

<b>Formular 071201_F01_03</b>	<b>Überwachung von Arzneimittelherstellern – optionale Berichtsvorlage</b>	
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Schlüsselwörter</b>	Inspektion, GMP-Inspektionen, Format, Inspektionsbericht, Arzneimittelhersteller
<b>zugrunde liegendes QS- Dokument</b>	AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“
<b>Querverweise</b>	AiM 071201 - Vorwort

<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Rainer Gnibl (EFG 02)	24.03.2021
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	30.03.2021
<b>CoCP-Vorgabe</b>	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
<b>Pflichtformular</b>	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
<b>im QS-System gültig ab</b>		30.03.2021
<b>in Kraft gesetzt</b>		

Behördenname  
Anschrift  
Telefon/Fax/E-Mail  
Aktenzeichen

## **GMP-Inspektionsbericht**

### **NAME(N) UND DARREICHUNGSFORM(EN) DES (DER) PRODUKTE(S):**

*(sofern produktbezogene Inspektion)*

### **FIRMENNAME DES INSPIZIERTEN BETRIEBES:**

### **IDENTIFIKATIONSNUMMER (DUNS NR./GPS KOORDINATEN):**

### **GGF. BETRIEBSSTÄTTE DES ERLAUBNISINHABERS**

### **ADRESSE DES ERLAUBNISINHABERS**

### **KONTAKTPERSON/EN:**

### **TELEFON:**

### **FAX:**

### **E-MAIL:**

### **BETRIEBLICHE AKTIVITÄTEN:**

	Humanarznei- mittel	Prüfpräparate	Tierarzneimit- tel
Herstellung von Fertigarzneimitteln			
sterile Produkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nicht sterile Produkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
biologische Produkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sterilisation von Hilfsstoffen, Wirkstoffen oder Arzneimitteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primärverpacken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sekundärverpacken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualitätskontrolluntersuchungen (Labor)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einfuhr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kontrolle und Freigabe von Chargen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lagerung und Vertrieb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herstellung von Wirkstoffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **INSPEKTIONSDATUM:**

**INSPEKTORINNEN/INSPEKTOREN UND SACHVERSTÄNDIGE:**

**Name der Teamleitung:**

**Namen weiterer Inspektorinnen/Inspektoren (Behörde):**

**Namen von Sachverständigen/Expertinnen/Experten:**

**Bezeichnung der zuständigen Behörde:**

**BEZUGSNUMMER:**

*(Zulassungsnummer oder Nr. der Herstellungserlaubnis oder Aktenzeichen)*

**1 Einführung**

**1.1 Kurzbeschreibung des Unternehmens**

**1.2 Bemerkung, ob Site Master File (SMF) vorliegt (Angabe des Datums)**

**1.3 Inspektionen in Nicht-EU/EWR-Ländern:**

*(Angabe, ob zuständige Behörde des Landes, in dem die Inspektion stattfand, von der Inspektion unterrichtet war und an der Inspektion teilnahm)*

**1.4 Datum der vorhergehenden Inspektion**

**1.5 Namen der dabei beteiligten Inspektorinnen/Inspektoren und Sachverständigen**

**1.6 Wesentliche Änderungen seit der letzten Inspektion**

**2 Kurzer Bericht über die durchgeführte Inspektion**

**2.1 Art der Inspektion**

**2.2 Inspizierte Bereiche *(Aufzählung)***

**2.3 Nicht inspizierte Bereiche**

*(Bereiche bzw. Aktivitäten, die nicht Gegenstand dieser Inspektion sind)*

**2.4 Während der Inspektion angetroffenes Personal in verantwortlicher Stellung**

*(Namen, Funktion/ggf. Zusammenstellung als Anlage)*

**3 Feststellungen und Beobachtungen des Inspektionsteams**

*Wirkstofftypen*

*(nur bei Inspektionen gemäß Teil II des EU GMP-Leitfadens)*

- chemisch synthetisierte Wirkstoffe
- Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft
- Wirkstoffe menschlicher Herkunft
- Wirkstoffe tierischer Herkunft
- Wirkstoffe mikrobieller Herkunft
- Wirkstoffe auf gentechnischem Wege hergestellt
- Sonstige: \_\_\_\_\_

Überblick über die Feststellungen und Mängel der letzten Inspektion und die dazu erfolgten Korrekturmaßnahmen des Betriebes:

**Achtung: Die folgende Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit!**

### 3.1 Qualitätsmanagement

ICH Q10 „Pharmaceutical Quality System“ (PQS) referenziert in EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1

#### 3.1.1 Grundsätzliches zum Qualitätsmanagement mittels PQS

- Klares PQS-Design, -Aufbau und -Organisation
- Quality Manual zur Beschreibung des PQS
- Aktive Führung und Beteiligung der Geschäftsleitung am PQS
- Verantwortlichkeiten Management definiert
- Nachweis der PQS-Funktionsfähigkeit betriebsstättenspezifisch
- Ausreichende Ressourcen für sämtliche PQS-Bereiche
- Ausreichende Kompetenz (Qualifikation) für sämtliche PQS-Bereiche
- PQS-Basis: GMP, Qualitätsrisikomanagement (QRM), Wissensmanagement
- Monitoring-/Kontrollsysteme, um State of Control für Prozess und Produktqualität zu sichern
- Kontinuierliche Verbesserung (continuous improvement)

#### 3.1.2 Verantwortlichkeiten Geschäftsführung

- Sicherstellung PQS-Wirksamkeit
- Erreichen Qualitätsziele
- Ausreichende PQS-Ressourcen

#### 3.1.3 Management Review

- Periodische Überprüfung des PQS-Systems durch Management
- Geschäftsführung eingebunden
- Review-Inhalte (gem. ICH Q10):
  - Complaint-, Deviation-, CAPA-, Change-Management
  - Ausgelagerte Aktivitäten
  - Selbstinspektion
  - Audits
  - Behördeninspektionen
- Effektive Kommunikation der Review-Ergebnisse:
  - ggf. Eskalation an Senior Management
- ggf. Maßnahmen zur PQS-Verbesserung definieren z. B.:
  - Ressourcenanpassung
  - Personalschulung

#### 3.1.4 Lebenszyklus-Modell angewendet auf

- PQS
- GMP
- Wissensmanagement von Produkt- und Prozesskenntnissen
- Produkte (ggf. bereits ab Entwicklungsphase; optional)
- Prozesse
- Räume, Ausrüstung und Versorgungssysteme

### 3.1.5 GMP - Grundlegende Anforderungen

- **Herstellung:**
  - Definition, systematische Überprüfung und Eignung von Herstellungsprozessen
  - Prozessvalidierung
  - geeignete Ausstattung bzgl.:
    - Personal
    - Räume
    - Ausrüstung und Versorgungssysteme
    - Materialien, Behältnisse, Etiketten
    - genehmigter Anweisungen/SOPs
    - Lagerung und Transport
- **Personalschulung:**
  - Herstellung gem. Anweisungen/SOPs
  - Protokolle belegen SOP-gerechte Herstellung
  - Abweichungen dokumentiert; Ursachenanalyse; Corrective and Preventive Actions (CAPAs)
  - vollständige Chargenrückverfolgbarkeit mittels Herstellungs-/Vertriebsprotokollen
  - GDP-Compliance
  - Untersuchung von qualitativen Beanstandungen (Quality Defects); CAPAs
  - Rückrufsystem
- **Qualitätskontrolle:**
  - Probenahme, Prüfung und Protokolle (einschließlich Ergebnis bzgl. Spezifikation) von:
    - Ausgangsstoffen
    - Packmitteln
    - Zwischenprodukten
    - Bulkware
    - Fertigprodukten
    - Umgebungsmonitoring
  - geeignete Einrichtungen
  - Personalschulung
  - genehmigte Methoden/SOPs
  - Methodvalidierung
  - Protokolle belegen SOP-gerechte Probenahme und Prüfung
  - Abweichungen dokumentiert und untersucht
  - Fertigprodukt entspricht Spezifikation (Zulassungs-Compliance bzw. Investigational Medicinal Products Dossier (IMPD)-Compliance)
  - Protokolle über Produktbewertung bzgl.:
    - relevanter Herstellungsdocumentation
    - Bewertung von Abweichungen
  - keine Chargenfreigabe vor Annex 16 konformer QP-Zertifizierung
  - Annex 19 konforme Bildung von Rückstellmustern in Endverpackung

### 3.1.6 PQS-Elemente

- Lieferantenmanagement (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 5)

- Management von ausgelagerten Aktivitäten (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 7)
- Supply Chain Management (genehmigte Lieferkette)
- Deviation Management (Abweichungsmanagement)
- Corrective and Preventive Action System (CAPA-System)
- Änderungsmanagement (Change Management)
- Qualification Management (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 15)
- Validation Management (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 15)
- Regulatory Compliance Management
- Batch-Certification Management (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 16)
- Produktqualitätsüberprüfung (Product Quality Review)
- Complaint Management (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 8)
- Recall Management (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 8)
- Self-Inspection/Quality-Audit Management (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 9)

### 3.1.7 *Deviation Control*

- SOP Deviation Control
- Definition Deviation (meist ungeplant; zeitlich begrenzt)
- Anwendungsbereich definiert
- Basis: Quality Risk Management (QRM)
- Ablaufprozedere definiert:
  - initiale Erfassung im Abweichungsregister
  - ggf. Sofortmaßnahmen (einschließlich Dokumentation)
  - Weiterleitung an verantwortliche Person
  - Datensammlung und Dokumentation
  - Ursachenermittlung (Root Cause Analysis)
  - risikobasierte Bewertung
  - Klassifizierung bzgl. Produktqualität/Patientensicherheit
  - weitere Abarbeitung über CAPA-System (Abschnitt 3.9)
- Dokumentation mittels Formatvorlage
- ggf. wahrscheinlichste Ursache annehmen
- Personalfehler nur unter Ausschluss von Verfahrens-/Systemfehlern begründen
- Berücksichtigung bei Chargenzertifizierung
- Fristsetzung bzgl. Abschluss
- Verantwortlichkeit sichergestellt
- funktionierende Schnittstelle zu angrenzenden PQS-Elementen (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 Nr. 1.7)

### 3.1.8 *Corrective and Preventive Action (CAPA)*

- SOP CAPA
- Anwendungsbereich definiert
- Basis: QRM
- Ablaufprozedere:
  - risikobasierte Definition CAPA-Plan (Korrektur- und Präventivmaßnahmen)
  - Genehmigung CAPA-Plan
  - Implementierung CAPAs

- Information der betroffenen Kreise
- CAPA-Effektivität überwacht
- QRM-basierter CAPA-Review
- Dokumentation mittels Formatvorlage
- Fristsetzung bzgl. Abschluss
- Verantwortlichkeit sichergestellt
- funktionierende Schnittstelle zu angrenzenden PQS-Elementen (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 Nr. 1.7)

### 3.1.9 *Change Control*

- SOP Change Control
- Definition Änderungen (geplant, dauerhaft)
- Anwendungsbereich definiert
- Basis: QRM
- Ablaufprozedere definiert:
  - initiale Erfassung im Änderungsregister
  - Weiterleitung an verantwortliche Person
  - risikobasierte Bewertung
  - Klassifizierung bzgl. Produktqualität/Patientensicherheit
  - Maßnahmenplan zur Implementierung der Änderung
  - Genehmigung Maßnahmenplan
  - Implementierung Maßnahmen
  - Information der betroffenen Kreise
  - Effektivität der Maßnahmen überwacht
  - QRM-basierter Change-Review
- Dokumentation mittels Formatvorlage
- Fristsetzung bzgl. Abschluss
- Verantwortlichkeit sichergestellt
- funktionierende Schnittstellen zu angrenzenden PQS-Elementen (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 Nr. 1.7)

### 3.1.10 *Batch-Certification Management*

- SOP Chargenzertifizierung und Freigabe zum Inverkehrbringen
- SOP von QP autorisiert
- Zertifizierungsvoraussetzungen gem. Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) erfüllt
- Persönliche QP-Verantwortlichkeiten gem. Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Nr. 1.6 (Zertifizierungsvoraussetzungen):
  - Zertifizierung unter MIA
  - Zusätzliche nationale Anforderungen erfüllt
  - Dokumentation in Register
- Delegierbare QP-Verantwortlichkeiten gem. Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Nr. 1.7.1 - 1.7.21 (Zertifizierungsvoraussetzungen):
  - Verantwortlichkeit abgegrenzt
  - angemessenes Training bzgl. delegierter Tätigkeit
  - Rückmeldung bei negativen Ereignissen z. B.:
    - kritische Mängel Audits
    - kritische Mängel Selbstinspektion



