentieren den Werdegang jeder Charge, einschließlich ihres Vertriebs, sowie alle anderen Sachverhalte, die für die Qualität des Fertigprodukts von Belang sind.

- 4.2 Unterlagen sollten sorgfältig konzipiert, erstellt, überprüft und verteilt werden. Sie sollten den jeweiligen Vorgaben der Herstellungserlaubnis und der Zulassungsunterlagen entsprechen.
- 4.3 Unterlagen sollten von geeigneten und befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden.
- 4.4 Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig sein; Titel, Art und Zweck sollten klar bezeichnet sein. Die Unterlagen sollten übersichtlich angelegt und leicht zu kontrollieren sein.

Vervielfältigte Dokumente sollten klar und gut lesbar sein. Die Erstellung von Vervielfältigungen der Originalunterlagen als Arbeitsunterlagen darf nicht zu Fehlern führen.

- 4.5 Unterlagen sollten regelmäßig überprüft und auf dem neuesten Stand gehalten werden. Wenn ein Dokument überarbeitet wurde, muss die versehentliche Verwendung der überholten Fassung durch geeignete Maßnahmen verhindert werden.
- 4.6 Unterlagen sollten nicht handgeschrieben sein. Wenn jedoch Daten eingetragen werden müssen, können diese in klarer, lesbarer und nicht zu entfernender Handschrift gemacht werden. Für solche Eintragungen sollte genügend Platz zur Verfügung stehen.
- 4.7 Jede Änderung einer Eintragung in einem Dokument sollte abgezeichnet und datiert sein. Trotz Änderung sollte die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Sofern angezeigt, sollte der Grund für die Änderung protokolliert werden.
- 4.8 Protokolle sollten zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs und so angefertigt oder vervollständigt werden, dass sich alle wichtigen, die Herstellung der Arzneimittel betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen. Die Protokolle sollten mindestens ein Jahr über das Verfalldatum des Fertigproduktes hinaus aufbewahrt werden.
- 4.9 Daten können über EDV-Systeme, photographisch oder auf andere zuverlässige Weise aufgezeichnet werden. Es sollten jedoch detaillierte Verfahrensbeschreibungen bezüglich des verwendeten Systems zur Verfügung stehen. Die Richtigkeit der Aufzeichnungen sollte überprüft werden. Bei einer Dokumentation mittels EDV sollten nur befugte Personen Daten eingeben oder ändern können. Änderungen und Löschungen sollten protokolliert werden. Der Zugang zum System sollte durch Kennwörter oder auf andere Weise geschützt sein. Die Erfassung kritischer Daten sollte unabhängig kontrolliert werden. Elektronisch gespeicherte Chargenprotokolle sollten durch Übertragung auf Magnetband, Mikrofilm, Papier oder auf andere Weise gesichert werden. Es ist besonders wichtig, dass die Daten, solange sie gespeichert werden, schnell verfügbar sind.

Erforderliche Unterlagen

Spezifikationen

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

angezeigt, sollten auch Spezifikationen für Zwischenprodukte oder Bulkware zur Verfügung stehen.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

4.11 Die Spezifikationen für Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollten (soweit zutreffend) beinhalten:

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

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

4.12 Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware sollten dann zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder vertrieben oder Daten von Zwischenprodukten für die Bewertung des Fertigprodukts herangezogen werden. Die Spezifikationen sollten denen für Ausgangsstoffe bzw. denen für Fertigprodukte entsprechen.

Spezifikationen für Fertigprodukte

4.13 Die Spezifikationen für Fertigprodukte sollten beinhalten:

- a) den festgesetzten Produktnamen und sofern zutreffend den internen Referenzcode;
- b) die Zusammensetzung oder eine Bezugnahme darauf;
- c) eine Beschreibung der Darreichungsform und der Einzelheiten der Verpackung;
- d) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung oder eine Verweisung auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen;
- e) die qualitativen und quantitativen Anforderungen mit den zulässigen Grenzwerten;
- f) die Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen;
- g) die Haltbarkeitsdauer.

Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen

Für alle herzustellenden Produkte und jede Chargengröße sollten ordnungsgemäß genehmigte Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen vorliegen. Häufig sind sie in einem Dokument zusammengefasst.

4.14 Die Herstellungsvorschriften sollten beinhalten:

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

4.15 Die Verarbeitungsanweisungen sollten beinhalten:

- a) Angaben zur Verarbeitungsstätte und der wichtigsten verwendeten Ausrüstung;
- b) die Methoden oder eine Verweisung auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z.B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation);
- c) detaillierte schrittweise Verarbeitungsanweisungen (z.B. Materialkontrollen, Vorbehandlungen, Reihenfolge der Materialzugabe, Mischzeiten, Temperaturen);
- d) Anweisungen für alle Inprozesskontrollen mit Grenzwerten;
- e) erforderlichenfalls die Anforderungen an die Lagerung der Bulkware, einschließlich der Behältnisse, der Kennzeichnung und, soweit zutreffend, spezieller Lagerungsbedingungen;
- f) alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind.

Verpackungsanweisungen

4.16 Für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp sollten ordnungsgemäß genehmigte Verpackungsanweisungen vorliegen. Diese sollten in der Regel folgende Angaben oder Verweisungen hierauf beinhalten:

- a) Name des Produkts;
- b) Beschreibung der Darreichungsform und soweit zutreffend der Stärke;
- c) die Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produktes im Endbehältnis;
- d) eine vollständige Auflistung aller für eine Standardchargengröße erforderlichen Verpackungsmaterialien nach Art, Größe und Menge, mit Angabe der Codierung oder Referenzzahl, die sich auf die Spezifikation des jeweiligen Verpackungsmaterials bezieht;
- e) soweit angezeigt ein Muster oder eine Kopie des betreffenden bedruckten Verpackungsmaterials sowie Muster, die erkennen lassen, wo Chargenbezeichnung und Haltbarkeitsdauer des Produkts angegeben werden sollen;
- f) besondere Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, einschließlich einer sorgfältigen Überprüfung des Verpackungsbereichs und der Ausrüstung, um die vollständige Räumung der Anlage vor Beginn der Verpackungsvorgänge sicherzustellen;
- g) eine Beschreibung der Verpackungsvorgänge mit allen wichtigen Nebenarbeiten und der einzusetzenden Ausrüstung;
- h) Einzelheiten zu Inprozesskontrollen mit Anweisungen für die Probenahme und den zulässigen Grenzwerten.

Protokolle der Chargenfertigung

4.17 Für jede hergestellte Charge sollte ein Chargenverarbeitungsprotokoll angefertigt werden. Dieses sollte auf den entsprechenden Teilen der gültigen, genehmigten Herstellungsvorschrift und den zugehörigen Verarbeitungsanweisungen beruhen. Die Vorbereitung solcher Protokolle sollte so erfolgen, dass Übertragungsfehler vermieden werden. Das Protokoll sollte die Nummer der hergestellten Charge tragen.

