



<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 1 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Inspektion; Besichtigung; Überwachung	
<b>Querverweise</b>	021101; 041101; 041102; 071101; 071103; 071104; 071106; 071108; 071111; 071145; 071146; 121101; 121103; 121107; 121108; 151101; 151108; 071207; 071209	
<b>erstellt</b>	EFG 02	
<b>CoCP-Relevanz</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
	CoCP (EMA/572454/2014 Rev 17): Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Rainer Gnibl	13.10.2016
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ	06.01.2017
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich  Dr. Annett Zielosko  Vorsitzende AG AATB	06.01.2017
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Jürgen Sommerhäuser  Vorsitzender AG TAM	06.01.2017
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Birgit Straubinger  Vorsitzende AG TT	17.01.2017
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 2 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Zweck

Zweck dieser Verfahrensanweisung ist die Erstellung von Kriterien für die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von GMP-Inspektionen, um ein einheitliches Handeln durch die zuständigen Überwachungsbehörden sicherzustellen.

Für Drittlandinspektionen ist zusätzlich VAW 071103 anzuwenden. Für die Koordinierung und Zusammenarbeit im Zusammenhang mit von der EMA veranlassten Inspektionen entsprechend der Verordnung (EG) Nr.726/2004 im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens gilt zusätzlich VAW 071104.

Ausgenommen von dieser Verfahrensanweisung sind Inspektionen von Großhandelsbetrieben (siehe VAW 071145), Auftragsforschungsinstituten (siehe VAW 071146), Apotheken und Krankenhausapotheken.

Inspektionen nach § 25 Abs. 5 und Abs. 8 (zulassungsbezogene Inspektionen) sowie nach § 63b Abs. 5a (Meldung von Nebenwirkungen) AMG fallen in den Bereich der zuständigen Bundesoberbehörden und sind nicht Gegenstand dieser Verfahrensanweisung.

Diese VAW regelt auch das Verfahren zur Inspektion der Hersteller von Tierarzneimitteln, Fütterungsarzneimitteln und Mitteln im Sinne § 1 der Tierimpfstoff-Verordnung, welche der GMP-Pflicht unterliegen.

Die VAW regelt außerdem das Verfahren zur GMP-Inspektion von Wirkstoffherstellern, welche der Erlaubnispflicht gem. § 13 AMG unterliegen.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:


- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)<sup>1</sup>
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)<sup>1</sup>
- Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz - TierGesG)<sup>1</sup>
- Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz (Tierimpfstoff-Verordnung)<sup>1</sup>
- Die von der Europäischen Kommission veröffentlichten Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch / Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoCP, EMA/572454/2014 Rev 17):

Procedures Related to GMP Inspections

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

---

<sup>1</sup> In der bei Publikation der VAW geltenden Fassung

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 3 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 3 Verfahren

### 3.1 Dokumentation

Alle zur Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen notwendigen bzw. erstellten Unterlagen und Dokumente sind gemäß den entsprechenden Ländervorgaben sicher zu verwalten.

### 3.2 Arten von Inspektionen

Je nach Zielsetzung und unter Berücksichtigung der Aktivitäten des Unternehmens wird die Entscheidung getroffen, welche Inspektionsart durchgeführt wird.

Folgende Inspektionsarten im Zuständigkeitsbereich der Überwachungsbehörde werden unterschieden:

- Abnahmeinspektion
- allgemeine GMP-Inspektion
- produkt- oder verfahrensbezogene GMP-Inspektion
- Teilinspektion
- Nachinspektion
- anlassbezogene GMP-Inspektion (z. B. Beschwerden, Beanstandungen)

Eine Kombination der unterschiedlichen Inspektionsarten ist möglich.

Die vollständige Inspektion aller Betriebsteile großer Betriebe sollte innerhalb von 5 Jahren erfolgen.


### 3.3 Allgemeine Aspekte bei Inspektionen

Die Rolle des Inspektionsteams besteht in erster Linie im Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier gemäß den Vorschriften der Europäischen Union.

Es überprüft dabei, ob insbesondere der EU-GMP-Leitfaden, Regelungen im europäischen oder nationalen Bereich oder andere Vorgaben zum Stand von Wissenschaft und Technik, einschließlich der Vorgaben durch die Zulassung sowie die Bestimmungen des AMG, der AMWHV bzw. des TierGesG und der Tierimpfstoff-Verordnung von den Herstellern beachtet oder eingehalten werden.