- kritische Deviations
- Out Of Specification (OOS)
- Complaints, Rückrufe
- Zuverlässigkeit Delegation fortlaufend von QP sichergestellt (QP-Review)
- erforderliche Dokumente für Überprüfung der Zertifizierungsvoraussetzungen definiert
- erforderliche Dokumente für QP-Zertifizierung definiert
- Eintrag Zertifizierungsregister
- Zertifizierung Voraussetzung für Freigabe zum Inverkehrbringen
- Verantwortlichkeit für Freigabe zum Inverkehrbringen abgegrenzt
- Statuswechsel Charge definiert

### 3.1.11 *Product Quality Review (PQR), Produktqualitätsüberprüfung*

- SOP PQR
- Anwendungsbereich: sämtliche FAM (gem. EU-GMP Leitfaden Teil I) einschließlich Exportprodukte
- Gruppierung nach Produkttypen (z. B. Darreichungsform) wissenschaftlich begründet
- regelmäßig periodische Durchführung (i. d. R. jährlich)
- Verantwortlichkeit zwischen PU und Lohnhersteller vertraglich abgegrenzt
- Fachliche PQR-Inhalte:
  - Ausgangsstoffe, Packmittel
  - kritische IPC, Ergebnisse Fertigproduktprüfungen
  - OOS Chargen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungen
  - signifikante Abweichungen und Non-Conformances einschließlich diesbezüglicher Untersuchungen und CAPA-Effektivität
  - Änderungen bzgl. Herstellungsprozesse/QK-Methoden
  - eingereichte/abgelehnte/genehmigte Änderungen der Zulassung (einschließlich Exportprodukte)
  - Ergebnisse Stabilitätsprogramm und ggf. negativer Trends
  - qualitätsbezogene Rückgaben/Beanstandungen/Rückrufe und diesbezügliche aktuelle Untersuchungen
  - Angemessenheit von Korrekturmaßnahmen an Herstellungsprozessen/Ausrüstung
  - Post-marketing Verpflichtungen neu zugelassener Arzneimittel oder nach Zulassungsänderung
  - Qualifizierungsstatus Räume/Ausrüstung/Mediensysteme
  - Aktualität Verantwortungsabgrenzungsverträge gem. EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 7
- Ergebnisbewertung durch Hersteller/PU bzgl.:
  - Prozessvalidität
  - Eignung der Ausgangsstoff-/Fertigproduktspezifikation
  - Trends
- erforderliche Maßnahmen (CAPAs, Neuvalidierungen) definiert
- Verfahren zum fortlaufenden Management und Review der Maßnahmen auf Leitungsebene
- Selbstinspektion überprüft
- Effektivität der Maßnahmen

- funktionierende Schnittstellen zu angrenzenden PQS-Elementen (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 Nr. 1.7)
- ggf. Schnittstelle mit Ongoing Process Verification (OPV) gem. Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) berücksichtigen

### 3.1.12 Qualitätsrisikomanagement

- SOP QRM
- Basis: wissenschaftliche Erkenntnisse und Prozess Erfahrung
- Verfahren:
  - Risikobeurteilung:
    - Risikoidentifizierung
    - Risikoanalyse
    - Risikobewertung
  - Risikosteuerung:
    - Risikoreduktion (Maßnahmen)
    - ggf. Risikoakzeptanz aufgrund Maßnahmen
  - Risikokommunikation:
    - intern
    - ggf. auch extern (Kunde, Behörde)
  - Risikoüberwachung:
    - wissenschaftliche, klare und harte Entscheidungskriterien zur Risikobeurteilung
- mögliche Methoden zur Risikobeurteilung gem. ICH Q9:
  - Fehlzustandsart- und Auswirkungsanalyse (Failure Mode Effects Analysis, FMEA)
  - Ausfallbedeutungsanalyse (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, FMECA)
  - Fehlerbaumanalyse (Fault Tree Analysis, FTA)
  - Gefahrenanalyse und kritische Steuerungspunkte (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP)
  - Gefährdungs- und Betriebbarkeitsuntersuchung (Hazard and Operability Study, HAZOP)
  - vorläufige Gefahrenanalyse (Process Hazard Analysis, PHA)
  - Risikoeinstufung und Filterung
  - grundlegende/sonstige Methoden
- Verantwortlichkeit: häufig interdisziplinäres Team
- funktionierende Schnittstellen zu angrenzenden PQS-Elementen (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 Nr. 1.7)

## 3.2 Personal

### 3.2.1 Organigramm

- gem. AMG-/AMWHV-Anforderungen

### 3.2.2 Verantwortliches Personal (einschließlich Stellvertretung)

- Sachkundige Person
- Leiter Herstellung
- Leiter Qualitätskontrolle

- Stufenplanbeauftragter
- Informationsbeauftragter

### 3.2.3 *Stellenbeschreibungen*

- vorhandene Stellenbeschreibungen
- Pflichten
- Stellvertreterregelung
- Vorgesetzte
- Weisungsbefugnis
- Unterschrift
- Delegation der Pflichten

### 3.2.4 *Gesundheitsüberwachung*

- SOP
- Untersuchungsarten
- Untersuchungsumfang
- Selbsterklärung
- Ausschlusskriterien
- Meldeverfahren
- Rückmeldesystem
- Kriterien Wiederaufnahme
- Dokumentation

### 3.2.5 *Personalhygiene*

- Hygieneplan
- hygienisches Verhalten
- Händewaschen/-desinfektion
- Kleidungskonzept
- Produktkontakt
- Personalmonitoring
- Besucher

### 3.2.6 *Schulungen*

- SOP
- Schulungsarten
- Ermittlung Schulungsbedarf
- aktuelles Schulungsprogramm
- Themen
- Personenkreise
- Nachschulungen
- Qualifikation-Trainer
- periodische Bewertung, Erfolgskontrolle
- Soll-/Ist-Abgleich
- Dokumentation

### **3.3 Räumlichkeiten und Ausrüstung**

#### **Allgemeine Anforderungen**

##### **3.3.1 *Layout/Design/Bauausführung***

- **Übersichtsplan:**
  - Raumbezeichnung, Raumfunktion
  - Zonenkonzept
- **Allgemeiner Zustand:**
  - Alter
  - Defekte, Gebrauchsspuren (Bohrlöcher, Stoßkanten)
  - Reinigungszustand und Reinigungsmöglichkeit
  - Abfallsammlung und -entsorgung
- **Raum-/Anlagenqualifizierung** (siehe Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) und AiM 071211)

##### **3.3.2 *Zutrittskonzept***

- Zutrittsschutz Betriebsgelände und Gebäude gegen Unbefugte
- Zutritts- und Durchgangsbeschränkungen für bereichsfremdes Personal
- Schulung von externem Personal (z. B. Reinigungspersonal, Techniker) vor Betreten von GMP-Bereichen

##### **3.3.3 *Kalibrierung***

- prospektiver Plan
- Gesamtmessstellenplan
- definierte Frequenz:
  - Herstellerangaben oder QRM-basiert
  - max. Abweichungstoleranz von definierter Frequenz
- definierter Prozess (Kalibrierungs-SOP/-anweisung):
  - Kalibriermethode
  - Genauigkeit
  - Referenznormal/-gerät
  - Akzeptanzkriterium
  - Verantwortlichkeit
- **Organisation und Durchführung:**
  - Erst-Kalibrierung in IQ/OQ
  - Re-Kalibrierung im Routinebetrieb oder in produktionsfreien Zeiten
  - Kennzeichnung Messstelle/Ausrüstung
  - Freigabe nach Durchführung (einschließlich Verantwortlichkeit)
- **Dokumentation Durchführung** (z. B. Protokoll, Logbuch):
  - Ergebnisbewertung bzgl. Akzeptanzkriterium
  - Rückführbarkeit Referenznormal (Zertifikat)
- **Fristenüberwachung** (einschließlich extern vergebener Wartungen)

##### **3.3.4 *Instandhaltung (Wartung und Reparaturen)***

- **Instandhaltungsprogramm:**
  - prospektiver Plan
  - definierte Frequenz:

- Herstellerangaben oder QRM-basiert
- max. Abweichungstoleranz von definierter Frequenz
  - definierter Umfang (z. B. Wartungs-SOP/-anweisung)
- Organisation und Durchführung:
  - im Routinebetrieb oder in produktionsfreien Zeiten
- Kontaminationsrisiken
- Freigabe nach Durchführung (einschließlich Verantwortlichkeit):
  - Dokumentation Durchführung (z. B. Protokoll, Logbuch)
  - Fristenüberwachung (einschließlich extern vergebener Wartungen)

### 3.3.5 *Logbücher*

- Dokumentation Produkt
- Dokumentation Reinigung
- Dokumentation Kalibrierung
- Dokumentation Instandhaltung

### 3.3.6 *Betriebshygiene*

- Reinigungszustand:
  - allgemeine Sauberkeit
  - Staubansammlungen/Produktablagerungen an schwer zugänglichen Stellen (Rohrleitungen, Luftfilter, auf Schränken etc.)
- Hygieneplan
  - Reinigungsanweisung:
    - eindeutige Vorgaben, was und wie zu reinigen/desinfizieren ist
    - Reinigungsintervalle
    - Reinigungs- und Desinfektionsmittel, Wechsel
  - Dokumentation der Reinigung
  - Überprüfung des Reinigungserfolgs
- Reinigungs- und Desinfektionsmittel:
  - Aufbewahrung, Kennzeichnung, Herstellung, Haltbarkeit
- Externes Reinigungspersonal:
  - Schulung
  - Personalwechsel
  - Vertrag (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 7)

### 3.3.7 *Reinigungs-/Desinfektions-/Sterilisationsausrüstung*

- detaillierte Anweisung
- geeignete Reinigungsausrüstung:
  - keine Kontamination durch Reinigungsutensilien
- Definition Clean- und Dirty-Hold-Time:
  - mikrobiologische Standzeitvalidierung
- Reinigung/Desinfektion/Sterilisation von Hilfsmitteln (z. B. Behältnissen, Paletten, Schläuche, Werkzeug)
- ggf. Überprüfung durch zweite Person
- Dokumentation (z. B. Protokoll, Logbuch)
- Validierung CIP-/SIP-Systeme
- Reinigungsvalidierung siehe Annex 15 (EU-GMP Leitfaden)

- Statuskennzeichnung

### 3.3.8 *Schädlingskontrolle*

- Insekten, Nagetiere
- Schutzmaßnahmen gegen das Eindringen
- Monitoring: Fallenstellplan, Kontrollintervall, Auswertung
- Köder- und Fallenarten
- Maßnahmen bei Befall
- externer Dienstleister:
  - Vertrag
  - abschließende Bewertung der Ergebnisse durch Auftraggeber

## **Produktionsbereiche**

### 3.3.9 *Zonenkonzept*

- logische Raumanordnung
- Material- und Personalfluss (Vermeidung kreuzender Wege)
- Druckverhältnisse (wenn gefordert)
- Klassifizierung (Reinraumklassifizierung (RRK) gem. EU GMP)
- Spezifikationen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, wenn gefordert: Partikel, Mikrobiologie)

### 3.3.10 *Umkleideräume, Personal- und Materialschleusen*

- ausreichende Größe
- klare Zonentrennung
- Interlocksperrung bei Schleusentüren
- Aufbewahrungsmöglichkeiten für (GMP-)Kleidung und Schuhe
- Handwasch- und Desinfektionsmöglichkeiten
- Duschräume
- Toiletten haben keinen direkten Zugang zu Produktionsräumen
- Reinigungsverfahren für Material beim Einschleusen

### 3.3.11 *Herstellungsräume*

- baulicher Zustand:
  - Beschaffenheit der Oberflächen und Übergänge
  - Türen, Fenster
  - Beleuchtung
  - Kennzeichnung von Leitungen/Rohren
  - Abflüsse mit Rückstauklappen
  - Lufteinlässe und -auslässe
- Medienversorgung (Strom/Wasser/Druckluft/Gase)
- eindeutige Kennzeichnung (Reinigungsstatus, Produkt):
  - max. Standzeit nach Reinigung
- Trennung verschiedener Herstellungsbereiche:
  - Einwaage
  - Formulierung
  - Primärverpackung