Vor Verarbeitungsbeginn sollten Kontrollen durchgeführt und protokolliert werden, dass aus Arbeitsbereich und Ausrüstung alle vorherigen, für den anlaufenden Vorgang nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien entfernt worden sind und die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist.

Während der Verarbeitung sollten jeweils zum Zeitpunkt der entsprechenden Arbeitsgänge die folgenden Informationen aufgezeichnet werden sowie nach der Beendigung des Verarbeitungsvorganges von der für die Verarbeitungsvorgänge verantwortlichen Person datiert und unterzeichnet werden:

- a) Name des Produkts;
- b) Daten und Zeiten des Verarbeitungsbeginns, von wichtigen Zwischenstufen und des Verarbeitungsendes;
- c) Name der für die jeweilige Verarbeitungsstufe verantwortlichen Person;
- d) Namenszeichen des Bearbeiters der verschiedenen, signifikanten Herstellungsschritte und, soweit angebracht, Namenszeichen der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat (z.B. das Wägen);
- e) die Chargennummer und/oder die Analysenkontrollnummer sowie die tatsächlich eingewogene Menge jedes Ausgangsstoffs (einschließlich der Chargenbezeichnung und der Menge jedes zugesetzten wiederverwerteten oder umgearbeiteten Materials);
- f) jeder relevante Verarbeitungsvorgang und jedes besondere Vorkommnis sowie die wichtigste eingesetzte Ausrüstung;
- g) Aufzeichnungen über die Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt hat/haben, sowie die erhaltenen Ergebnisse;
- h) die Menge des in den verschiedenen relevanten Herstellungsstufen erzielten Produkts (Ausbeute);
- i) Angaben zu speziellen Problemen, einschließlich Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Herstellungsvorschrift und den Verarbeitungsanweisungen mit Unterschrift der Person, die die Abweichung gebilligt hat.

Protokolle der Chargenverpackung

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

Vorbereitung solcher Protokolle sollte so erfolgen, dass Übertragungsfehler vermieden werden. Im Protokoll sollten die Chargenbezeichnung und die Menge der zu verpackenden Bulkware sowie die Chargenbezeichnung des Fertigprodukts und dessen zu erwartende Ausbeute angegeben sein.

Vor Beginn jedes Verpackungsvorgangs sollten Kontrollen durchgeführt und protokolliert werden, dass aus Arbeitsbereich und Ausrüstung alle vorherigen, für die geplanten Arbeitsgänge nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien entfernt wurden und die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist.

Folgende Informationen sollten jeweils zum Zeitpunkt der entsprechenden Arbeitsgänge aufgezeichnet werden sowie nach der Beendigung des Verpackungsvorganges von der oder den für die Verpackungsvorgänge verantwortlichen Person(en) datiert und unterzeichnet werden:

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

Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Wareneingang

4.19 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen und Protokolle für die Annahme jeder Lieferung eines jeden Ausgangsstoffs und jedes primären und bedruckten Verpackungsmaterials vorhanden sein.

4.20 Die Protokolle des Wareneingangs sollten beinhalten:

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

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

Probenahme

4.22 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme vorliegen, die Angaben enthalten über die zur Probenahme befugte(n) Person(en), die Methoden der Probenahme und die einzusetzende Ausrüstung, die zu entnehmenden Probenmengen und alle Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderungen zu vermeiden (siehe Nummer 6.13).

Prüfung

4.23 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Prüfung von Materialien und Produkten auf den verschiedenen Herstellungsstufen vorliegen, in denen die Prüfmethode und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden (siehe Nummer 6.17).

Sonstiges

- 4.24 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten zur Verfügung stehen. Dies gilt besonders für die Freigabe des Fertigprodukts durch die Sachkundige(n) Person(en), in Übereinstimmung mit den Anforderungen in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG⁷.
- 4.25 Es sollten Protokolle über den Vertrieb einer jeden Produktcharge angefertigt und aufbewahrt werden, um erforderlichenfalls den Rückruf der Charge zu erleichtern (siehe Kapitel 8).
- 4.26 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen und die zugehörigen Protokolle über durchgeführte Maßnahmen oder über getroffene Schlussfolgerungen, soweit angebracht, vorliegen für:
- Validierung;
 - Montage und Kalibrierung der Ausrüstung;
 - Wartung, Reinigung und Desinfektion;
 - personalbezogene Belange, einschließlich Schulung, Kleidung und Hygiene;
 - Umgebungskontrollen;
 - Bekämpfung von Ungeziefer;
 - Beanstandungen;
 - Rückrufe;
 - Rückgaben.
- 4.27 Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.
- 4.28 Für sehr wichtige oder kritische Ausrüstungsteile sollte ein Logbuch geführt werden, in dem, soweit angebracht, alle Validierungen, Kalibrierungen, Wartungen, Reinigungs- oder Reparaturarbeiten vermerkt werden, mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben.
- 4.29 In den Logbüchern sollten zeitlich geordnete Aufzeichnungen über die Benutzung der wichtigsten oder kritischen Ausrüstungsteile und die Belegung der verschiedenen Produktionsbereiche der Produkte geführt werden.

⁷ für Tierarzneimittel Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG

Kapitel 5 Produktion

Grundsätze

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

Allgemeine Anforderungen

- 5.1 Die Produktion sollte von sachkundigem Personal ausgeführt und überwacht werden.
- 5.2 Jeder Umgang mit Materialien und Produkten, z.B. Wareneingang und Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung, Bereitstellung, Verarbeitung, Verpackung und Vertrieb, sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen durchgeführt und – wenn nötig – protokolliert werden.
- 5.3 Alle eingehenden Materialien sollten kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt und mit den vorgeschriebenen Angaben gekennzeichnet werden.
- 5.4 Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität beeinträchtigen könnten, sollten untersucht, protokolliert und der Qualitätskontrollabteilung gemeldet werden.
- 5.5 Eingehende Materialien und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe für Verwendung oder Vertrieb durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.
- 5.6 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.
- 5.7 Alle Materialien und Produkte sollten unter geeigneten, vom Hersteller festgelegten Bedingungen sowie übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestandes zu ermöglichen.