Das Inspektionsteam ermittelt in erster Linie, ob die verschiedenen Elemente des Qualitätsmanagementsystems wirksam, für die Einhaltung des EU-GMP-Leitfadens geeignet und tatsächlich eingeführt sind. Zu seinem Aufgabenbereich gehört es festzustellen, ob das Arzneimittel mit der von der für die Zulassung zuständigen Bundesoberbehörde oder der EMA genehmigten Produktbeschreibung übereinstimmt und damit den Zulassungsfestlegungen für das Modellprodukt entspricht.

Das Inspektionsteam muss sich bewusst sein, dass die Inspektion die normalen Arbeitsabläufe des Unternehmens stört. Es hat die Inspektion so zu planen, dass das während der Begehung hergestellte Produkt nicht einem zusätzlichen Risiko ausgesetzt wird.

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 4 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Es muss bestrebt sein, während der Inspektion zu einer positiven Atmosphäre beizutragen. Eine Inspektion sollte üblicherweise motivierende Elemente einschließen.

Die Aufgabe des Inspektionsteams ist nicht allein auf das Aufzeigen von Fehlern, Mängeln und Widersprüchen beschränkt. Es ist bereit, bei Fragen zu Verbesserungen aus fachlicher Sicht Auskunft zu erteilen. Dabei hat es die Übernahme beratender Funktion für den Betrieb zu vermeiden. Es muss sich seines Einflusses in Entscheidungsprozessen als Folge seiner Tätigkeit bewusst sein.

Die während der Inspektion erhaltenen vertraulichen Informationen müssen mit Integrität und großer Sorgfalt gehandhabt werden.

### **3.4 Planung und Vorbereitung von Inspektionen**

#### **3.4.1 Inspektionsplanung**

Die zuständigen Inspektorate legen die Reihenfolge oder den Zeitrahmen zur Durchführung der Inspektionen im Voraus in einem Inspektionsjahresplan fest und arbeiten ein Programm aus, welches die in § 64 Abs. 3 AMG bzw. § 19 Tierimpfstoff-Verordnung festgelegten Inspektionsintervalle berücksichtigt. Auf die VAW 071101 wird verwiesen.


Die Inspektionen werden im Team durchgeführt, welches unter Berücksichtigung der Inspektionsart zusammengesetzt wird (VAW 071106). In begründeten Einzelfällen können Inspektionen von einer Inspektorin bzw. einem Inspektor allein durchgeführt werden. Erklärungen zu Interessenkonflikten gemäß VAW 021101 müssen in aktueller Version vorliegen und berücksichtigt werden.

#### **3.4.2 Inhaltliche Vorbereitung von Inspektionen**

Vor Durchführung einer Inspektion macht sich das Inspektionsteam mit dem zu inspizierenden Unternehmen vertraut.

Die inhaltliche Vorbereitung erfolgt in Abhängigkeit von der Zielsetzung und der gewählten Inspektionsart und kann folgende Punkte einschließen:

- Prüfung der Firmenbeschreibung (SMF, siehe EU GMP-Leitfaden Teil III) und ggf. damit in Verbindung stehender Unterlagen
- Überprüfung der hergestellten / importierten Produkte
- Erkenntnisse aus früheren Inspektionsberichten
- Überprüfung etwaiger Folgemaßnahmen früherer Inspektionen
- Wichtige Aspekte der beantragten oder bestehenden Erlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 oder § 72 AMG bzw. § 12 TierGesG und § 38 Tierimpfstoff-Verordnung oder anderer wesentlicher nicht erlaubnispflichtiger Tätigkeiten, einschließlich diesbezüglicher Abweichungen oder Veränderungen
- Überprüfung wesentlicher Änderungen von Ausrüstung, Prozessen und Schlüsselpersonal
- Überprüfung der Informationen behördlicher Datenbanken (z. B. EudraGMDP, PharmNet.Bund, FDA warning letters)