- Sekundärverpackung
- ausreichend große Arbeits- und Lagerflächen zur Vermeidung von Kreuzkontamination und Verwechslungen:
  - Bereitstellungszone
  - Zwischenlager (Produkt, Ausrüstung, Waschzentrale)
  - Verpackungsbereiche (Handverpackung)
- Wägebereiche:
  - separater Wägeraum für Ausgangsstoffe
  - Belüftung, Staubabsaugung
  - Reinigung
  - Wägeverfahren minimiert Kreuzkontaminations- und Verwechslungsrisiken (SOP, Logbücher)

### 3.3.12 Nebenbereiche

- IPC-Räume
- Spül- und Waschräume:
  - Trennung von zu reinigenden, zu trocknenden und gereinigten Ausrüstungsgegenständen
- Lagerräume für Formateile, Verbrauchsmaterialien und Kleinteile
- Werkstätten (getrennt von Produktionsbereichen)
- Aufenthaltsräume (getrennt von Produktionsbereichen)

### 3.3.13 Raumluftechnische Anlagen

- Konzeption:
  - Außenluft-/Mischluft-/Umluftanlagen (bei hochwirksamen Produkten getrenntes Lüftungssystem)
  - Zu- und Abluftfilter, Wärmetauscher, Ventilatoren, Dampfbefeuchter, Regelklappen, Kühler
  - Steuerung der Anlage
  - Luftführung (in/aus/zwischen den Räumen; Position Zu- und Abluftschächte)
- spezifizierte Leistungsparameter:
  - Temperatur, Luftfeuchtigkeit
  - Partikel, Mikrobiologie
  - Druckkonzept (10-15 Pa zu folgender RRR, Bezugspunkt)
  - Luftströmung (laminar, turbulent)
  - Luftwechselrate (Anzahl/h)
  - Erholungszeiten/Clean-up Phasen
- Filter:
  - Position und Typen (Grob- und Feinstaubfilter, HEPA- und ULPA-Filter)
  - Filterkontrolle:
    - Häufigkeit/Intervall, Prüfmethode
    - Druckdifferenz
    - Luftmenge, Luftgeschwindigkeit
    - Filterlecktest, Filterintegritätstest:
      - HEPA-Filter (Scanverfahren, Ölfadentest, Partikeltest mit Prüfaerosol)
      - ULPA-Filter (Scanverfahren)

- **Wartung und Kalibrierung** (s. o.)
- **Qualifizierung** (siehe Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) und AiM 071211):
  - Aufbau (Qualifizierungsplan, Qualifizierungsbericht, Requalifizierung)
  - DQ/IQ: Systembeschreibung und Spezifikationen, technische Dokumentation/Montage/Anbindung an Betriebsmedien, Filterzertifikate, Vollständigkeitsprüfung, Kalibrierliste mit Akzeptanzkriterien
  - OQ: „at rest“ (kein Personal, keine Produktion), Funktionsprüfung einzelner Bauteile/Kontroll- bzw. Alarmsysteme, Einhaltung spezifizierter Parameter (Dichtheit, Differenzdruck, Temperatur, Feuchte, Partikel, Mikrobiologie, Filterintegritätstest, Luftwechselrate, Erholzeit, Luftverteilung), Strömungsvisualisierung für RRK-A/B/C
  - PQ: „in operation“ (mit Personal, im laufenden Betrieb), Einhaltung der Leistungsparameter (Temperatur, Feuchte, Partikel, Mikrobiologie, Differenzdruck, Luftströmung, Luftwechselrate, Erholungszeit)

#### 3.3.14 *Umgebungsmonitoring* (vgl. auch EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3 Nr. 3.10)

- **Parameter:**
  - Temperatur
  - Feuchte
  - Druckdifferenz
  - Strömungsgeschwindigkeit
  - Partikel
  - Mikrobiologie
- **Qualifizierung der Messsysteme**
- **Kalibrierung der Messinstrumente**
- **Aufzeichnung/Dokumentation und Bewertung der Messergebnisse**
- **Warn-/Aktionsgrenzen**
- **Alarmsystem:**
  - Qualifizierung des Alarmsystems
  - Alarmarten
  - Verzögerungszeiten
  - Maßnahmen bei Alarmauslösung, Informationswege, Erreichbarkeiten
  - Alarmrückstellung
  - Dokumentation und Bewertung von Alarmen
  - Berücksichtigung in der Chargendokumentation
  - Systemtests
- **Partikelmonitoring und mikrobiologisches Raummonitoring** (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kapitel 6):
  - Messstellen und Messfrequenzen
  - Durchführung der Messungen (Messvolumina, Messzeiten, Berechnungen, Rohdaten einsehen)
  - Verfahrensanweisung zur Durchführung
  - Mikrobiologie: Luft, Oberflächen
  - Verfahren bei OOS/Abweichungen

#### 3.3.15 *Dedicated Facilities*

- Immer dann obligatorisch, wenn Kreuzkontaminationsrisiko



a) mittels organisatorischer und/oder technischer Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 5 und Nr. 5.21).

b) wenn toxikologische Bewertung<sup>1</sup> kein kontrollierbares Risiko belegt (z. B. allergenes Potential bei hochsensibilisierenden Stoffen wie  $\beta$ -Laktam-Antibiotika):

- PDE kann nicht zuverlässig ermittelt werden (z. B. zu große Datenlücken) oder
- Reinigungsverfahren kann zulässige Rückstandshöchstmenge (berechnet mittels PDE) nicht erfüllen

c) wenn zulässige Rückstandshöchstmenge (berechnet mittels PDE) nicht durch validierte Analysenmethode bestimmt werden kann (z. B. unterhalb der Bestimmungsgrenze).

## Lagerbereiche

### 3.3.16 Lagerbereiche

- Warenannahme- und Versandbereich (Wetterschutz, Reinigungszone für Behältnisse)
- Ausgangsstoffe
- Lösungsmittel (Fässer, Tanks)
- Sonderbereiche für hochaktive und leichtentzündliche Materialien, Druckgase, biologische und radioaktive Materialien
- Betäubungsmittel (Tresor)
- Packmittel, bedruckte Packmittel (Zugriff, Verwechslungs- und Untermischungsgefahr)
- Bulkwaren
- Fertigwaren
- Kühllager
- Sperrlager
- Dokumentenarchiv (Zutritts- und Entnahmekonzept)

### 3.3.17 Lagerräume

- baulicher Zustand:
  - Beschaffenheit der Böden und Wände
  - Gebrauchsspuren
  - Instandhaltung
  - Feuchtigkeit
- Reinigungszustand und -konzept (siehe Abschnitt 3.4)
- keine Blocklagerung
- Trennung von Quarantäne- und freigegebenen Materialien (physisch, EDV-System bei chaotischer Lagerhaltung)
- abgesondertes Sperrlager (verschlossen, Zutrittskonzept)
- Qualifizierung der Lagerräume
- Einhaltung der Temperaturvorgaben gem. Arzneibuch:
  - Lager beheizbar, ggf. klimatisiert

---

<sup>1</sup> Toxikologische Bewertung gem. EMA "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" und diesbzgl. EMA Q&A-Papier

- Monitoringsystem (Frequenz, SOP)
- Messpunkte:
  - repräsentativ, kritische Bereiche abgedeckt
  - durch Qualifizierung belegbar
- Kalibrierung der Messinstrumente
- Maßnahmen bei Temperaturüber- und -unterschreitungen
- Dokumentation, Daten aus kritischen Monaten

#### 3.3.18 Lagerung bei bestimmten Temperaturen

- Kühlzellen, Gefrierzellen
- Einhaltung der vorgeschriebenen Temperaturbereiche
- Kühlaggregate (Wartung, Maßnahmen bei Ausfall)
- Qualifizierung der Kühlzellen
- Monitoring- und Messsystem
- Alarmsystem

#### 3.3.19 Probenzugkabine

- Belüftung
- Abzug, Staubabsaugung, LF-Einheit
- Probenzugsverfahren, Ausrüstung, Schutzkleidung
- Kontaminationsrisiken
- Reinigungsverfahren (SOP, Dokumentation)

### Qualitätskontrollbereiche (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 6)

#### Sonstige Bereiche

##### 3.3.20 Tierräume

- isoliert von anderen Bereichen
- separater Zugang
- eigene Belüftungsanlage

### 3.4 Dokumentation

*In diesem Kapitel werden Verfahren und Prozesse gelistet, die auch vom PQS oder in anderen Kapiteln oder Anhängen zum EU-GMP Leitfaden erfasst oder ergänzt werden*

#### 3.4.1 Erforderliche Dokumententypen (Definition und Beispiele siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 4 Grundsätze)

- Site Master File
- Vorschrift-Typ:
  - Spezifikationen
  - Herstellungs-, Verarbeitungs-, Verpackungs-, Prüfanweisungen
  - Verfahrensbeschreibungen (SOPs)
  - Anweisungen
  - Technical Agreements
- Bericht-Typ:
  - Protokolle
  - Analysenzertifikate

- Berichte

### 3.4.2 *Allgemeines*

- PQS-Dokumentenhierarchie definiert
- Grundsätzliches:
  - schriftliche Verfügbarkeit (z. B. Papierform, EDV, Mikrofilm)
  - Vorschrift-Typ:
    - keine handschriftlichen Dokumente
  - Berichts-Typ:
    - Wer, wann, was, wie, womit gemacht?
    - ggf. Auffälligkeiten, Abweichungen dokumentiert, bewertet und genehmigt
    - zeitnahe Dokumentation
    - handschriftliche Einträge:
      - Klarheit
      - Lesbarkeit
      - Dokumentenechtheit
    - Korrekturen:
      - Namenszeichen
      - Datum
      - Änderungsgrund
      - Originaleintrag lesbar
    - Rückverfolgbarkeit zu Rohdaten
  - Erstellung, Verwaltung und Management:
    - Master-SOP zur Erstellung, Verwaltung und Management von SOPs (einschließlich Formatvorlage)
    - verbindlicher Sprachstil
    - Genehmigung und Inkraftsetzung (Datum, Unterschrift Verantwortliche/Verantwortlicher)
    - Verteilung und Verfügbarkeit
    - Sicherung und Kontrolle Master-Version
    - Zulässigkeit/Verwaltung Kopien
    - Versionsverwaltung und Austausch
    - Archivierung einschließlich Fristen; entscheidende Rohdaten für die Zulassung: Aufbewahrung solange Zulassung gültig
    - Review und Aktualisierung
    - Dokumenten-/Versionshistorie
    - Inventarliste aller PQS-Dokumente
    - Schulung von PQS-Dokumenten
    - PQS-Dokumente sollten alle Bereiche erfassen, die für die Produktqualität und Patientensicherheit erforderlich sind
    - keine Mehrfachregelungen für einen Bereich
    - keine unregelmäßigten Bereiche

### 3.4.3 *Spezifische Vorgaben für bestimmte Dokumententypen*

- Spezifikationen:
  - Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterialien und Fertigprodukte

- Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial:
  - Bezeichnung und interner Referenzcode
  - Bezug auf Arzneibuchmonographie (sofern vorhanden)
  - zugelassene Lieferanten
  - Muster bei bedruckten Verpackungsmaterial
- Zwischenprodukte und Bulkware:
  - nur für kritische Schritte oder wenn Zwischenprodukt bezogen/vertrieben wird
- Fertigprodukte:
  - Produktname und interner Referenzcode
  - Zusammensetzung
  - Darreichungsform, Einzelheiten der Verpackung
  - Vorschriften zur Probenahme/Prüfung
  - qualitative/quantitative Anforderung und deren Grenzwerte
  - Lagerungsbedingungen evtl. Vorsichtsmaßnahmen (vor Licht geschützt etc.)
  - Haltbarkeitsdauer
- Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen:
  - Herstellungsvorschriften für alle Produkte und Chargengrößen:
    - Produktname und Referenzcode (Verweis auf entsprechende Spezifikation)
    - Darreichungsform, Stärke, Chargengröße
    - Liste aller Ausgangsstoffe mit Mengen und Referenzcodes (Verweis auf Spezifikation), auch Stoffe, die im Endprodukt nicht mehr enthalten sind (z. B. Stickstoff)
    - erwartete Endausbeute und deren Grenzwerte, evtl. Ausbeute relevanter Zwischenstufen
  - Verarbeitungsanweisungen:
    - Verarbeitungsstätte und Ausrüstung
    - Verweis auf Methoden zur Vorbereitung der Ausrüstung (Reinigung, Sterilisation etc.)
    - Arbeitsbereiche frei von anderen Materialien, Vorprodukten etc.
    - genaue Anweisungen zur Verarbeitung (was, wann, wo und wie zugeben, welche Kontrollen)
    - Inprozesskontrollen mit Grenzwerten (z. B. pH)
    - Lagerung (in welchen Behältern, Kennzeichnung, Lagerbedingungen, Standzeiten)
    - Vorsichtsmaßnahmen
  - Verpackungsanweisungen für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp:
    - Produktname, Chargenbezeichnung Bulk- und Fertigware
    - Darreichungsform, Stärke
    - Packungsgröße (Angabe in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produktes im Endbehältnis, z. B. 100 ml, 30 g)
    - Liste aller benötigten Verpackungsmaterialien mit Verweis auf deren Spezifikation
    - Muster/Kopie des bedruckten Materials; wo sind die variablen Daten zu finden?