- 5.8 Kontrollen der Ausbeuten und eine Bilanzierung der Mengen sollten nötigenfalls durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Diskrepanzen auftreten.
- 5.9 Die Bearbeitung unterschiedlicher Produkte sollte nicht gleichzeitig oder nacheinander in demselben Raum durchgeführt werden, es sei denn, es besteht keine Gefahr der Verwechslung oder Kreuzkontamination.
- 5.10 Auf jeder Verarbeitungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.
- 5.11 Bei Arbeiten mit trockenen Materialien und Produkten sollten spezielle Vorkehrungen getroffen werden, um eine Staubbildung und -ausbreitung zu verhüten. Dies gilt besonders für den Umgang mit hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.
- 5.12 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle verwendeten Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und, soweit angemessen, auch Räume, beschriftet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seiner Chargenbezeichnung und gegebenenfalls seiner Stärke gekennzeichnet werden. Soweit angezeigt, sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.
- 5.13 Etiketten oder Hinweise an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein und der firmenintern festgelegten Aufmachung entsprechen. Es ist oft hilfreich, den Status (z.B. in Quarantäne, angenommen, zurückgewiesen, sauber usw.) außer in Worten auch mit verschiedenen Farben anzuzeigen.
- 5.14 Durch Kontrollen sollte sichergestellt werden, dass Rohrleitungen und andere Ausrüstungsteile, die für den Transport eines Produkts von einem Bereich in einen anderen verwendet werden, vorschriftsmäßig miteinander verbunden sind.
- 5.15 Jede Abweichung von Anweisung und Verfahrensbeschreibungen sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn Abweichungen vorkommen, sollten sie schriftlich von einer dafür zuständigen Person, soweit angemessen in Zusammenarbeit mit der Qualitätskontrollabteilung, gebilligt werden.
- 5.16 Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur Befugten gestattet sein.

- 5.17 In der Regel sollten Erzeugnisse, die keine Arzneimittel sind, nicht in Bereichen und mit Ausrüstungsteilen produziert werden, die für die Produktion von Arzneimitteln bestimmt sind.

Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion

- 5.18 Die Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt muss vermieden werden. Die Gefahr einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination resultiert aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Materialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung. Das resultierende Risiko ist je nach Typ des verunreinigenden Stoffes und des betroffenen Produkts unterschiedlich groß. Hochsensibilisierende Stoffe, biologische Zubereitungen mit lebenden Organismen, bestimmte Hormone, Zytostatika und andere hochwirksame Stoffe zählen zu den gefährlichsten Verunreinigungen. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kontamination am schwerwiegendsten.
- 5.19 Kreuzkontamination sollte durch geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen vermieden werden, z.B. durch:
- a) Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen (erforderlich für Produkte wie Penicilline, Lebendimpfstoffe, Zubereitungen, die lebende Bakterien enthalten, und einige andere biologische Präparate) oder in Kampagnen (zeitlich getrennt) mit anschließender gründlicher Reinigung;
 - b) geeignete Schleusen und Abzüge;
 - c) Minimierung des Risikos einer Kontamination, verursacht durch Rezirkulation oder Wiedereintritt von unbehandelter oder ungenügend behandelter Luft;
 - d) Belassen der Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht;
 - e) Verwendung von Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit bekannter Wirksamkeit, da die ungenügende Reinigung der Ausrüstung eine häufige Ursache der Kreuzkontamination ist;
 - f) Einsatz "geschlossener Systeme" bei der Produktion;
 - g) Prüfung auf Rückstände und Verwendung von Etiketten, die den Reinigungsstatus der Ausrüstung angeben.

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

Validierung

- 5.21 Validierungsstudien sollten die Gute Herstellungspraxis stärken und nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sollten protokolliert werden.
- 5.22 Wenn eine neue Herstellungsvorschrift oder Verarbeitungsmethode eingeführt wird, sollte deren Eignung für den Routinebetrieb nachgewiesen werden. Es sollte gezeigt werden, dass der definierte Prozess bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung zu einem Produkt führt, das gleich bleibend die erforderliche Qualität aufweist.
- 5.23 Wesentliche Änderungen des Herstellungsprozesses, einschließlich aller Ausrüstungs- oder Materialänderungen, die die Produktqualität und/oder die Reproduzierbarkeit des Prozesses beeinflussen können, sollten validiert werden.
- 5.24 Arbeitsgänge und Verfahren sollten in regelmäßigen Abständen einer kritischen Revalidierung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen.

Ausgangsstoffe

- 5.25 Der Einkauf der Ausgangsstoffe ist ein wichtiger Vorgang, an dem Personal beteiligt sein sollte, das über die Lieferanten sehr genaue und gründliche Kenntnisse hat.
- 5.26 Ausgangsstoffe sollten nur von zugelassenen Lieferanten bezogen werden, die in der entsprechenden Spezifikation genannt werden und, wo möglich, direkt beim Hersteller. Es wird empfohlen, dass der pharmazeutische Hersteller die von ihm festgelegten Spezifikationen für Ausgangsstoffe mit den Lieferanten diskutiert. Es ist von Vorteil, dass alle Gesichtspunkte der Produktion und Kontrolle des jeweiligen Ausgangsstoffs, einschließlich der Anforderungen an dessen Handhabung, Kennzeichnung und Verpackung sowie Beanstandungen und Zurückweisungsverfahren mit dem Hersteller und Lieferanten erörtert werden.

- 5.27 Bei jeder Lieferung sollte kontrolliert werden, ob Verpackung und Verschluss der Behältnisse unversehrt sind und die Angaben auf dem Lieferschein und den Etiketten des Lieferanten übereinstimmen.
- 5.28 Wenn eine Materiallieferung aus verschiedenen Chargen besteht, muss jede Charge hinsichtlich Probenahme, Prüfung und Freigabe einzeln betrachtet werden.
- 5.29 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein (siehe Nummer 5.13). Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:
- den festgesetzten Namen des Produkts und, soweit zutreffend, einen internen Referenzcode;
 - die beim Wareneingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
 - soweit angezeigt, den Status des Inhalts (z.B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen);
 - soweit angebracht, ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist.

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

- 5.30 Mit geeigneten Verfahren oder Maßnahmen sollte die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses mit Ausgangsstoffen sichergestellt werden. Behältnisse mit Bulkware, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig entsprechend gekennzeichnet werden (siehe Nummer 6.13).
- 5.31 Es sollten nur Ausgangsstoffe verwendet werden, die von der Qualitätskontrolle freigegeben wurden und deren Haltbarkeitsdauer nicht überschritten ist.
- 5.32 Ausgangsstoffe sollten nur von den hierzu beauftragten Personen nach schriftlich festgelegten Verfahren zur Verarbeitung bereitgestellt werden, um sicherzustellen, dass die richtigen Stoffe in saubere und ordnungsgemäß gekennzeichnete Behältnisse genau eingewogen oder abgemessen werden.
- 5.33 Jedes zur Verarbeitung bereitgestellte Material und sein Gewicht oder Volumen sollte unabhängig kontrolliert werden. Die Kontrolle sollte protokolliert werden.
- 5.34 Die für jede einzelne Charge bereitgestellten Materialien sollten beieinander gehalten und deutlich entsprechend gekennzeichnet werden.

Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware

- 5.35 Vor jedem Verarbeitungsvorgang sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind.
- 5.36 Zwischenprodukte und Bulkware sollten unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt werden.
- 5.37 Kritische Vorgänge sollten validiert sein (siehe "Validierung" in diesem Kapitel).
- 5.38 Alle erforderlichen Inprozess- und Umgebungskontrollen sollten durchgeführt und protokolliert werden.
- 5.39 Jede signifikante Abweichung von der erwarteten Ausbeute sollte protokolliert und untersucht werden.

Verpackungsmaterial

- 5.40 Dem Einkauf, der Handhabung und der Kontrolle des primären und bedruckten Verpackungsmaterials sollte ebensoviel Aufmerksamkeit gewidmet werden wie den Ausgangsstoffen.
- 5.41 Besondere Vorsicht ist bei bedruckten Materialien geboten. Sie sollten unter ausreichend sicheren Bedingungen gelagert werden, um unbefugten Zugriff auszuschließen. Lose Etiketten und andere lose, bedruckte Materialien sollten in separaten, geschlossenen Behältnissen aufbewahrt und transportiert werden, um Verwechslungen zu vermeiden. Verpackungsmaterial sollte nur nach einem genehmigten und dokumentierten Verfahren von dazu befugtem Personal für den Gebrauch ausgegeben werden.
- 5.42 Jede Lieferung oder Charge von bedrucktem oder primärem Verpackungsmaterial sollte eine spezifische Kennzahl oder Markierung erhalten.
- 5.43 Überholtes oder veraltetes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollte vernichtet werden. Die Vernichtung sollte protokolliert werden.

Verpackungsvorgänge

- 5.44 Bei der Planung der Verpackungsvorgänge muss besonders darauf geachtet werden, dass das Risiko von Kreuzkontamination, Untermischung oder Verwechslungen minimiert wird. Unterschiedliche Produkte sollten nicht in unmittelbarer Nähe zueinander verpackt werden, es sei denn, sie sind räumlich voneinander getrennt.
- 5.45 Vor Beginn der Verpackungsvorgänge sollte sichergestellt werden, dass der Arbeitsbereich, die Verpackungslinien, die Druckmaschinen und andere Ausrüstung sauber und frei von allen vorher verwendeten Produkten, Materialien oder Unterlagen sind, wenn diese für den anlaufenden Vorgang nicht benötigt werden. Die vollständige Räumung der Anlage sollte anhand einer geeigneten Checkliste erfolgen.
- 5.46 Der Name und die Chargenbezeichnung des jeweils zu verpackenden Produkts sollten an jedem Verpackungsplatz oder jeder Verpackungslinie angezeigt sein.
- 5.47 Alle einzusetzenden Produkte und Verpackungsmaterialien sollten bei Anlieferung an die Verpackungsabteilung hinsichtlich Menge, Identität und Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen kontrolliert werden.
- 5.48 Zu füllende Behältnisse sollten sauber sein. Alle Verunreinigungen wie Glas- oder Metallteilchen sollten sorgfältig vermieden bzw. entfernt werden.
- 5.49 Normalerweise sollte das Etikettieren so schnell wie möglich auf das Abfüllen und Verschließen folgen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten geeignete Verfahren angewandt werden, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschließen.
- 5.50 Die einwandfreie Durchführung jedes Druckvorganges (z.B. Aufdruck von Codenummern, Verfalldaten), der getrennt oder während des Verpackens erfolgt, sollte kontrolliert und protokolliert werden. Bei nichtmaschinell Drucken sollte besonders aufmerksam verfahren werden. Dieses sollte auch in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
- 5.51 Besondere Sorgfalt sollte walten, wenn lose Etiketten verwendet und Aufdrucke nicht auf der Verpackungsanlage selbst (off-line) angebracht werden. Etiketten auf Rollen sind losen Etiketten normalerweise vorzuziehen, da sich Untermischungen so besser vermeiden lassen.
- 5.52 Es sollte kontrolliert werden, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten.

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

5.54 Die laufende Kontrolle des Produkts auf der Anlage während des Verpackens (on-line) sollte mindestens Folgendes beinhalten:

- a) das allgemeine Aussehen der Packungen;
- b) die Vollständigkeit der Packungen;
- c) den Einsatz der richtigen Produkte und Verpackungsmaterialien;
- d) die Richtigkeit der Aufdrucke;
- e) die einwandfreie Funktion der Überwachungsrichtungen der Anlage.

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

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

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

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

Fertigprodukte

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

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

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

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

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

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

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

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

5.65 Aus dem Handel zurückgegebene, der Kontrolle des Herstellers zwischenzeitlich entzogene Produkte, sollten vernichtet werden, es sei denn, sie weisen zweifelsfrei die erforderliche Qualität auf. Für erneuten Verkauf, Umetikettierung oder für ein Einbringen in eine spätere Charge können sie nur in Betracht kommen, wenn sie von der Qualitätskontrollabteilung nach einem schriftlich festgelegten Verfahren kritisch beurteilt wurden. Bei dieser Beurteilung sollten die Art des Produkts, evtl. erforderliche besondere

Lagerungsbedingungen, sein Zustand und seine Geschichte sowie die Zeitspanne seit seiner Auslieferung berücksichtigt werden. Wenn irgendein Zweifel über die Qualität des Produkts aufkommt, sollte eine erneute Auslieferung oder erneute Verwendung nicht in Erwägung gezogen werden. Eine grundlegende chemische Aufarbeitung zur Rückgewinnung des Wirkstoffs kann jedoch möglich sein. Jede durchgeführte Maßnahme sollte in geeigneter Weise protokolliert werden.

Kapitel 6 Qualitätskontrolle

Grundsätze

Die Qualitätskontrolle befasst sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren, die sicherstellen, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen durchgeführt und weder Materialien für den Einsatz noch Produkte für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben werden, bevor ihre Qualität als zufrieden stellend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrolle ist nicht auf Laborarbeiten beschränkt, sondern muss bei allen die Produktqualität betreffenden Entscheidungen beteiligt sein. Die Unabhängigkeit von der Produktion ist für das ordnungsgemäße Arbeiten der Qualitätskontrolle von grundlegender Bedeutung (siehe auch Kapitel 1).

Allgemeine Anforderungen

- 6.1 Jeder Inhaber einer Herstellungserlaubnis sollte über eine Qualitätskontrollabteilung verfügen. Diese Abteilung sollte von anderen Abteilungen unabhängig sein und unter der Leitung einer Person mit angemessener Qualifikation und Erfahrung stehen, die ein oder mehrere Kontrolllaboratorien zur Verfügung hat. Es müssen ausreichende Mittel verfügbar sein, damit alle Maßnahmen der Qualitätskontrolle wirksam und zuverlässig ausgeführt werden können.
- 6.2 Die wichtigsten Pflichten des Leiters der Qualitätskontrolle sind in Kapitel 2 zusammengefasst. Die Qualitätskontrollabteilung insgesamt hat noch weitere Aufgaben, wie die Festlegung, Validierung und Ausführung aller Qualitätskontrollverfahren, Aufbewahrung von Rückstellmustern von Materialien und Produkten, Sicherstellung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse, die die Materialien und Produkte enthalten, Sicherstellung der Überwachung der Produktstabilität, Mitwirkung an der Untersuchung von Beanstandungen hinsichtlich der Produktqualität, usw. Alle diese Vorgänge sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren durchgeführt und, wenn nötig, protokolliert werden.
- 6.3 Die Bewertung des Fertigprodukts sollte alle relevanten Faktoren umfassen, einschließlich der Produktionsbedingungen, der Ergebnisse von Inprozesskontrollen, der nochmaligen Überprüfung der Herstellungs- (einschließlich Verpackungs-)dokumentation, der

Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Fertigprodukts und der Überprüfung der fertigen Packung.