<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 5 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ggf. Einsicht in produktspezifische Unterlagen zu Herstellung, Import oder Prüfung
- Soweit zutreffend: Überprüfung der wichtigen Abschnitte der Zulassungsunterlagen eines oder mehrerer ausgewählter Produkte, deren zulassungskonforme Herstellung und Prüfung bei der Inspektion berücksichtigt werden soll
- Soweit zutreffend: Überprüfung von beantragten, genehmigten oder abgelehnten Zulassungsänderungen
- Produktrückrufe seit der letzten Inspektion
- Zusammenstellung von Auflagen im Rahmen etwaiger Stufenplanverfahren
- Überprüfung von Beschwerden, Beanstandungen (einschließlich Produktmängeln), die seit der letzten Inspektion gemeldet oder festgestellt wurden sowie der Bearbeitung dieser Fälle.
- Überprüfung ggf. vorhandener Untersuchungsergebnisse von amtlich gezogenen Proben seit der letzten Inspektion
- Berücksichtigung des Probenplans
- Überprüfung von speziellen pharmazeutischen und anderen Normen (z. B. Standards und Leitlinien) sowie Vorschriften, die den inspizierten Betrieb / Bereich betreffen
- Einsichtnahme in die einschlägigen Besichtigungshandbücher (Aide-Mémoires), soweit vorhanden
- Produktionsplan

Die Teamleitung stellt für die vorgesehene Inspektion einen schriftlichen Plan auf, der insbesondere folgende Punkte umfasst:

- Datum und Ort der Inspektion
- voraussichtliche Teammitglieder; Aufgabenverteilung im Inspektionsteam
- Art der Inspektion nach Nr. 3.2
- Zweck und Umfang der Inspektion unter Berücksichtigung früherer Inspektionen
- Feststellung der zu inspizierenden Organisationseinheiten
- voraussichtliche Zeit und Inspektionsdauer für wesentliche Inspektionsbereiche (Betriebsanlagen, Verfahren usw.)
- Feststellung der direkt für die Produktion, Qualitätskontrolle und Qualitätsmanagement verantwortlichen Personen. Für den Fall, dass bestimmte Produkte und / oder Verfahren zu inspizieren sind, Feststellung der direkt für diese Produkte und / oder Verfahren verantwortlichen Personen
- etwaige Probenahmen
- Zeitplan für die Abschlussbesprechung
- ungefährer Zeitplan zur Übersendung des Inspektionsberichts

Von der Erstellung eines schriftlichen Inspektionsplanes kann bei kurzfristig anberaumten GMP-Inspektionen, z. B. im Falle von Beanstandungen, abgesehen werden. In solchen Fällen wird der Inspektionsplan zumindest mündlich vorab zwischen den Teammitglie-

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 6 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

dem erörtert.

Der schriftliche Inspektionsplan wird allen Teammitgliedern rechtzeitig zur Vorbereitung zur Verfügung gestellt.

### **3.4.3 Ankündigung von Inspektionen**

Die zuständigen Behörden sind berechtigt, während der üblichen Geschäftszeiten (auch im Schichtbetrieb) Inspektionen vorzunehmen. Allgemeine GMP-Inspektionen werden in der Regel vorher angekündigt. Bei der vorherigen Ankündigung werden Inspektionsdatum, die Zeitdauer, die für die Inspektion im Betrieb angesetzt ist, und benötigtes leitendes Personal dem Unternehmen mitgeteilt. In Abhängigkeit vom Grund der Inspektion bzw. der Inspektionsart wird das Unternehmen über das Inspektionsziel in Kenntnis gesetzt. Gleichzeitig kann das Unternehmen in diesem Zusammenhang bereits aufgefordert werden, vor der Inspektion bestimmte Dokumente (z. B. SMF, Liste der vorhandenen Verfahrensanweisungen, Validierungsberichte) zuzusenden bzw. bei der Inspektion bestimmte Dokumente vorzulegen.

GMP-Inspektionen im Falle von Beschwerden und Beanstandungen erfolgen in der Regel unangemeldet.

## **3.5 Durchführung von Inspektionen**

### **3.5.1 Eröffnungsbesprechung**

Das Inspektionsteam trifft in der Regel mit der Geschäftsführung und dem leitenden Personal des Betriebes zusammen. Die Teamleitung stellt das Inspektionsteam vor und beschreibt den Inspektionsplan (vorbehaltlich unangekündigter Änderungen). Die Eröffnungsbesprechung sollte in der Regel nicht länger als 30 min dauern.