- Line Clearance, Überprüfung, dass Anlage sauber und betriebsbereit
- Vorsichtsmaßnahmen
- genaue Anweisungen zu Verpackungsvorgängen
- Inprozesskontrollen (IPK)
- Protokolle:
  - Chargenfertigung:
    - Name und Chargenbezeichnung des Produktes
    - Datum/Zeit Verarbeitungsbeginn, -ende und von wichtigen Zwischenstufen
    - Namenszeichen der Bearbeiterin/des Bearbeiters und wenn zutreffend, der Person, die kontrolliert hat
    - Chargennummern und tatsächliche Menge aller Ausgangsstoffe
    - relevante Verarbeitungsvorgänge besondere Vorkommnisse, eingesetzte Ausrüstung (z. B. Einwaage, welcher Kessel, etc.)
    - Ergebnisse der IPK, Namenszeichen der Bearbeiterin/des Bearbeiters
    - Ausbeute
    - Abweichungen vom genehmigten Prozess mit Unterschrift derjenigen/desjenigen, die/der diese gebilligt hat
    - abschließende Billigung der Verarbeitungsvorgänge durch die dafür verantwortliche Person
  - Chargenverpackung:
    - Name und Chargenbezeichnung
    - Daten und Zeiten der Verpackungsvorgänge
    - Namenszeichen der Bearbeiterin/des Bearbeiters und wenn zutreffend, der Person, die kontrolliert hat
    - Identitätskontrolle
    - Ergebnisse IPCs
    - einzelne Verpackungsvorgänge
    - eingesetzte Ausrüstung
    - Muster Verpackungsmaterialien einschließlich chargenspezifischer Kennzeichnung
    - Abweichungen
    - Genehmigung Abweichung
    - Bilanzierung Packmittel (bereitgestellt, verwendet, vernichtet, retourniert an Lager)
    - Bilanzierung Bulkware
    - Namenszeichen verantwortliche Person
  - Wareneingang:
    - für alle Ausgangsstoffe, Bulkwaren, Zwischenprodukte, Fertigwaren, Packmittel (primär, sekundär, bedruckt) müssen Beschreibungen und Protokolle für die Annahme vorhanden sein
  - Wareneingangs:
    - Name des Materials auf Lieferschein und Behältnis (Übereinstimmung)
    - evtl. firmeneigener Name/Materialcode
    - Datum Wareneingang
    - Name Lieferant und Hersteller
    - Chargenbezeichnung/Referenznummer Hersteller

- Gesamtmenge und Anzahl der erhaltenen Behältnisse
- firmeneigene Chargenbezeichnung
- besondere Bemerkungen
- Lagermanagement für Kennzeichnung und Statuskennzeichnung
- Probenahme:
  - Methoden der Probenahme (detailliert z. B. aus der Mitte oder von oben/unten und der Mitte bei Pulvern)
  - zu verwendende Ausrüstung
  - zu entnehmende Probe
  - Vorsichtsmaßnahmen (Verhinderung von Kreuzkontaminationen, Verunreinigungen)
- Prüfung
- Freigabe und Zurückweisung von Materialien
  - insbesondere Regelung zur Freigabe durch Sachkundige Person
- Protokolle zum Vertrieb
- weitere wichtige Prozesse, die schriftliche Regelungen benötigen:
  - Validierung und Qualifizierung von Prozessen, Ausrüstungen und Systemen
  - Montage und Kalibrierung der Ausrüstung
  - Technologietransfer
  - Wartung, Reinigung, Desinfektion
  - personenbezogene Belange (Unterschriftenliste, Schulungswesen und Nachweis der Wirksamkeit von Schulungen, Kleidung, Hygiene)
  - Umgebungskontrollen
  - Bekämpfung von Ungeziefer
  - Beanstandungen
  - Rückrufe
  - Rückgaben
  - Change Control
  - Untersuchung von Abweichungen und Nichtübereinstimmung
  - interne Audits zu Qualitäts- und GMP-Übereinstimmung
  - Zusammenfassung von Berichten, soweit angezeigt (z. B. PQR)
  - Lieferantenaudits

#### 3.4.4 *Geräte und sehr wichtige/kritische Ausrüstungsteile*

- Gebrauchsanweisungen für wichtige Herstellungs- und Prüfausrüstung inkl. Gerätebücher
- Logbücher:
  - müssen für sehr wichtige/kritische Ausrüstungsteile der Produktion und der Analytik vorliegen
  - Benutzung, verwendete Methoden, Kalibrierung und Wartung, Reinigung und Reparaturen müssen eingetragen werden
  - mit Datum und Namenszeichen der Person, die die Tätigkeit ausgeführt hat
  - regelmäßige Kontrolle der Logbücher durch eine autorisierte Person

#### 3.4.5 *Elektronische Dokumentationssysteme*

- siehe Annex 11 (EU-GMP Leitfaden)
- siehe AiM 071212 „Überwachung computergestützter Systeme“

### 3.5 Produktion

#### 3.5.1 Allgemeines

- Produktionsumfang:
  - Darreichungsformen, Herstellungsschritte
  - ggf. pro Herstellungsbetrieb einer Site
  - ggf. einschlägiger Umfang (Drittlandinspektionen)
  - entsprechend lokaler Erlaubnis
  - ggf. entsprechend Zertifikatsanträge
- Layoutpläne
- Hygienezonen/RR-Zonen in Übereinstimmung mit Umwandlungsbereichen

#### 3.5.2 Begehung der Produktionsbereiche

- je Produktionsbereich im Hinblick auf die identifizierte Produktionsaktivitäten (Räume und Ausrüstung siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3):
  - möglichst entsprechend Warenfluss
  - Feststellung Grenzen der Hygienebereiche
  - für jeden Herstellungsschritt Anweisung
  - Protokollierung vor Ort, zeitnah, durch agierende Person
  - vorhandene Aufzeichnungssysteme (z. B. Drucker, Temperaturschreiber, Umgebungssensoren) genutzt
  - Sicherstellung Identität und Status verwendeter Gebinde
  - Schlüssigkeit der Erklärungen hinsichtlich Zeitablauf und Warenfluss
  - Verifizierung Zwischenlagerzeiten (Definition, ggf. Beleg)
  - Vermeidung von Kreuzkontamination organisatorisch und zeitlich
  - Abweichungen dokumentiert (s. a. Schulung, PQRs usw.)
  - kontrollierter Zugang zu Produktionsbereichen (Überwachung und Schulung Fremdarbeiter, Leiharbeiter, Techniker, QA-Personal usw.)

#### 3.5.3 Dokumentation der Aktivitäten – während Begehung und anhand von Dokumenten

- Chargendokumentation siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 4
- Qualifizierungsdokumentation siehe Kap. 2 des Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) sowie AiM 071211
- Reinigungsvalidierung siehe Kap. 10 des Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) sowie AiM 071211
- Bulkproduktionsvorgänge:
  - Line Clearance überprüft und dokumentiert vor Ort
  - Zwischenlagerungsbedingungen Materialien definiert
  - Vermeidung potentiell faser- oder partikelabgebender Gebinde im Bereich mit offenem Produkt
  - Parametereinstellungen durch autorisiertes Personal mit autorisierten Vorgaben
  - Durchführung und Protokollierung IPCs in repräsentativer Weise, Häufigkeit auf rationaler Basis festgelegt
  - definierte Ausrüstung
  - dokumentierter Statuszustand Räume und Ausrüstung
  - zum richtigen Zeitpunkt dokumentiert
  - kontrollierter Zugang zu Produktionsbereichen (Überwachung und Schulung Fremdarbeiter, Leiharbeiter, Techniker, QA-Personal usw.)

- Zulassungskonformität evtl. Reworkings
- Umgang mit IPC-Mustern
- **Verpackungsvorgänge:**
  - Line Clearance überprüft und dokumentiert vor Ort
  - Lager- und Zwischenlagerungsbedingungen Packmittel definiert und bedruckte Packmittel gesondertzugangsgesichert
  - sinnvolle Packmittelbilanzierungsaktivitäten
  - räumliche Trennung unterschiedlicher Produkte
  - räumliche Absonderung von zurückgewiesenem Material
  - Umgang mit IPC-Mustern
  - Überprüfung Anwesenheit und Identität von Packmitteln
  - Überprüfung Anwesenheit und Identität variabler Daten
  - Verifizierung von Auswurfkontrollen
  - zum Zonenkonzept siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3

#### 3.5.4 *Prozessvalidierung*

- siehe Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) und AiM 071229
- im Rahmen der Produktion Sicherstellung der IPC an den als kritisch definierten Parametern hinsichtlich CPP und CQA

#### 3.5.5 *Vermeidung von Kreuzkontamination*

- räumliche und organisatorische Trennung s. u.
- besonders problematisch in Einwaage (Reihenfolge der Einwaage, kampagnenweise Bereitstellung, Reinigung Ausrüstung, Wechsel Handschuhe, ...)
- in Produktionsbereichen Zonenkonzept und Layout siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3
- Reinigungsvalidierung: siehe Kap. 10 des Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) und AiM 071211
- Abwesenheit von toxischen nichtpharmazeutischen Materialien
- Verhinderung von luftgängiger Kreuzkontamination (HVAC, Raumkonzept, organisatorische Maßnahmen)
- Verhinderung personalgebundener Kreuzkontamination (Handschuhwechsel, verwendete Werkzeuge, Armstulpen, Kittel, Handling von Etiketten und Chargendokumentation)
- Verhinderung boden- oder gebindegetragener Kreuzkontamination (clean- oder dirty floor), Ausrüstungswagen, Werkzeuge, Ameisen, Handling von Gebinden)
- wissensbasierte toxikologische Bewertung der verwendeten wirksamen Substanzen:
  - Grundlage<sup>2</sup>
  - Berechnung der PDE-Werte
    - Ausgangsdatenbasis und -validität, Rechercheumfang, fachliche Kompetenz, Dokumentation des Verfahrens
    - Identifizierung kritischer Effekte
    - Ermittlung der NOAEL(s) bzw. LOAEL(s)
    - Ermittlung der Sicherheitsfaktoren (auch in Abhängigkeit von Ausgangswerten)

---

<sup>2</sup> Toxikologische Bewertung gem. EMA "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" und diesbzgl. EMA Q&A-Papier



- Berechnungsverfahren der PDE-Werte
- für jede Applikationsform und jeden kritischen Effekt ist eine PDE-Berechnung durchzuführen
- Auswahl des niedrigsten PDE-Werts als Grundlage für Berechnung des Akzeptanzkriteriums („Residual limit“) für RV (siehe AiM 071211 „Qualifizierung und Validierung“)
- analytische Fähigkeit zur Bestimmung von Restmengen im errechneten Bereich.
  - Qualitätsrisikomanagement zur Bewertung und Kontrolle des Risikos (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 und AiM 071218 „Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen“) und der demnach zu definierenden Maßnahmen
- QRM-Bewertungsparameter:
  - Wirksamkeits- und toxikologische Bewertung
  - Kreuzkontaminationsrisiken
  - Einrichtungs-/Ausrüstungsdesign und -gebrauch
  - Personal-/Materialfluss
  - mikrobiologische Kontrollen
  - physikalisch-chemische Wirkstoffcharakteristika
  - Prozesscharakteristika
  - Reinigungsprozess
  - analytische Kapazität bzgl. relevanter Grenzwerte (zulässige Rückstandshöchstmengen)
  - → QRM-Ergebnis bestimmt Ausmaß der erforderlichen organisatorischen und technischen Maßnahmen.
  - organisatorische und technische Maßnahmen zur Kontrolle der Kreuzkontaminationsrisiken
- organisatorische Maßnahmen:
  - Dedicated Equipment/Facilities
  - in sich geschlossener Produktionsbereich auf Kampagnenbasis (zeitl. feste Zuordnung) und Reinigungsvalidierung
  - Dedicated Schutzkleidung
  - „Cleaning Verification“ nach jeder Kampagne
  - Reinigungsnachweise für nicht produktberührende Flächen
  - Luftüberprüfung im Herstellungs- und/oder benachbarten Bereichen
  - spezielle Maßnahmen zur Behandlung von Abfall, kontaminiertem Spülwasser oder Kleidung
  - Dokumentation von Verschüttetem, zufälligen Ereignissen, Abweichungen
  - angemessene Reinigungsprozesse, die selbst kein Risiko zur Kreuzkontamination bieten
  - detaillierte Dokumentation Reinigungsprozess
  - Kennzeichnung Reinigungsstatus
  - gemeinsame Waschbereiche auf Kampagnenbasis
  - Überwachung Arbeitsverhalten, um die Trainingswirksamkeit und Verfahrenseinhaltung sicherzustellen
- technische Maßnahmen:
  - Dedicated Equipment/Facilities