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

Gute Kontrolllabor-Praxis

- 6.5 Räumlichkeiten und Ausrüstung von Kontrolllaboratorien sollten den in Kapitel 3 beschriebenen allgemeinen und besonderen Anforderungen an Qualitätskontrollbereiche entsprechen.
- 6.6 Das Personal, die Räumlichkeiten und die Ausrüstung in den Laboratorien sollten den Aufgaben entsprechen, die sich aus der Art und dem Umfang der Herstellungstätigkeiten ergeben. Der Einsatz externer Laboratorien in Übereinstimmung mit den in Kapitel 7 "Prüfung im Lohnauftrag" beschriebenen Grundsätzen kann aus bestimmten Gründen akzeptiert werden. Dies sollte jedoch in den Protokollen der Qualitätskontrolle vermerkt werden.

Dokumentation

- 6.7 Laborunterlagen sollten den im Kapitel 4 genannten Anforderungen entsprechen. Ein wesentlicher Teil der dort genannten Dokumentation betrifft die Qualitätskontrolle. Die folgenden Unterlagen sollten der Qualitätskontrollabteilung ohne weiteres zur Verfügung stehen:
- Spezifikationen;
 - Probenahmeverfahren;
 - Prüfverfahren und Prüfprotokolle (einschließlich analytischer Arbeitsblätter und/oder Laborjournale);
 - Analysenberichte und/oder -zertifikate;
 - soweit erforderlich, Daten aus der Überwachung der Umgebungsbedingungen;
 - soweit zutreffend, Protokolle über die Validierung der Prüfmethode;
 - Verfahrensbeschreibungen für und Protokolle über die Kalibrierung von Geräten und Wartung der Ausrüstung.
- 6.8 Alle Unterlagen der Qualitätskontrolle, die sich auf ein Chargenprotokoll beziehen, sollten ein Jahr über das Verfalldatum der Charge und mindestens fünf Jahre über das

Ausstellen der Bescheinigung gemäß Artikel 51 Abs. 3⁸ der Richtlinie 2001/83/EG hinaus aufbewahrt werden.

- 6.9 Es wird empfohlen, einige Daten (z.B. Ergebnisse der analytischen Prüfung, Ausbeuten, Umgebungskontrollen usw.) so aufzubewahren, dass Trends ermittelt werden können.
- 6.10 Zusätzlich zu den zu einem Chargenprotokoll gehörenden Informationen sollten andere Originalunterlagen wie Laborjournale und/oder -aufzeichnungen aufbewahrt werden und schnell zur Verfügung stehen.

Probenahme

- 6.11 Die Probenahme sollte nach genehmigten, schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen, die folgende Angaben enthalten:
- Methode der Probenahme;
 - einzusetzende Ausrüstung;
 - zu entnehmende Probenmenge;
 - Anweisungen für jede erforderliche Unterteilung der Probe;
 - Art und Zustand des zu verwendenden Probenbehältnisses;
 - identifizierende Kennzeichnung von Behältnissen, aus denen Proben gezogen werden;
 - alle zu beachtenden spezifischen Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei der Probenahme von sterilen oder gefährlichen Materialien;
 - Lagerungsbedingungen;
 - Anweisungen für die Reinigung und Aufbewahrung der Probenahmeausrüstung.
- 6.12 Referenzproben sollten für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Es können weitere Proben entnommen werden, um sehr kritische Prozessschritte zu überwachen (z.B. Prozessbeginn oder Prozessende).
- 6.13 Die Probenbehältnisse sollten Etiketten tragen mit Angabe des Inhalts, der Chargenbezeichnung, des Datums der Probenahme und der Behältnisse, aus denen die Proben entnommen wurden.
- 6.14 Weitere Anleitungen zu Referenz- und Rückstellmustern sind in Anhang 19 beschrieben.

⁸ Artikel 55 Abs. 3 der Richtlinie 2001/82/EG

Prüfung

- 6.15 Analytische Methoden sollten validiert sein. Alle in den Zulassungsunterlagen beschriebenen Prüfungen sollten in Übereinstimmung mit den genehmigten Methoden durchgeführt werden.
- 6.16 Die erhaltenen Ergebnisse sollten protokolliert und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Alle Berechnungen sollten kritisch überprüft werden.
- 6.17 Die durchgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden. Die Protokolle sollten mindestens folgende Angaben enthalten:
- a) Name des Materials oder Produkts und gegebenenfalls Darreichungsform;
 - b) Chargenbezeichnung und, soweit angebracht, Hersteller und/oder Lieferant;
 - c) Bezugnahme auf die jeweiligen Spezifikationen und Prüfverfahren;
 - d) Prüfergebnisse, einschl. Beobachtungen und Berechnungen, sowie Referenz zu Analysenzertifikaten;
 - e) Daten der Prüfung;
 - f) Namenszeichen der Personen, die die Prüfungen durchgeführt haben;
 - g) soweit angebracht, Namenszeichen der Personen, die die Prüfungen und Berechnungen verifiziert haben;
 - h) klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift der hierfür als verantwortlich bestellten Person.
- 6.18 Alle Inprozesskontrollen, auch die im Produktionsbereich vom dortigen Personal durchgeführten, sollten nach Methoden erfolgen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Die Ergebnisse sollten protokolliert werden.
- 6.19 Auf die Qualität von Laborreagenzien, Volumenmessgeräten, volumetrischen Lösungen, Referenzstandards und Kulturmedien sollte besonders geachtet werden. Ihre Zubereitung sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen.
- 6.20 Laborreagenzien, die für längeren Gebrauch vorgesehen sind, sollten mit dem Datum ihrer Zubereitung und der Unterschrift der Person versehen sein, die sie hergestellt hat. Das Verfalldatum von instabilen Reagenzien und von Kulturmedien sowie besondere Aufbewahrungsbedingungen sollten auf dem Etikett angegeben werden. Außerdem

sollten bei volumetrischen Lösungen das Datum der letzten Einstellung und der jeweils gültige Faktor vermerkt sein.