Die Teamleitung berücksichtigt in der Eröffnungssitzung folgende Punkte:


- Darstellung von Zweck und vorgesehenem Umfang der Inspektion
- Mitteilung der teilnehmenden Personen seitens des Betriebes
- Überprüfung der Managementstruktur des Unternehmens (Organisationsschema)
- Überblick, welche Unterlagen während der Inspektion erforderlich sein können

Das Unternehmen wird gebeten, ggf. folgende Punkte darzustellen:

- Qualitätsmanagementsystem und Qualitätspolitik
- signifikante Änderungen seit der letzten Besichtigung bzgl. Räumen, Einrichtung, Produkten und Personal
- Erläuterungen zur Behebung von Fehlern und Mängeln, falls nicht bereits schon der Behörde mitgeteilt
- Zuordnung von Firmenvertretern zur Inspektionsbegleitung

Die Firma sollte den Inspektorinnen und Inspektoren bei Bedarf einen geeigneten Raum zur Verfügung stellen.

Eine sofortige Begehung nach Ankunft in der Betriebsstätte kann im Einzelfall von Nut-

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 7 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

zen sein.

## **3.5.2 Begehung der Betriebsanlagen**

### **3.5.2.1 Allgemeines**

Der Umfang der Betriebsbegehung wird in Abhängigkeit von der Zielsetzung der Inspektion und der Inspektionsart festgelegt und ggf. im Verlauf der Inspektion an die Erfordernisse angepasst. Bei der Betriebsbegehung folgt das Inspektionsteam unter Berücksichtigung des EU-GMP-Leitfadens normalerweise dem logischen Weg des Ausgangsmaterials vom Wareneingang durch die Produktionsbereiche und die Qualitätskontrollbereiche zum Lager für die freigegebene Fertigware. Bei speziellen Problemen oder Anforderungen kann es zweckmäßig sein, die Inspektion nur auf eine Abteilung des Unternehmens zu konzentrieren, z. B. eine Abteilung, die sterile Darreichungsformen oder nichtsterile Darreichungsformen produziert. Wesentliche Versorgungsbereiche sind dabei einzubeziehen, z. B. Wasser-, Dampf- und Luft-, Staubabzugssysteme und ingenieurtechnische Dienste.

Während der Betriebsbegehung wird in der Regel die Teamleitung ihre Beobachtungen unmittelbar bei den begleitenden Personen und - falls erforderlich - bei dem Aufsichts- oder Betriebspersonal ansprechen, um Fakten festzustellen, Problembereiche aufzuzeigen und Einsatz und Qualifikation des Personals zu beurteilen. Das Inspektionsteam dokumentiert während der gesamten Inspektion stichpunktartig und eindeutig seine Feststellungen. Diese Notizen dienen als Grundlage des Inspektionsberichts.

### **3.5.2.2 Kurzer Rundgang**

Bei einer Erstinspektion oder bei wesentlichen Änderungen der Räume kann eine kurze Begehung des gesamten Betriebes bzw. des geänderten Bereiches durchgeführt werden, damit das Inspektionsteam einen Überblick über die örtlichen Gegebenheiten gewinnen und / oder sich mit wichtigen Änderungen vertraut machen kann.

### **3.5.2.3 Ausführlicher Rundgang**

Die ausführliche Betriebsbegehung dient der Feststellung, ob Räumlichkeiten und Einrichtung geeignet sind und ob die Art ihrer Nutzung dem vorgesehenen Verfahrenszweck entspricht.


## **3.5.3 Überprüfung der Unterlagen**

Entsprechend Inspektionsart und -umfang ist das Dokumentationssystem auf Übereinstimmung mit dem EU-GMP-Leitfaden zu überprüfen.

Bei allgemeinen GMP-Inspektionen gehört hierzu insbesondere die Überprüfung nachfolgender Unterlagen:

- Arbeitsplatzbeschreibungen für das leitende bzw. verantwortliche Personal; bei Blutspendeeinrichtungen Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitungen haben können



<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 8 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Qualifizierungs- und Validierungsunterlagen
- Verfahrensanweisungen
- Herstellungsanweisungen für alle Herstellaktivitäten gemäß § 4 Abs. 14 AMG bzw. § 11 Abs. 1 Satz 3 TierGesG sowie die dazugehörigen Protokolle anhand von Stichproben in der Chargendokumentation
- Prüfanweisungen sowie die dazugehörigen Protokolle
- Übereinstimmung der Verfahren mit den Zulassungsunterlagen
- Freigabeverfahren einschließlich Funktion der sachkundigen Person
- Freigaberegister
- andere Aufzeichnungen, welche die verschiedenen Produktions-, Qualitätskontroll- und Vertriebsvorgänge betreffen
- Verträge im Rahmen der Auftragsherstellung und -prüfung einschließlich System für die Durchführung von Audits
- das System für die Aufzeichnung und Überprüfung von Beanstandungen bzw. für den Rückruf von Arzneimittelchargen
- Bearbeitung von Beschwerden und Beanstandungen im Einzelfall
- fristgerechte Umsetzung der Auflagen aus Stufenplanverfahren
- Schulungsunterlagen
- das System für die Durchführung von Selbstinspektionen im Unternehmen (ohne Einsichtnahme in Details der Selbstinspektionsprotokolle)
- das System der Lieferantenbewertung
- begleitende Produktstabilitätsprüfungen
- periodische Produktqualitätsüberprüfungen