- in sich geschlossene Produktionsbereiche mit separater Ausrüstung und HVAC-System
- angemessenes Design von Prozess, Räumen, Ausrüstung bzgl. Kreuzkontamination bei Produktion, Reinigung, Wartung
- geschlossene Systeme (Produktion und Transfer)
- physikalische Barriersysteme (einschließlich Isolatoren)
- kontrollierte Staubabsaugung
- Dedication von Ausrüstung, produktberührenden Teilen, schwer zu reinigenden Teilen (z. B. Filter), Werkzeugen
- Einwegtechnologie (Einmalbenutzung)
- Reinigungsfreundliches Design
- angemessener Einsatz von Schleusen und Druckkaskaden
- angemessene Luftzirkulation (Umluft-/Abluftbetrieb)
- Clean in Place Systeme (CIP)
- gemeinsame Waschbereiche: Trennung von ungereinigter, zu trocknender und zu lagernder Ausrüstung
- ggf. Besonderheiten bei Arzneimitteln mit besonders hohem Risiko (nicht abschließend) berücksichtigen:
  - biologische Arzneimittel (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 2)
  - radioaktive Arzneimittel (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 3)
  - zytotoxische Arzneimittel
  - Antibiotika
  - Hormone
  - hochpotente, hochsensibilisierende, genotoxische oder teratogene Stoffe

### 3.5.6 Safety Features (Unique Identifier - UI & Anti Tampering Device - ATD)<sup>3</sup>

- Allgemeines
  - Handling von Produkten mit unterschiedlichen Anforderungen
    - verschreibungspflichtige Produkte
    - nicht verschreibungspflichtige Produkte (OTC), aber eingeschlossen gem. (EU)2016/161, Annex II
    - ausgenommene Produkte gem. (EU)2016/161, Annex I
    - Produkte mit unterschiedlichen Anforderungen in EU-Mitgliedstaaten
  - autorisierte Liste der von (EU)2016/161 betroffenen Produkte
  - Abweichungen bei kennzeichnungspflichtigen Produkten
    - u. a. nach 09.02.2019 zertifizierte und nicht gekennzeichnete Produkte (Behördeninformation erfolgt?)
  - PQS-Dokumente aktualisiert bzgl. Safety Features
  - SOPs zu sämtlichen Prozessen
  - pharmazeutischer Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen PU und Hersteller bzgl. Safety Features
- Importe aus Indien: Befreiung von Verpflichtung der indischen Behörde zur Anbringung eines indischen Export-Codes (Beantragung durch indischen Lohnhersteller bei zust. Behörde)
- Verbindung/Kontakt zu Hubs

<sup>3</sup> Dieser Abschnitt orientiert sich an dem „Aide Memoire for GMP Inspection of manufactureres - Compliance with Commission delegated regulation (EU)2016/161 for safety features“ der EMA vom 20. Juni 2019

- Wer ist On Boarding Partner (OBP)
- Vertrag zwischen OBP und EMVO/NMVO<sup>4</sup>
- Lokalisation des OBP
- pharmazeutischer Verantwortungsabgrenzungsvertrag mit OBP bzgl. (falls dieser nicht der Hersteller ist)
  - Product-Master-Data Management
  - Erzeugung Serialisierungsnummern (SNs)
  - Data-Upload in Hub
  - Statuswechsel bei z. B. Rückruf, Diebstahl, Fälschung, ...
  - Fälschungsverdacht (bei EMVS<sup>4</sup>-Alarm): Unverzögliche Untersuchung und Kommunikation
- Registrierung bei NMVOs, falls PU gleichzeitig Hersteller
- Datenfluß
  - Systembeschreibung, Datenfluss
  - Schnittstellen mit anderen Systemen
    - interne Schnittstellen (z. B. ERP, MES) und externe Schnittstellen
    - Speichern oder transferieren andere Systeme Daten?
  - Softwarevalidierung (einschlägige Schnittstellen)
  - risikobasierter Audit Trail Review
  - Identifizierung sämtlicher beteiligter Parteien
  - Verträge mit sämtlichen Parteien
  - Data Supply-Chain
    - Wo werden die SNs generiert?
    - Wie kommen die SNs an die Verpackungslinie?
    - Wie kommen die SNs zum Hub von dem sie hochgeladen werden
  - *ISO 27001 Information Security Management System* Registrierungszertifikat des Serialisierungspartners
  - Lokalisation der Server (innerhalb der EU?)
  - Audit Serialisierungspartner (Fokus: Qualitätsmanagementsystem und „hosted cloud environment“)
  - Qualifizierung „Gateway Provider“
    - Fokus: Qualitätsmanagementsystem und Sicherheit
    - Sicherheitsaudit (einschl. Auditbericht)
- SN-Generierung
  - *Is it generated by a deterministic or a non-deterministic randomisation algorithm, in a way that the probability that the serial number can be guessed shall be negligible and in any case lower than one in ten thousand?*
  - Einzigartigkeit der Kombination von SN und PC (Product Code): Verfall + 1 Jahr bzw. Release + 5 Jahre
  - Product Master Data Management in Hub
    - Verantwortlichkeit
    - Verwaltung und Richtigkeit der Master-Daten (einschl. ev. Fake-Produkte)
- Daten-Upload in „Repository System“

---

<sup>4</sup> EMVO: European Medicines Verification Organisation, NMVO: National Medicines Verification Organisations, EMVS: European Medicines Verification System

- Upload-Zeitpunkt (spätestens vor „*Release for Sale*“-Zeitpunkt))
- vorübergehende Speicherung der Daten vor Upload
- Upload von Packungen ausschließlich „*good packs*“ (welche tatsächlich physisch in den Verkehr kommen) sichergestellt
- Kein Upload von z. B.
  - Rückstellmustern
  - Stabilitätsmustern
  - Ausgesonderten Packungen
  - ungenutzten SNs
- Verifizierung des erfolgreichen Uploads
  - einschl. SN-Bilanzierung (initial erhaltene SNs vs. uploaded SNs)
  - Verantwortlichkeit
  - Prozedere im Falle von Upload-Fehler
- Verpackungslinie
  - Auf welcher Linie 2D Barcode und ATD installiert?
  - Qualifizierung Ausrüstung
  - Validierung IT-Applikationen zur Serialisierung
  - Demonstration ATD-Irreversibilität nach Öffnen
  - Stabilitätsdaten
    - Klebefestigkeit ATD über Haltbarkeitszeitraum
    - Lesbarkeit 2D Barcode über Haltbarkeitszeitraum
  - 100%-Prüfung der 2D Barcode-Lesbarkeit
  - Sensor zur ATD-Vorhandenheitsprüfung
  - System zur Aggregation
    - Vollständigkeit und Rückführbarkeit der aggregierten SNs
    - elektronisch und physisch
- UI-Zusammensetzung
  - Angaben auf Packung
    - Product Code (PC) ► max. 50 Stellen
    - Serial Number (SN) ► max. 20 Stellen
    - Verfalldatum (EXP)
    - Chargenbezeichnung
  - alle Angaben zusätzlich in lesbarem Format
  - PC-Management
- Qualität 2D Barcode
  - Prüfparameter
    - *“Contrast between light and dark parts”*
    - *“Uniformity of reflectance of light and dark parts”*
    - *“Axial non-uniformity“*
    - *„Grid non-uniformity“*
    - *„Unused error correction“*
    - *„Fixed pattern damage“*
    - *“Capacity of reference decode algorithm to decode Data Matrix”*
  - Prüfmethode
  - Qualifizierung/Kalibrierung Prüfgerät

Anmerkung: „*Is the minimum quality of printing identified that ensures the reading of the Data*“

*Matrix for EXP-date +1Y, or REL-date +5Y, whichever is the longer period? (Not required when it is demonstrated that the Quality of Printing is at least 1,5 if in accordance with ISO15415:2011)”*

- Verfahren zur Statusumkehr von dekommissionierten UIs
- Archivierungsfristen bzgl. UIs: Verfall + 1 Jahr bzw. Release + 5 Jahre
- Entfernen/Ersetzen der Safety features
  - bei Umverpackungsaktivitäten vorheriges Überprüfen der Safety Features
  - Dekommissionierung des „alten“ Status (zu welchem Status?)
  - erst „alten“ UI dekommissionieren, dann „Upload“ neuer UI
  - Nachweis der Gleichwertigkeit von altem und neuem ATD
- Rückgaben
  - Verifizierung Safety Features und diesbzgl. Dokumentation
- Dekommissionierung UIs
  - erforderlich für
    - Produkte außerhalb EU vertrieben
    - zu vernichtende Produkte
    - Untersuchungsmuster für Behörden
    - Dekommissionierung durch Großhändler vor Abgabe an<sup>5</sup> (nationale Gesetzgebung beachten):
      - *“Persons authorised or entitled to supply medicinal products to the public who do not operate within a healthcare institution or within a pharmacy”*
      - *“Veterinarians and retailers of veterinary medicinal products”*
      - *“Dental practitioners”*
      - *“Optometrists and opticians”*
      - *“Paramedics and emergency medical practitioners”*
      - *“Armed forces, police and other governmental institutions maintaining stocks of medicinal products for the purposes of civil protection and disaster control”*
      - *“Universities and other higher education establishments using medicinal products for the purposes of research and education, with the exceptions of healthcare institutions”*
      - *“Prisons”*
      - *“Shools”*
      - *“Hospices”*
      - *“Nursing homes”*
  - Cave: Verantwortlichkeit zur Dekommissionierung bei Compoundern gem. § 21 Abs, 1b AMG geregelt?
- Statusänderung UI
  - Wann kann der Hersteller eine Statusänderung durchführen? (siehe auch Abschnitt „Dekommissionierung UI“) z.B.
    - Rückruf
    - Rücknahme Zulassung
    - Zu vernichtende Produkte
    - Diebstahl
    - Untersuchungsmuster für Behörden

---

<sup>5</sup> gemäß (EU) 2016/161, Art. 23

- Wird der Hersteller informiert, wenn der der PU eine Statusänderung durchführt?
- **Maßnahmen bei Manipulation oder Fälschungsverdacht**
  - Verfahren implementiert
  - Sofortige Sperrung und Information der Behörde (zuvor technische- oder Verfahrensfehler ausschließen)
  - Alert management

### 3.5.7 *Eingesetzte Ausgangsstoffe*

- **Lieferantenqualifizierung:**
  - Qualifizierung Personal
  - Lieferantenbewertungssystem als Teil des Pharmazeutischen Qualitätssystems; Überwachungsmaßnahmen abhängig vom Risikopotential
  - Lieferantenstatusliste
  - Verträge oder Spezifikationen vereinbaren inkl. Zulassungskonformität
  - Unversehrtheit der Gebinde sicherstellen
- **Wirkstoffe:**
  - Rückverfolgbarkeit der Lieferkette (inkl. Wirkstoff-/Ausgangsstoffe)
  - Zulassungskonformität sowie Teil II EU-GMP-Leitfaden
  - Auditnotwendigkeit:
    - Dauer
    - Auditorenqualifikation
    - Auditinhalte (z. B. Reinigungsvalidierung beim API-Hersteller)
    - Berichtsbewertung
    - Folgemaßnahmen
    - Auditintervall
    - ggf. Erlaubnis-/Zertifikatspflicht
- **Hilfsstoffe:**
  - Formalisierte Risikobewertung für Hilfsstoffe gem EMA-Guideline<sup>6</sup>
  - Gebindeidentifizierung
  - Probenzug gem. Annex 8 (EU-GMP Leitfaden)
  - Auditpflicht bei hochrisikobehafteten Hilfsstoffen
  - ausgelagerte Testung der Hilfsstoffe (auch durch den Hilfsstoffhersteller oder -lieferanten!) nur unter bestimmten Voraussetzungen, darunter
    - regelmäßige Audits mindestens des Prüflabors
    - regelmäßige Vergleichstestung durch eigenes oder Referenzlabor mit prädefinierten Akzeptanzkriterien (nicht nur entsprechend Spezifikation)
- bei Validierungsaktivitäten Abschluss der Lieferantenqualifizierung der Ausgangsstoffe vor Beginn der Validierungsaktivitäten (vgl. EU-GMP Leitfaden Annex 15)

### 3.5.8 *Wareneingang und Lagerung*

- definierte Vorgehensweise Wareneingang
- Eingabe ins Warenwirtschaftssystem (WWS)
- Statusverwaltung:

---

<sup>6</sup> EMA „Guidelines on the formalised assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use“

- definierter Zugriff
- Zugriffsrechte in kontrolliertem (elektronischen und papiergestützten etc.) Dokument
- Lagerbedingungen
- Verfalldatenüberwachung
- Gebindeidentifizierung
- Probenzug gem. Annex 8 (EU-GMP Leitfaden)
- Probenzug unter Bedingungen, die dem Materialumgang entsprechen
- Kennzeichnung beprobter Gebinde
- Festlegung von Lagerbedingungen (Temperatur, Feuchte, Licht...)