- 6.21 Falls nötig, sollte das Eingangsdatum von jeder für die Prüfungen verwendeten Substanz (z.B. Reagenzien und Referenzstandards) auf dem Behältnis vermerkt werden. Anweisungen für Gebrauch und Aufbewahrung sollten befolgt werden. In bestimmten Fällen kann eine Identitätsprüfung und/oder eine andere Prüfung der Reagenzien nach Erhalt oder vor Gebrauch nötig sein.
- 6.22 Tiere, die bei der Prüfung von Bestandteilen, Materialien oder Produkten eingesetzt werden, sollten, soweit angebracht, vor ihrer Verwendung in Quarantäne gehalten werden. Sie sollten so gehalten und kontrolliert werden, dass ihre Eignung für die beabsichtigte Verwendung gesichert ist. Sie sollten identifiziert werden und ausreichende Aufzeichnungen über die Geschichte ihrer Verwendung sollten aufbewahrt werden.

Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

- 6.23 Nach der Markteinführung sollte die Stabilität des Arzneimittels nach einem kontinuierlichen geeigneten Verfahren überwacht werden, dass das Auffinden stabilitätsbezogener Fragen oder Probleme (z.B. Änderungen des Gehaltes an Verunreinigungen oder im Dissolutionsverhalten) in Bezug auf die Arzneiform und ihre Verpackung erlaubt.
- 6.24 Zweck des fortlaufenden Stabilitätsprogramms ist, das Produkt während seiner Haltbarkeitsdauer zu überwachen und festzustellen, dass das Produkt unter den seiner Kennzeichnung entsprechenden Lagerungsbedingungen seine Spezifikationen erfüllt und dies auch für die gesamte Haltbarkeitsdauer erwartet werden kann.
- 6.25 Dies gilt hauptsächlich für das Arzneimittel in seiner Verkaufsverpackung, jedoch sollte auch die Einbeziehung von Bulkware in das Programm erwogen werden. Zum Beispiel sollte, wenn Bulkware vor ihrer Verpackung und/oder ihrem Versand von einer Herstellungsstätte zu einer Verpackungsstätte über einen langen Zeitraum gelagert wird, der Einfluss dieser Konditionen auf die Stabilität des verpackten Produkts beurteilt und unter Umgebungsbedingungen überprüft werden. Zusätzlich sollten Zwischenprodukte, die über längere Zeiträume gelagert und eingesetzt werden, Berücksichtigung finden. Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt werden während der Produktentwicklung durchgeführt und müssen nicht kontinuierlich überwacht werden. Jedoch kann erforderlichenfalls auch die Stabilität von zubereiteten Produkten überwacht werden.

- 6.26 Das fortlaufende Stabilitätsprogramm sollte in einem schriftlichen Plan nach den allgemeinen Regeln in Kapitel 4 beschrieben und die Ergebnisse sollten in einem formalisierten Bericht niedergelegt werden. Die im Rahmen des fortlaufenden Stabilitätsprogramms verwendete Ausrüstung (u. a. Klimakammern) sollte qualifiziert sein und gewartet werden, den allgemeinen Regeln des Kapitels 3 und Anhang 15 folgend.
- 6.27 Der Plan für ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm sollte sich bis zum Endpunkt der jeweiligen Haltbarkeitsdauer erstrecken und mindestens folgende Angaben beinhalten:
- Anzahl der Chargen pro Stärke und unterschiedlicher Chargengröße, sofern zutreffend
 - relevante physikalische, chemische, mikrobiologische und biologische Prüfverfahren
 - Akzeptanzkriterien
 - Bezugnahme auf Prüfverfahren
 - Beschreibung des Verschlusssystems der Behältnisse
 - Prüfintervalle (Zeitpunkte)
 - Beschreibung der Lagerungsbedingungen (es sollten - im Einklang mit der Produktkennzeichnung - standardisierte ICH-Bedingungen für Langzeitstudien verwendet werden)
 - sonstige für das jeweilige Arzneimittel spezifische Parameter.
- 6.28 Der Plan für das fortlaufende Stabilitätsprogramm kann sich von dem der ursprünglichen Langzeitstabilitätsstudie in den Zulassungsunterlagen unterscheiden, vorausgesetzt, dass dies begründet und im Plan dokumentiert ist (z.B. Prüffrequenz oder bei Aktualisierungen bzgl. ICH-Empfehlungen).
- 6.29 Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz sollten eine ausreichende Datenmenge liefern, um Trendanalysen zu ermöglichen. Sofern dies nicht anderweitig gerechtfertigt werden kann, sollte von jedem hergestellten Produkt mindestens eine Charge pro Jahr für jede Stärke und, falls erforderlich, jedes Primärverpackungsmaterial in das Stabilitätsprogramm einbezogen werden (es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt). Für Produkte, für deren fortlaufende Stabilitätsüberwachung normalerweise eine Prüfung unter Verwendung von Tieren erforderlich ist und keine geeigneten alternativen, validierten Prüfverfahren zur Verfügung stehen, kann für die Entscheidung über die Prüffrequenz eine Nutzen-Risiko-Bewertung

herangezogen werden. Das Prinzip der „Bracketing und Matrixing Designs“ kann angewendet werden, wenn dies im Plan wissenschaftlich begründet wird.

- 6.30 In bestimmten Situationen sollten zusätzliche Chargen in das fortlaufende Stabilitätsprogramm einbezogen werden. Zum Beispiel sollten fortlaufende Stabilitätsstudien nach jeder signifikanten Änderung oder Abweichung vom Herstellungsprozess oder der Verpackung durchgeführt werden. Der Einschluss jedes Aufarbeitungs-, Umarbeitungs-, oder Rückgewinnungsprozesses in das Programm sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. .
- 6.31 Ergebnisse von fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten dem Schlüsselpersonal, insbesondere der/den Sachkundigen Person(en) zur Verfügung gestellt werden. Wenn die fortlaufenden Stabilitätsstudien in einer anderen Betriebsstätte als der Herstellungsstätte der Bulkware oder des Endprodukts durchgeführt werden, sollte eine schriftliche Vereinbarung zwischen den beteiligten Parteien vorliegen. Die Ergebnisse der fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten zur Überprüfung durch die zuständige Behörde in der Herstellungsstätte verfügbar sein.
- 6.32 Ergebnisse außerhalb der Spezifikation oder signifikante atypische Trends sollten untersucht werden. Jedes bestätigte außerhalb der Spezifikation liegende Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend sollte den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden. Eine mögliche Auswirkung auf auf dem Markt befindliche Chargen sollte in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des GMP Leitfadens und in Abstimmung mit der jeweiligen zuständigen Behörde sorgfältig geprüft werden.
- 6.33 Eine Zusammenfassung aller generierten Daten, einschließlich aller vorläufig getroffenen Schlussfolgerungen zum Programm, sollte schriftlich erstellt und aufbewahrt werden. Diese Zusammenfassung sollte einer regelmäßigen Überprüfung unterzogen werden.