Bei produktbezogenen GMP-Inspektionen gehören hierzu insbesondere:

- Übereinstimmung der Verfahren mit den Zulassungsunterlagen
- Herstellungsanweisungen für alle Herstellaktivitäten gemäß § 4 Abs. 14 AMG bzw. § 11 Abs. 1 Satz 3 TierGesG sowie die dazugehörigen Protokolle anhand von Stichproben in der Chargendokumentation
- Prüfanweisungen sowie die dazugehörigen Protokolle
- Analysenmethoden und -ergebnisse für die Untersuchung von Ausgangsmaterialien, Bestandteilen, Zwischen- und Endprodukten

#### **3.5.4 Probenahme**

Während der Inspektion können Proben entnommen werden (siehe VAW 071111 bzw. § 24 Abs. 8 TierGesG und § 19 Tierimpfstoff-Verordnung).



<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 9 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **3.5.5 Besonderheiten produktbezogener GMP-Inspektionen**

#### **3.5.5.1 Allgemeines**

Inspektionen nach § 64 AMG bzw. § 24 TierGesG, § 3 Abs. 2 und § 19 Tierimpfstoff-Verordnung können die Überprüfung der Übereinstimmung mit der Zulassung umfassen.

Die zuständige Behörde kann Sachverständige beiziehen. Bei Inspektionen der Herstellung bestimmter Arzneimittel (§ 64 Abs. 2 Satz 3 AMG) sollen Angehörige der zuständigen Bundesoberbehörde als Sachverständige beteiligt werden. Dies wird in der VAW 071106 näher geregelt.

#### **3.5.5.2 Besondere Aspekte bei der Inspektionsvorbereitung**

##### **3.5.5.2.1 Vorbereitende Dokumentation**

Das Inspektionsteam sollte ggf. alle einschlägigen Abschnitte des Zulassungsantrags bzw. der Zulassung zur Verfügung haben, um sich während der Inspektion jederzeit darauf beziehen zu können.

##### **3.5.5.2.2 Überprüfung der Erlaubnisse**

- Ist eine Erlaubnis nach § 13 oder § 72 Absatz 1 AMG (VAW 151101) bzw. § 12 Abs. 1 TierGesG oder eine Einfuhrgenehmigung gem. § 38 Tierimpfstoff-Verordnung erteilt worden?
- Erfüllt jeder beauftragte Betrieb (Apotheke, Prüfstelle, Prüflabor, Hersteller) die Voraussetzungen nach § 14 Abs. 4 AMG?
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Tierseuchenerreger-Verordnung?
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Tierseuchenerreger-Einfuhrverordnung?
- Besitzt der Betrieb ggf. eine Erlaubnis nach Infektionsschutzgesetz?


##### **3.5.5.3 Überprüfung der Produktionsvorgänge**

Hierbei wird überprüft, ob alle Herstellungsvorgänge in Übereinstimmung mit den entsprechenden Festlegungen im Rahmen des Zulassungsantrages bzw. durch die Zulassung sind.

Das Inspektionsteam überprüft ebenfalls, ob die Einzelheiten in Herstellung und Qualitätskontrolle eines Produktes, wie sie im Zulassungsantrag bzw. der Zulassung für dieses Produkt festgelegt oder geändert wurden, bei der Herstellung des Produktes beachtet werden.