#### 3.5.9 *Zurückgewiesene und zurückgegebene Produkte*

- Vorkehrungen zu Absonderung von zurückgewiesenem Material (s. o.)
- Vorkehrungen für Umgang mit zurückgesandtem Material (normalerweise Vernichtung)
- besondere Vorsicht bei Zulässigkeit von Umarbeitung und/oder Einbringen in andere Chargen (EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 5 Nr. 5.67 und 5.68)

#### 3.5.10 *Shortage/Lieferengpässe*

- Bei absehbarer Liefereinschränkung Verpflichtung des Herstellers, den Zulassungsinhaber zu informieren. Dieser hat eine Informationspflicht gegenüber den Behörden.

### **3.6 Qualitätskontrolle**

#### 3.6.1 *Allgemeines*

- Unabhängigkeit von der Produktion
- Unabhängigkeit im Verantwortungsbereich
- ausgelagerte Aktivitäten (externe Labore und sonstige Dienstleister) (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 7)

#### 3.6.2 *Räume (siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3)*

#### 3.6.3 *Ausrüstung (siehe auch EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 3)*

- **Geräteliste**
  - vollständige Erfassung
  - fortlaufende Aktualisierung
- ordnungsgemäße Kennzeichnung vor Ort
- **Vorgaben zur Qualifizierung, Wartung, Kalibrierung, Reinigung**
  - Qualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ) (siehe Annex 15 (EU-GMP Leitfaden) und AiM 071211)
  - Wartungsprogramme, Durchführung der Wartungen und Dokumentation
  - Kalibrierung von Geräten, Pipetten, Thermometern etc. in festgelegten Intervallen
  - Dokumentation
  - Freigabe und Sperrung von Geräten
  - Reinigung von Geräten, Glaswaren etc., Reinigungs- und Desinfektionsmittel
- **Kreuzkontamination:**

- Nutzung derselben Geräte in verschiedenen (high-risk) Bereichen?
- Minimierung des Risikos im mikrobiologischen Labor
- Logbücher (Gerätezuordnung, Messprinzip und Messgenauigkeit, Wartung, Kalibrierung (Intervalle), Belegung, Reparaturen)

#### 3.6.4 *Dokumentation (Allgemeines siehe EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 4)*

- folgende Dokumente sollen vorhanden sein:
  - Liste der aktuellen SOPs
  - Spezifikationen
  - Probenahmeverfahren
  - Prüfverfahren und Prüfprotokolle (einschließlich Rohdaten)
  - OOS/OOT:
    - geregeltes Prozedere
    - Übersichten und Untersuchungsberichte
  - Analysenzertifikate
  - Register der freigegebenen Fertigarzneimittelchargen
  - Ergebnisse des Umgebungsmonitorings
  - Berichte über die Validierung von Prüfmethoden
  - Geräte: Kalibrierung und Wartung:
    - detaillierte Verfahren
    - Zeitpläne
  - Trendermittlungen:
    - Prozedere zur Erfassung von Trends
    - Ergebnisse/Untersuchungsberichte
  - Datenintegrität (siehe auch EU-GMP Leitfaden Annex 11):
    - Regelungen zum Umgang mit elektronischen Daten
    - Computerised systems (CS)-Benutzerregelungen
    - Definition der Rohdaten
    - Sicherung gegen Manipulation (Audit-Trail)
  - System zur zeitnahen Implementierung aktualisierter Ph. Eur.-Monographien im Labor

#### 3.6.5 *Probenzug*

##### **Personal**

- Verantwortlichkeiten

##### **Räume und Ausstattung**

- separater Raum für Probenzug, abgetrennter Bereich im Lager (Probennahmekabine mit geeigneter Lüftung)
- Schutzmaßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination (Abzug, LF, Einschleusung)
- Qualifizierung, Reinigung und Wartung
- Logbuch für die Probennahmekabine

##### **Dokumentation**

- Probenzugpläne: Ausgangsstoffe/Packmittel:
  - repräsentativ, statistisch fundiert, risikobasiert



- bei Solida: nur oberflächlich oder auch aus der Tiefe gezogen?
- Protokoll
- Kennzeichnung beprobter Gebinde

### **Methode/Durchführung**

- **Probenahmeutensilien:**
  - Art der Ausrüstung, Art (z. B. Einmalartikel?)
  - Reinigung, Desinfektion, Aufbewahrung, Kennzeichnung
  - Probenbehältnisse (Art, Zustand, Kennzeichnung)
- **Methode:**
  - Anzahl Behältnisse, aus denen Proben gezogen werden: jeder Behälter oder statistisch ermittelte Anzahl bei validiertem Verfahren (Lieferantenstatus und -bewertung, Art des Ausgangsstoffes)
  - Probenmengen (Voll- oder Teilanalyse, Rückstellmuster)
  - Art der Probenziehung, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Kontaminationen
  - Herstellung von Mischproben: für qualitative Untersuchungen; statistisch fundiert; in Probenzugs-SOP zu spezifizieren
  - Kennzeichnung der Behältnisse (Bezeichnung der Probe, Ch.-B., Container, aus dem die Probe entnommen wurde, Datum der Probenahme, Name des Probenehmers)
  - Wiederverschluss der Behältnisse
- **Vorgaben Probenlagerung:**
  - u. a. Vermeiden von Verwechslungen
- **Bildung Rückstellmuster:**
  - Dauer Aufbewahrung: mindestens 1 Jahr über Ablauf des Verfallsdatums hinaus
  - Ausnahmen bei Arzneimitteln, die im Einzelfall oder in kleinen Mengen hergestellt werden oder deren Lagerung besondere Probleme bereiten
  - Muster Ausgangsstoffe: Aufbewahrung bis mindestens 2 Jahre nach Freigabe der daraus hergestellten Arzneimittel (außer bei kürzerer Haltbarkeit)
  - Ort Aufbewahrung:
    - Rückstellmuster (retention sample): innerhalb EWR
    - Referenzmuster (reference sample): auch bei Hersteller im Drittland möglich (Voraussetzungen siehe Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Nr. 1.5.6)

### 3.6.6 *Reagenzien, Chemikalien, Wasser*

- Kennzeichnung
- Lagerungsbedingungen
- Herstellung (Verfahren, Herstellungs- und Verfalldatum, Unterschrift herstellende Person)
- volumetrische Lösungen: Datum letzte Einstellung, gültiger Faktor, Verfalldatum
- regelmäßige Überprüfung Bestände und Erneuerung instabiler Substanzen/Lösungen, Verfalldatenkontrolle
- Wasseraufbereitungssystem, Wasserqualität
- Probenahme und Prüfung Wasser, Akzeptanzkriterien

### 3.6.7 Referenzstandards

- SOP zur Handhabung von Standards:
  - Primärstandards
  - Arbeitsstandards
  - In-Haus-Standards
- Zertifikate (Name Substanz, Ch.-B., Prüfmethode, Prüfergebnis, Unterschrift)
- Herstellung und Charakterisierung Arbeits- und In-Haus-Standards:
  - Herstellungsvorschriften
  - Prüfvorschriften (Identität, Reinheit, Gehalt, Stabilität)
- Einsatzbereich und Verwendung Standards
- wo verfügbar, Einsatz kompendialer Standards
- Lagerung
- Kennzeichnung (Name, Herkunft, Lieferant, Menge, Ch.-B., Zweck, Lagerungsbedingungen, Verfalldatum – originalverschlossen/nach 1. Öffnen)
- Verfalldatenprüfung
- Kontrollaufwand sollte dem Zweck angepasst (z. B. Gehaltsstandards: mehr Kontrollen als bei Identitätsstandards)

### 3.6.8 Prüfung

- Spezifikationen:
  - Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial:
    - Bezeichnung, interne Codierung
    - ggf. Bezugnahme Arzneibuchmonographie
    - zugelassener Lieferant
    - Probenahme und Prüfmethode
    - qualitative und quantitative Anforderungen
    - Lagerungsbedingungen, ggf. maximale Lagerungsdauer bis Retest
    - Vorgaben für Retest
  - Zwischenprodukte und Bulkware:
    - Bezeichnung, Zusammensetzung, ggf. Darreichungsform, ggf. Verpackung
    - qualitative und quantitative Anforderungen für IPCs
    - ggf. Lagerungsbedingungen und Dauer Zwischenlagerung
  - Fertigprodukte:
    - Bezeichnung, interne Codierung, Zusammensetzung, Darreichungsform, Verpackung, Probenahme- und Prüfmethode
    - qualitative und quantitative Anforderungen
    - Stabilität und Lagerungsbedingungen
- Ausführung der Prüfungen:
  - Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware, Fertigprodukte, Wasser, Umgebungsbedingungen
  - Prüfanweisung:
    - Prüfmethode (zulassungskonform)
    - Geräte
    - Reagenzien und Standards
  - Freigabe Materialien aufgrund Lieferantenzertifikaten
  - Verantwortung für IPC-Durchführung (Schnittstelle QC/Produktion)

- praktische Durchführung der Prüfungen:
  - gemäß Prüfanweisungen oder Arzneibuch
  - Verwendung spezifizierter Referenzsubstanzen
  - Vorkehrungen bei temperaturabhängigen Prüfungen (z. B. Konduktometrie, Refraktometrie, Polarimetrie, Viskositätsprüfung)
  - SST: auf Methodvalidierung basiert, in Prüfanweisung integriert, durchgeführt an jeder Serie
  - Handhabung Rohdaten: Dokumentation, Überprüfung, Transfer, Änderung, Rückverfolgbarkeit und Archivierung:
    - Handhabung Computerdaten (siehe auch AiM 071212 "Überwachung computergestützter Systeme")
    - Zugang beschränkt auf autorisierte Personen
    - keine Löschung möglich
    - Änderungen nachvollziehbar
    - Kontrolle Audit-Trails
    - Validierung Excel-Sheets
    - Vergleich Gerätedaten mit Druckerdaten
  - Verifizierung Berechnungen:
    - 4-Augen-Prinzip bei manueller Berechnung
    - keine Mittelwertbildung, wenn nicht ausdrücklich erlaubt
    - prinzipiell keine Mittelwertbildung bei Content-Uniformity- und Dissolution-Test
    - zulässig bei bestimmten mikrobiologischen Prüfungen
- Trenderfassung bei kritischen Prüfparametern/Qualitätsattributen:
  - Prüfprotokoll:
    - Bezeichnung, ggf. Darreichungsform
    - Ch.-B., ggf. Lieferant und/oder Hersteller
    - Bezugnahme auf Spezifikation und Prüfmethode
    - verwendete Geräte
    - Prüfergebnisse
    - Namenszeichen Operator und Prüfer
    - Freigabe oder Zurückweisung (Unterschrift verantwortliche Person)
  - Analysenzertifikat
  - Validierung Analysenmethoden (Details siehe AiM 071211 "Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle"):
    - Teil des VMPs
    - SOP Methodvalidierung
    - Validierungsparameter entsprechend ICH Q2:
      - Spezifität
      - Linearität
      - Richtigkeit
      - Präzision (Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit)
      - Robustheit
      - Arbeitsbereich
      - Bestimmungsgrenze
      - Nachweisgrenze