Kapitel 7 Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

Grundsätze

Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag müssen genau definiert, vereinbart und kontrolliert werden, um Missverständnisse zu vermeiden, aus denen sich ein Produkt oder eine Arbeit von ungenügender Qualität ergeben könnte. Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Aufgaben jeder Seite klar festlegt. Aus dem Vertrag muss eindeutig hervorgehen, auf welche Weise die Sachkundige Person, die jede Produktcharge für den Verkauf freigibt, ihrer Verantwortung voll gerecht wird.

Anmerkung:

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

Allgemeine Anforderungen

- 7.1 Es sollte ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Herstellung und/oder Prüfung im Lohnauftrag und alle damit in Zusammenhang stehenden technischen Vereinbarungen umfasst.
- 7.2 Alle Vereinbarungen über die Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag, einschließlich aller vorgeschlagenen Änderungen an technischen oder anderen Vereinbarungen, sollten mit der Zulassung des betreffenden Produkts in Einklang stehen.

Der Auftraggeber

- 7.3 Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Beurteilung, ob der Auftragnehmer kompetent ist, die erforderlichen Arbeiten erfolgreich auszuführen. Er hat durch den Vertrag

sicherzustellen, dass die in diesem Leitfaden dargelegten Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis befolgt werden.

- 7.4 Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer alle nötigen Informationen liefern, damit dieser die in Auftrag gegebenen Arbeiten korrekt in Übereinstimmung mit der Zulassung und allen weiteren rechtlichen Vorschriften ausführen kann. Der Auftraggeber sollte sicherstellen, dass der Auftragnehmer sich über alle Probleme im Klaren ist, die mit dem Produkt oder der Arbeit in Zusammenhang stehen und die ein Risiko für seine Räumlichkeiten, die Ausrüstung, das Personal oder für andere Materialien oder Produkte darstellen könnten.
- 7.5 Der Auftraggeber sollte sicherstellen, dass alle vom Auftragnehmer an ihn gelieferten verarbeiteten Produkte und Materialien ihren Spezifikationen entsprechen oder die Erzeugnisse durch eine Sachkundige Person freigegeben wurden.

Der Auftragnehmer

- 7.6 Der Auftragnehmer muss über geeignete Räumlichkeiten und Ausrüstung, Sachkenntnis und Erfahrung sowie über kompetentes Personal verfügen, um die ihm von Auftraggeber übertragenen Arbeiten zufrieden stellend ausführen zu können. Auftragsherstellung kann nur von einem Hersteller übernommen werden, der eine Herstellungserlaubnis besitzt.
- 7.7 Der Auftragnehmer sollte sicherstellen, dass alle an ihn gelieferten Produkte und Materialien für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sind.
- 7.8 Der Auftragnehmer sollte ohne vorherige Bewertung und Genehmigung der Vereinbarungen durch den Auftraggeber keine ihm vertraglich übertragene Arbeit an eine dritte Partei weitergeben. Vereinbarungen zwischen Auftragnehmer und einer dritten Partei sollten sicherstellen, dass die Informationen über Herstellung und Prüfung in gleicher Weise zur Verfügung stehen wie zwischen dem ursprünglichen Auftraggeber und dem Auftragnehmer.
- 7.9 Der Auftragnehmer sollte alles unterlassen, was die Qualität des für den Auftraggeber hergestellten und/oder geprüften Produkts ungünstig beeinflussen könnte.

Der Vertrag

- 7.10 Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer sollte ein Vertrag geschlossen werden, der ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten hinsichtlich Herstellung und Qualitätskontrolle des Produkts festlegt. Technische Aspekte des Vertrags sollten von kompetenten Personen abgefasst werden, die über geeignete Kenntnisse in pharmazeutischer Technologie, Analytik und der Guten Herstellungspraxis verfügen. Alle Vereinbarungen über Herstellung und Prüfung müssen mit der Zulassung übereinstimmen und von beiden Parteien anerkannt sein.
- 7.11 In dem Vertrag sollte festgelegt werden, auf welche Weise die Sachkundige Person, die die Chargen zum Verkauf freigibt, sicherstellt, dass jede Charge in Übereinstimmung mit den im Rahmen der Zulassung spezifizierten Anforderungen hergestellt und geprüft wurde.
- 7.12 Der Vertrag sollte klar beschreiben, wer für den Materialeinkauf, für die Prüfung und Freigabe von Materialien, für die Durchführung der Produktion und Qualitätskontrollen, einschließlich Inprozesskontrollen, verantwortlich ist und in wessen Verantwortungsbereich Probenahme und Prüfung fallen. Im Falle der Prüfung im Lohnauftrag sollte aus dem Vertrag hervorgehen, ob der Auftragnehmer in den Räumlichkeiten des Herstellers Proben nehmen soll.
- 7.13 Herstellungs-, Prüf- und Vertriebsprotokolle sowie Referenzproben sollten vom Auftraggeber aufbewahrt werden oder ihm zur Verfügung stehen. Alle für die Qualitätsbewertung eines Produkts relevanten Aufzeichnungen müssen im Falle einer Beanstandung oder eines vermuteten Mangels zugänglich und in den Verfahrensbeschreibungen des Auftraggebers betreffend Produktmängel/Rückrufe aufgeführt sein.
- 7.14 Der Vertrag sollte dem Auftraggeber gestatten, die Einrichtungen des Auftragnehmers zu besichtigen.
- 7.15 Im Falle der Prüfung im Lohnauftrag sollte sich der Auftragnehmer darüber im Klaren sein, dass er der Inspektion durch die zuständigen Behörden unterworfen ist.

Kapitel 8 Beanstandungen und Produktrückruf

Grundsätze

Alle Beanstandungen und andere Informationen über möglicherweise fehlerhafte Produkte müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren sorgfältig überprüft werden. Um für alle Eventualitäten vorbereitet zu sein und in Übereinstimmung mit Artikel 117 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 84 der Richtlinie 2001/82/EG sollten systematische Vorkehrungen getroffen werden, damit erforderlichenfalls Produkte mit erwiesenen oder vermuteten Mängeln schnell und wirkungsvoll vom Markt zurückgerufen werden.

Beanstandungen

- 8.1 Es sollte eine verantwortliche Person benannt werden, die die Beanstandungen bearbeitet und die einzuleitenden Maßnahmen bestimmt. Sie sollte über ausreichendes Hilfspersonal verfügen. Wenn diese Person nicht mit der Sachkundigen Person identisch ist, sollte die letztere auf jede Beanstandung, Überprüfung und jeden Rückruf aufmerksam gemacht werden.
- 8.2 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen, die die im Falle einer Beanstandung wegen eines möglichen Produktmangels zu treffenden Maßnahmen beinhalten, einschließlich der Notwendigkeit, einen Rückruf in Betracht zu ziehen.
- 8.3 Jede Beanstandung wegen eines Produktmangels sollte mit allen Originalinformationen aufgezeichnet und gründlich untersucht werden. Die für die Qualitätskontrolle verantwortliche Person sollte in der Regel an der Untersuchung solcher Probleme beteiligt sein.
- 8.4 Wenn ein Produktmangel in einer Charge entdeckt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Kontrolle anderer Chargen erwogen werden, um festzustellen, ob diese ebenfalls betroffen sind. Es sollten insbesondere die Chargen überprüft werden, die Material aus der fehlerhaften Charge enthalten können.
- 8.5 Alle aufgrund einer Beanstandung getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen sollten aufgezeichnet werden. In den entsprechenden Chargenprotokollen sollte auf diese Aufzeichnungen verwiesen werden.