- Systemeignung (SST)
- Validierungsbericht und Genehmigung
- Mikrobiologische Prüfungen:
  - Geräte:
    - Kühlschränke, Gefrierschränke, Inkubatoren:
      - Temperaturmonitoring
      - Thermometerkalibrierung
      - Alarmfunktionen
    - Autoklaven:
      - Spezifikation
      - Prüfung der Dampfqualität
      - Temperaturverteilung
      - Autoklavierungszeit
      - Anzahl und Dokumentation der Zyklen
      - Handhabung von Materialien aus fehlgeschlagenen Zyklen, Wartung
  - Nährmedien:
    - zugekaufte Fertigmedien:
      - Eingangskontrolle (eigene Kontrollen/Zertifikate)
      - Lagerungs- und Transportbedingungen
    - eigene Medienherstellung:
      - Herstellungsanweisung und -protokoll
      - Sterilisation
      - Lagerung
    - Eignung für vorgesehenen Zweck
    - Wachstumsförderung
    - Selektivität
    - Sterilität
  - Inkubation:
    - Bedingungen (Zeit, Temperatur)
    - Administration eingelagerter Proben
    - laufende Analysen, Häufigkeit der Kontrollen während Inkubation
    - Medienplatten vorangegangener Tage und Vergleich mit den Protokollen
  - Bestimmung Gesamtkeimzahl:
    - produktbezogene Spezifikationen:
      - Berücksichtigung von nicht-Arzneibuch-Keimen
    - Positivkontrollen mit Testkeimen:
      - Identität
      - maximale Passagierung
      - zugegebene Menge
    - eingesetztes Testverfahren:
      - Membranfiltration
      - Plattengussverfahren
      - Ausstrichverfahren
    - ggf. MPN-Methode

- ggf. Inaktivierung antimikrobieller Substanzen
- Ergebnisauswertung (durchschnittliche KBE-Anzahl)
- Identifizierung Keime:
  - Umfang je nach Produkt (z. B. peroral oder topisch)
- Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur.); siehe AiM 071206 „Überwachung von Sterilherstellern“
- Endotoxintest (siehe AiM 071206)
- Antibiotikawertbestimmung:
  - Testkeime
  - Durchführung und Auswertung
  - Validierung
  - Spezifität
- Entsorgung: Minimierung des Kreuzkontaminationsrisikos
- ergänzende Literatur bzgl. mikrobiologischer Labore:
  - PIC/S: Supplement No. 2 PI 023–2 Aide Memoire to Inspections of Pharmaceutical Control Laboratories – GMP-inspection in microbiological laboratories (09/2007)
  - FDA - Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories (7/93)
  - WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 – Annex 2: WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories

### 3.6.9 Umgang mit OOS-Ergebnissen

- Definition (gültiges Analysenergebnis, welches nicht spezifikationskonform ist)
- Informationspflicht, Verantwortlichkeiten QK und QA, Information Auftraggeber
- rechtzeitige Einleitung Untersuchungen:
  - ggf. Sofortmaßnahmen
- SOP Entscheidungsfindung und Ablauf (einschließlich Entscheidungsbaum)
- Laboruntersuchungen bei OOS-Ergebnissen z. B.:
  - Status der verwendeten Geräte (Qualifizierung, Kalibrierung, Wartung)
  - Validierungsstatus Methode
  - SST zum Prüfzeitpunkt
  - Eignung und Qualität Reagenzien/Standards
  - richtige Prüfanweisung und Spezifikation
  - Erfahrung Analytiker bzgl. Methode
  - Eignung Probe
  - Einwaagen, Verdünnungen, Rechenschritte
  - offensichtlicher Laborfehler:
    - Invalidierung des OOS-Ergebnisses
    - Wiederholungsprüfung
    - Verifizierung früherer Testergebnisse
  - kein offensichtlicher Laborfehler: Ausdehnung der Untersuchung:
    - Untersuchung Probenahme und Herstellung bei OOS-Ergebnissen z. B.:
      - Probe: Art der Probenahme, Behältnis, Lagerung, Transport
      - Abweichungen im Chargenprotokoll
      - Prüfergebnisse Ausgangsstoffe

- Einwaagen
- IPCs
- Monitoring-Ergebnisse
- Status von Räumen und Ausrüstung
- offensichtlicher Produktfehler:
  - Sperrung
  - Reworking, Reprocessing oder Vernichtung
- Fehler nicht feststellbar: Wiederholungsprüfung
  - Anzahl Wiederholungsprüfungen: vorab in einer SOP festgelegt, wissenschaftlich begründet und statistisch abgesichert
  - Originalprobe oder erneute Probenahme
  - Geräte, Reagenzien und Standards
  - Analytiker
  - Akzeptanzkriterien
- Mittelwertbildung:
  - Mittelwertbildung aus mehreren Einzelmessungen erlaubt (z. B. bei homogenen Proben oder Probelösungen)
    - Mittelwert muss, Einzelergebnisse müssen nicht der Spezifikation entsprechen
    - Akzeptanzkriterium für die Streuung der Einzelwerte erforderlich
    - Beschreibung in SOP
  - Mittelwertbildung nicht erlaubt, wenn Einzelergebnisse spezifiziert sind (z. B. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneimittel, Zerfall, Wirkstofffreisetzung, Homogenitätsprüfungen)
- Ausreißertest
  - nicht erlaubt für chemische Prüfungen und Prüfungen auf statistischer Grundlage, z. B. Wirkstofffreisetzung, Content Uniformity
- Dokumentation OOS-Ereignisse (einschließlich Berichterstattung)
- Produktfreigabe oder -sperrung
- Folgemaßnahmen
- mikrobiologische OOS-Ergebnisse:
  - Handhabung gemäß Ph. Eur.-Methoden
  - Überprüfung der verwendeten Prüfmethode
  - mikrobielle Kontamination Negativkontrolle
  - Keimidentifizierung
  - Ausreißertest für quantitative Prüfungen (SOP, Durchführung, Protokolle)

### 3.6.10 Stabilitätsprüfungen

- Stabilitätsmonitoring nach Zulassung (Ongoing- oder Follow-up Stability):
  - Haltbarkeitszeitraum und Lagerungsbedingungen
  - ggf. Berücksichtigung von zwischengelagerter Bulkware und rekonstituierten Produkten
- Stabilitätspläne, -berichte für jedes zugelassene Arzneimittel:
  - Verantwortlichkeiten
  - Ch.-B. und Chargengröße
  - Prüfmethode
  - Prüfintervalle

- Akzeptanzkriterien
- Behältnis
- Lagerungsbedingungen
- Handhabung der Stabilitätsproben
- Ongoing-Stability:
  - i. d. R. 1 Charge pro Produkt/Jahr/Endverpackungsart
  - Bracketing/Matrixing möglich:
    - Basis: begründete Kriterien (siehe auch: ICH Q1D)
    - Berücksichtigung worst-case-Situationen (z. B. Chargen-Reworks)
- Auswertung:
  - zusammenfassender Bericht
  - Begründung bei Abweichungen vom Zulassungsdossier
  - Maßnahmen bei OOS-Ergebnissen

#### 3.6.11 QK-Freigabe

- Allgemeines:
  - schriftliches Verfahren für Zwischen- und Endfreigabe
  - Verantwortlichkeiten (einschließlich Stellvertretung)
  - Bestätigung der erforderlichen Qualität durch LQ mittels:
    - eigenhändiger Unterschrift
    - elektronischer Unterschrift → setzt entsprechendes Berechtigungskonzept voraus
  - Bewertung Abweichungen
- Sperrung von Produkten, die den Qualitätsanforderungen nicht entsprechen:
  - Kennzeichnung, getrennte Lagerung
  - Vernichtung, Rückgabe an Lieferanten oder Umarbeitung
- Zertifizierung und Freigabe von Fertigprodukten (siehe EU-GMP Leitfaden Annex 16)

#### 3.6.12 Methodentransfer

- vor Transfer:
  - Prüfung der Zulassungs-/IMPD-Konformität der zu transferierenden Methode
  - Lückenanalyse: bisherige Validierung vollständig und auf aktuellem wissenschaftlichem Stand (siehe auch ICH Q2)
- Dokumentation:
  - Validierungsplan:
    - Umfang (Art der Prüfungen)
    - Schulungsbedarf (bei speziellen/neuen Methoden)
    - Referenzstandards
    - Proben
    - Anforderungen an Transport und Lagerung der Proben
    - Akzeptanzkriterien (wissenschaftlich begründet)
  - Protokoll
  - Bericht
- Abweichungen (Untersuchung vor Abschluss des Berichts)

### 3.6.13 Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten

- IMPD-Compliance
- Vollständigkeit Chargenprüfung
- Chargenkonsistenz
- verblindete IMPs:
  - Effektivität Verblindung
  - gleiche organoleptische Eigenschaften (Aussehen, Geruch, Geschmack)
  - Rückstellmuster
  - Aufbewahrung in Primärverpackung, die für klinische Prüfung verwendet wird
  - Aufbewahrung Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterial jeder Charge/jedes Verpackungsvorgangs
    - Aufbewahrungsdauer: mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung mit der betreffenden Charge

## 3.7 Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

### 3.7.1 Auftragsherstellung und Auftragsanalysen

- SOP zur Auslagerung/Entgegennahme von Aufträgen (Involvierung der QP in den Auslagerungsprozess)
  - Liste aller abgeschlossenen Verantwortungsabgrenzungsverträge (VAVs)
  - „Comprehensive Diagram“ über Bezugswege für jedes Arzneimittel (Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Kap. 1.7.2) mit:
    - starting materials
    - active substances
    - critical materials
    - critical steps
    - manufacturing sites
  - alle Auditberichte der in Herstellung und Prüfung involvierten Betriebstätten müssen QP zur Verfügung stehen (siehe Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Kap. 1.7.3)
  - Rückverfolgbarkeit muss immer gewährleistet sein
- Cave:
- Bulkcharge entspricht oft nicht der Fertigarzneimittelcharge!

### 3.7.2 Verantwortungsabgrenzungsverträge

- Nennung der Parteien
- Nennung der Ansprechpartner (auf Aktualität achten, ggf. als Anlage zum Vertrag)
- Unterzeichnung durch beide Parteien
- rechtliche Legitimation zur Wahrnehmung der ausgegliederten Tätigkeit (Erlaubnis, Anzeige, ggf. nach BtMG)
- GMP-gerechtes Arbeiten
- Sicherstellung, dass Produktion/Prüfung unter Beachtung der AM-Zulassung erfolgt
- gegenseitige Information bei Änderungen/Reklamationen
- Änderungen am Prozess nur mit Zustimmung des Auftraggebers
- Bereitschaft Zulassung Audits (auch Behörde)/Auditrecht



- keine Beauftragung von Dritten ohne Zustimmung
- Berücksichtigung der Ergebnisse des Auftragnehmers im PQR
- Art der mitgelieferten Dokumentation/Ergebnismitteilung (z. B. Bestätigung über Teilherstellungsschritt, arzneimittelrechtliche Freigabebestätigung, Freigabe Prüfergebnis durch Laborleiter)
- Einsichtsrecht des Auftraggebers in alle Dokumente des Auftragnehmers
- Beschreibung der jeweiligen Verantwortlichkeiten/Aufgaben (Verantwortungsabgrenzungsmatrix – klare Zuordnungen, keine doppelten Verantwortlichkeiten)

Cave:

- Rückstellmusterhaltung/Referenzmusterhaltung
- Aufbewahrung Originaldokumentation
- Aufbewahrungsdauer Dokumentation
- Vereinbarung zur Aufbewahrung der Dokumentation für den Fall der Schließung des Unternehmens
- Vereinbarungen zur Validierung (Methodentransfer/Technologietransfer)
- Vereinbarungen zur Qualitätssicherung (einschließlich Change Control)
- gegenseitige Bereitstellung aller notwendigen Informationen z. B. für PQR-Erstellung
- Dokumentation (Übermittlung, Umfang, Archivierung)
- Umgang mit und Information über Abweichungen/OOS-Ergebnisse
- Einhaltung Transportbedingungen (Qualifizierung Transportdienstleister)
- Verantwortung für den Probenzug

### 3.7.3 *Lieferanten-/Auftragnehmerqualifizierung (allgemein)*

- **Qualifizierung:**
  - Vorgehensweise (SOP) unter Anwendung von QRM
  - Kriterien (z. B. fachlich, wirtschaftlich, Lieferzeit)
  - Recherche in Datenbanken zur Legitimation und Historie z. B. PharmNet, EudraGMDP, FDA, SFDA
  - **Selbstauskunft:**
    - Checkliste zur Selbstauskunft enthält Wichtungen und Ausschlusskriterien (z. B.: es muss ein Risikomanagementsystem beim Auftragnehmer vorhanden sein, bei Großhandel eine Großhandelserlaubnis vorhanden usw.)
  - klare Festlegung zur notwendigen Durchführung von Audits
  - Musterchargen/Musterproben
- **Audits:**
  - qualifiziertes Personal zur Durchführung der Audits
  - Häufigkeit und Art
  - Inhalte (GMP, Einhaltung Verantwortungsabgrenzung, gegenseitige Information)
  - Dokumentation
  - Einstufung der Mängel (critical, major, minor)
  - Maßnahmen bei Mängeln (Fristsetzung, Bestätigung Behebung, Kontrolle Abstellung)
  - Bewertung (Bestätigung GMP-konforme Herstellung/Prüfung)
  - Einfluss des Audits auf die Bewertung

- **Third Party Audits:**
  - Auditor muss über nötige Sachkenntnis und Erfahrung als Auditor verfügen
  - Interessenkonflikte
  - Verwertbarkeit des Ergebnisses (inwiefern ist Audit konkret auf die zu übernehmende Tätigkeit hin ausgerichtet gewesen?)
  - ausgelagerte Tätigkeit → VAV mit Third Party
- **Abschlussbewertung und Zulassung:**
  - Kriterien für Zulassung bzw. Nichtzulassung
  - Verantwortlichkeit für die Freigabe von Auftragnehmern
  - Periodische Requalifizierung
  - Verfahren zum Umgang mit nachträglich bekannt gewordenen Abweichungen und Mängeln

#### 3.7.4 *Qualifizierung Wirkstoffhersteller (spezielle Aspekte)*

- Audit durch die QP notwendig
- bei Drittland:
  - Vorlage „Written Confirmation“ oder enthalten auf „Whitelist“
  - bei Wirkstoffen menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft: GMP-Zertifikat einer zuständigen EU/EWR-Behörde

#### 3.7.5 *Qualifizierung von Laboren (spezielle Aspekte)*

- ohne Herstellungserlaubnis: Audit durch QP/Leiter Qualitätskontrolle notwendig
- mit Herstellungserlaubnis: Abgrenzung der QP-Verantwortlichkeiten
- Inhalt des Analysenzertifikates
- Freigabebefugnis Analysenzertifikat

#### 3.7.6 *Einfuhr Fertigarzneimittel (spezielle Aspekte)*

- Chargenprüfung in EU/EWR
- Aufbewahrung Rückstellmuster in EU/EWR
- Probenahme grundsätzlich innerhalb EU/EWR
- Probenahme repräsentativ für gesamte Charge
  - Probenahme im Drittstaat nur mit Begründung (siehe Annex 16 (EU-GMP Leitfaden) Kap. 1.5.6)

### **3.8 Beanstandungen und Produktrückruf**

#### 3.8.1 *Grundsätzliches*

- SOP Beanstandungen und Rückrufe
- QRM gem. EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 1 angewendet
- Personal:
  - ausreichende Anzahl
  - angemessen geschult und erfahren
  - unabhängig von Verkaufs-/Marketingabteilung
  - ggf. interdisziplinäres Team
- Zeitnahe, formale QP-Information bei:
  - „Investigations“
  - Maßnahmen zur Risikoreduktion
  - Rückrufen

- **Zentrale Bearbeitung im Konzern:**
  - Zuständigkeiten/Verantwortlichkeiten definiert
  - keine Verzögerung durch Zentralisierung
- **VAV gem. EU-GMP Leitfaden Teil I Kap. 7 regelt Verantwortlichkeiten bzgl.:**
  - Bewertung
  - Entscheidung
  - Informationsfluss/-pflichten
  - Maßnahmen zur Risikominimierung von Produktmängeln
- **Behördeninformation bei:**
  - fehlerhafter Herstellung
  - Produktmangel
  - Fälschung
  - Non-Compliance bzgl. Zulassung/Spezifikation
  - sämtlichen „serious quality problems“
  - potentiellm Rückruf oder Nichtverfügbarkeit

## **Beanstandungen**

### **3.8.2 Ablaufprozedere Beanstandung (SOP)**

- **initiale Erfassung:**
  - Erfassung/Bewertung/Dokumentation sämtlicher Beanstandungen
  - nicht qualitätsbezogene Beanstandungen (z. B. Verdacht UAW) → Pharmakovigilanzsystem
  - Beschreibung Qualitätsmangel
  - initiale Bewertung/Klassifizierung
  - Anforderung beanstandetes Produktes und Untersuchung
- **Untersuchung:**
  - vollständige Dokumentation der originalen Informationen
  - Risikobewertung bzgl. Validität und Ausmaß
  - Feststellung Ausmaß (u. a. mittels Rückstellmusteruntersuchung, Review Chargendokumentation, Review Vertriebsdokumentation)
  - Lagerbestände/weitere Chargen/andere Produkte berücksichtigen und ggf. untersuchen
  - Review bisherige Beanstandungen bzgl. aktueller Beanstandung
  - zeitnah Berücksichtigung Risikolevel und Non-Compliance bzgl.:
    - Zulassung
    - PSF (IMPD)
    - GMP
  - Untersuchung vollständig dokumentiert
- **Entscheidungsprozess:**
  - finale Bewertung/Klassifizierung gemäß Untersuchung
  - Entscheidung bzgl. Maßnahmen zur Risikominimierung in Vertriebskette (z. B. Lagersperrung, Chargen- oder Produktrückruf)
  - Bewertung Maßnahmen bzgl. Nichtverfügbarkeit
  - Maßnahmen Risikominimierung aktuellem Untersuchungsstand angepasst
- **Kommunikation:**
  - zeitnahe Kommunikation zwischen Hersteller, Zulassungsinhaber/Spon-

- sor; zuständige Behörde bei möglichem Rückruf oder Nichtverfügbarkeit
  - interne und externe Kommunikationspflichten und -wege definiert
  - Entscheidungsprozess vollständig dokumentiert
- „Root Cause“ Analyse:
  - angemessene Ursachensuche
  - ggf. nur wahrscheinlichen „Root Cause“ identifizieren
  - besondere Aufmerksamkeit bzgl. Fälschung als mögliche Ursache
  - Ursache „Human error“: Formale Begründung erforderlich:
    - Prozessbezogene/verfahrenstechnische/systemische Gründe explizit auszuschließen
  - Review und Trendanalyse Berichte bzgl. spezifischer oder sich wiederholender Probleme
- CAPA:
  - Angemessenheit
  - vollständige Dokumentation
  - Effektivität überwachen und bewerten

## **Produktrückrufe**

### **3.8.3 Allgemeines**

- Verfahren zum Rückruf/Risikominimierung etabliert und fortlaufend aktualisiert
- jede qualitätsbezogene Rückholung aus Vertriebskette ist Rückruf
- Rückruf sofort/jederzeit möglich
- Rückruf ggf. noch vor Abschluss Untersuchung bzw. Root Cause Analyse
- Eindeutigkeit Vertriebsunterlagen:
  - Adresse, Telefon, Fax
  - 24h Erreichbarkeit
  - Ch.-B.
  - Liefermenge
  - einschließlich Ärztemuster und Exportprodukte
- IMPs:
  - sämtliche in- und ausländischen Prüfeinrichtungen bekannt
  - IMPs mit Zulassung: Hersteller/Sponsor muss Zulassungsinhaber informieren
  - Sponsor stellt sofortiges Entblinden sicher (Ausmaß des Entblindens nur, soweit erforderlich)
- andere Risikominimierungsmaßnahmen als Rückruf:
  - Abstimmung mit Behörde
  - immer Einzelfallentscheidung
  - z. B. Information der Fachkreise

### **3.8.4 Information Behörde**

- Behördeninformation und Abstimmung vor beabsichtigtem Rückruf:
  - Ausnahmefall: „serious impact on health“
- Behördenkonsultation bzgl. Rückrufausmaß
- Nicht-Rückruf aufgrund Verfall: Information Behörde

### 3.8.5 *Alternativlose Produkte*

- Nichtverfügbarkeit bei Risikominimierungsmaßnahmen berücksichtigen
- Nicht-Rückruf vorher mit Behörde abstimmen
- Durchführung Rückruf
- Ablaufprozedere gem. SOP
- interne Melde-/Informationswege definiert (Betriebsstätte, Konzern)
- externe Melde-/Informationswege definiert (Kunden, Behörde)
- Sperrung aktueller Lagerbestände
- vollständige Feststellung Vertriebsdokumentation
- umgehende Kommunikation
- Cave: Mitvertreiber, Parallelimporteure
- Klassifizierung (RAS Klassen I-III)
- Einbindung Stufenplanbeauftragter, QP
- Abschlussbericht (einschließlich Mengenzuordnung auszuliefern vs. retourniert)

### 3.8.6 *Retoure zurückgerufener Produkte*

- SOP Rücknahme
- Kennzeichnung
- separate, sichere Lagerung
- weitere Bestimmung begründen, dokumentieren, mit Behörde abstimmen
- dokumentierte Vernichtung
- Haltbarkeit von „reworked batches“ beachten
- SOP „reworking of batches“

### 3.8.7 *Effektivität Rückruf-System bewerten*

- periodische Durchführung
- „Within office-hours as well as out-of-office-hours“-Situationen berücksichtigen
- „Mock recall actions“ durchführen
- vollständige Dokumentation

## 3.9 **Selbstinspektion**

### 3.9.1 *Verfahren zur Durchführung*

- Verantwortlichkeiten Durchführung
- Benennung Auditoren:
  - Beteiligung Qualitätssicherung
- Einbindung Geschäftsleitung
- Festlegung Inspektionsprogramm:
  - Geltungsbereich
  - Umfang
  - Häufigkeit
- Anforderungen an Auditoren:
  - Unabhängigkeit von auditiertem Bereich
  - externe Sachverständige
  - Qualifikation
  - Fortbildung

- Bericht:
  - Format
  - Verteiler
- Follow-up:
  - Definition Maßnahmen
  - Maßnahmenverfolgung

### 3.9.2 *Programm - Planung*

- Datum/Zeitraum Durchführung
- zu inspizierende Bereiche:
  - Personal
  - Räumlichkeiten und Ausrüstung
  - Dokumentation
  - Produktion und Lager
  - QK
  - ausgelagerte Aktivitäten
  - Beanstandungen und Rückrufe
  - Vertrieb
  - Selbstinspektionen
  - Themen für das laufende Jahr
- Auditor/Auditoren
- bei Lohnherstellern: Audits durch Auftraggeber

### 3.9.3 *Dokumentation*

- Bericht:
  - Name, Unterschrift Auditor
  - Mängel
  - Maßnahmenfeststellung
- Umsetzung Maßnahmen
- möglichst keine Einsicht der Berichte durch Inspektoren
- Übersicht durchgeführte Selbstinspektionen

### **3.10 Lagerung, Vertrieb und Versand**

▪

### **3.11 Fragen aus der Bewertung des Zulassungsantrags**

▪

### **3.12 Sonstige festgestellte spezielle Aspekte/geplante Änderungen**

▪

### **3.13 Firmenbeschreibung des Standortes/Beurteilung des SMF**

▪

## **4 Verschiedenes**

### **4.1 Entnommene Proben**

### **4.2 Verteiler zum Inspektionsbericht**

### **4.3 Sonstiges**

## **5 Anlagen**

1.

## **6 Aufstellung der Fehler und Mängel**

### **6.1 Kritische Fehler und Mängel**

6.1.1

### **6.2 Schwerwiegende Fehler und Mängel**

6.2.1

### **6.3 Sonstige Fehler und Mängel**

6.3.1

### **6.4 Bemerkungen und Hinweise**

*Es wurden folgende Punkte im Rahmen der Inspektion detailliert angesprochen, die zum Teil im Bericht, nicht jedoch unter Punkt 6.3 aufgeführt sind:*

▪

*Anmerkungen zur Antwort des inspizierten Betriebs auf die gefundenen Fehler und Mängel*

▪

*Anmerkungen zu den Fragen/Punkten, die im Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde aufgeworfen wurden*

▪

## **7 Empfehlungen**

*(Für den Fall, dass die Inspektion im Auftrag Dritter durchgeführt wurde)*

## 8 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

.....	.....
Datum	Name, Unterschrift Teamleitung Behörde
Datum	ggf. weitere Namen, Unterschriften Behörde