- 8.6 Die Aufzeichnungen über Beanstandungen sollten regelmäßig daraufhin überprüft werden, ob sie Hinweise auf spezifische oder sich wiederholende Probleme enthalten, die besondere Aufmerksamkeit und möglicherweise den Rückruf eines Produkts vom Markt erfordern.
- 8.7 Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf gerichtet werden, ob eine Beanstandung durch eine Fälschung verursacht wurde.
- 8.8 Die zuständigen Behörden sollten benachrichtigt werden, wenn ein Hersteller eine Maßnahme aufgrund möglicherweise fehlerhafter Herstellung, Produktersetzung, Nachweisen einer Fälschung oder anderer ernsthafter Qualitätsprobleme in Erwägung zieht.

Rückrufe

- 8.9 Es sollte eine Person benannt werden, die für die Durchführung und Koordination von Rückrufen verantwortlich ist. Sie sollte ausreichendes Hilfspersonal zur Verfügung haben, um alle Aspekte der Rückrufe mit der nötigen Dringlichkeit behandeln zu können. Diese verantwortliche Person sollte normalerweise unabhängig von Vertrieb und Marketing sein. Wenn diese Person nicht mit der Sachkundigen Person identisch ist, sollte die letztere auf jeden Rückruf aufmerksam gemacht werden.
- 8.10 Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und, wenn nötig, aktualisierte Vorschriften zur Verfügung stehen, um für die Organisation eines eventuellen Rückrufs vorbereitet zu sein.
- 8.11 Die Maßnahmen für einen Rückruf sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können.
- 8.12 Die zuständigen Behörden aller Länder, in die die Produkte möglicherweise geliefert wurden, sollten unverzüglich benachrichtigt werden, wenn beabsichtigt wird, Produkte wegen eines erwiesenen oder vermuteten Mangels zurückzurufen.
- 8.13 Die Vertriebsprotokolle sollten der (den) für Rückrufe verantwortlichen Person(en) ohne weiteres zur Verfügung stehen und ausreichende Informationen über Großhändler und direkt belieferte Kunden (einschließlich Adressen, Telefon- und / oder Faxnummern

während und außerhalb der Arbeitszeit sowie der gelieferten Chargen und Mengen) enthalten, auch für exportierte Produkte und Ärztemuster.

- 8.14 Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, solange eine Entscheidung über ihr Schicksal aussteht.
- 8.15 Der Ablauf der Rückrufaktion sollte aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht sollte erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Produktmengen enthält.
- 8.16 Die Wirksamkeit der Rückrufverfahren sollte regelmäßig bewertet werden.

Kapitel 9 Selbstinspektion

Grundsätze

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

- 9.1 Personalbezogene Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb von Arzneimitteln, Vorkehrungen zur Behandlung von Beanstandungen und Abwicklung von Rückrufen sowie die Durchführung von Selbstinspektionen sollten in regelmäßigen Abständen nach einem im voraus festgelegten Programm überprüft werden, um ihre Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Qualitätssicherung festzustellen.
- 9.2 Selbstinspektionen sollten unabhängig und ausführlich von einem oder mehreren beauftragten Experten des Unternehmens durchgeführt werden. Unabhängige Audits durch externe Sachverständige können ebenfalls nützlich sein.
- 9.3 Jede Selbstinspektion sollte protokolliert werden. Die Protokolle sollten alle während der Inspektion gemachten Beobachtungen und, soweit zutreffend, Vorschläge für Korrekturmaßnahmen enthalten. Über die anschließend ergriffenen Maßnahmen sollten ebenfalls Aufzeichnungen geführt werden.

Glossar

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

ARZNEIMITTEL

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

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

AUSGANGSSTOFF

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

BILANZIERUNG

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

BULKWARE

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

CHARGE

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

Anmerkung:

Für bestimmte Herstellungsstufen kann es notwendig sein, eine Charge in eine bestimmte Anzahl von Teilchargen aufzuteilen, die später zu einer homogenen endgültigen Charge vereinigt werden. Bei kontinuierlichem Betrieb muss die Charge einer definierten Fraktion der Produktion entsprechen, die durch ihre angestrebte Homogenität charakterisiert ist.

In Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2003/63/EG⁹, wird eine Charge für die Kontrolle des Fertigprodukts folgendermaßen definiert: "Für die Kontrolle des Fertigarzneimittels bedeutet Charge eines Arzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer pharmazeutischen Darreichungsform, die aus der gleichen Ursprungsmasse von Material stammen und der gleichen Abfolge von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsabläufen unterzogen wurden, bzw. im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses die Gesamtheit aller Einheiten, die in einem bestimmten Zeitraum hergestellt werden."

CHARGENBEZEICHNUNG (CHARGENUMMER)

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

COMPUTERGESTÜTZTES SYSTEM

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

FERTIGPRODUKT

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

HERSTELLER

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

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

HERSTELLUNG

Alle Arbeitsgänge wie Beschaffung von Material und Produkten, Produktion, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Vertrieb von Arzneimitteln und die dazugehörigen Kontrollen.

INPROZESSKONTROLLE

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

KALIBRIERUNG

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

KREUZKONTAMINATION

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

PRODUKTION

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

PROTOKOLL

siehe Kapitel 4.

QUALIFIZIERUNG

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

QUALITÄTSKONTROLLE

siehe Kapitel 1.

QUARANTÄNE

Der Status von Ausgangsstoffen oder Verpackungsmaterial, von Zwischen-, Bulk- oder Fertigprodukten, die getrennt gelagert oder durch andere geeignete Maßnahmen von der

Verwendung oder Abgabe ausgeschlossen werden, solange die Entscheidung über ihre Freigabe oder Zurückweisung aussteht.

REINER BEREICH

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

Anmerkung:

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

RÜCKGABE

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

SPEZIFIKATION

siehe Kapitel 4.

STERILITÄT

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

SYSTEM

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

WIEDERAUFBEREITUNG (REPROCESSING)

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

VALIDIERUNG

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

VERFAHREN

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

VERPACKUNG

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

Anmerkung:

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

VERPACKUNGSMATERIAL

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

WIEDERVERWERTUNG

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

ZWISCHENPRODUKT

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