Bei der Inspektion wird durch Prüfung aller einschlägigen Räume, Einrichtungen und Unterlagen ermittelt, ob die Spezifikationen der Zulassung bzw. des Zulassungsantrages eingehalten werden. Die Prüfung kann folgende Punkte umfassen:

- Zusammensetzung des Arzneimittels
- Herkunft und Beschaffenheit von Wirkstoffen und anderen Bestandteilen

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 10 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Herstellungsbeschreibung
- Herstellungsverfahren einschließlich Inprozesskontrollen
- Kontrolle der Zwischenprodukte
- Behältnisse
- Verpackungsmaterialien
- Kennzeichnung
- Kontrolle des Fertigprodukts
- andere vom zugezogenen Sachverständigen geforderten Angaben, einschließlich laufender Stabilitätsuntersuchungen
- Chargendokumentation

#### **3.5.5.3.1 Beschwerden / Beanstandungen**

Sofern das Arzneimittel bereits in den Verkehr gebracht wird, sind produktbezogene Beschwerden und Beanstandungen zu überprüfen.

#### **3.5.5.3.2 Ergänzungen und Änderungen**

Nach Zulassungserteilung kann der Zulassungsinhaber Ergänzungen und Änderungen der ursprünglichen Angaben beantragen oder anzeigen. Wo solche Ergänzungen und Änderungen vorgenommen wurden, sollte das Inspektionsteam die Zulassungskonformität überprüfen.

#### **3.5.5.4 Weitere Regelungen zur Durchführung von Inspektionen**


Ergänzende Regelungen zur Inspektion von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten sowie zur Inspektion von Herstellern und Importeuren von Wirkstoffen für Arzneimittel sind den Aide-Mémoires AiM 071207 (Wirkstoffe) und AiM 071209 (klinische Prüfpräparate) zu entnehmen.

#### **3.5.6 Abschlussbesprechung**

Nach Abschluss der Inspektion sollte die Teamleitung bei der Abschlussbesprechung die Feststellungen vor verantwortlichen Vertreterinnen / Vertretern des Unternehmens (möglichst Teilnahme der Geschäftsführung analog der Eröffnungsbesprechung) zusammenfassen. Hierzu ist eine vorherige Abstimmung der Teamleitung mit den Teammitgliedern erforderlich.

Die während der Inspektion festgestellten Fehler und Mängel sowie ihre Bedeutung sollten erörtert und gegenüber den Verantwortlichen bewertet werden (VAW 121103), damit Fristen für Korrekturmaßnahmen festgesetzt werden können. Hierbei wirkt das Inspektionsteam darauf hin, dass die Feststellungen von dem Unternehmen verstanden und möglichst akzeptiert werden.

Soweit möglich, sollten bei der Abschlussbesprechung alle wichtigen Feststellungen mit-

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 11 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

geteilt werden, damit das Unternehmen notwendige Maßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt einleiten kann. Termine für die Behebung von Fehlern und Mängeln werden festgelegt. Falls gewünscht, können erste Vorschläge des Unternehmens für Maßnahmen erörtert werden.

Im Falle von kritischen Fehlern und Mängeln (F1, siehe VAW 121103) muss die Teamleitung sofort behördliche Maßnahmen einleiten (VAW 121103; für Tierimpfstoffe siehe § 24 Abs.3 TierGesG). Bei schwerwiegenden (F2) oder sonstigen Mängeln (F3) liegt der Zeitpunkt des Einleitens von behördlichen Maßnahmen gemäß VAW 121103 im Ermessen der Behörde.

Sofern während der Inspektion eine GMP-non-compliance festgestellt wird, richtet sich das Vorgehen nach der VAW 121108, für immunologische Tierarzneimittel nach § 18 Tierimpfstoff-Verordnung oder ggf. § 24 Abs. 3 TierGesG.

Anordnungen können mündlich getroffen werden, sie sind durch die Behörde umgehend schriftlich zu bestätigen.

### **3.6 Nachbereitung der Inspektion**

#### **3.6.1 Inspektionsbericht**

Über das Ergebnis der Inspektion ist eine Niederschrift (Inspektionsbericht) anzufertigen. Anforderungen an Fristen, Inhalt und Form sind in der VAW 071108 beschrieben.

Die in der Abschlussbesprechung vorgetragenen Fehler und Mängel werden nach der Inspektion im Inspektionsbericht in schriftlicher Form bestätigt und bilden ggf. die Grundlage für weitere behördliche Maßnahmen (siehe VAW 121103 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG).

Für die Auswertung von Inspektionen kann das Format der Anlage genutzt werden.


Zur Auswertung von Fehlern und Mängeln sowie von Inspektionsberichten muss grundsätzlich eine zweite GMP-Inspektorin / wissenschaftliche Mitarbeiterin bzw. ein zweiter GMP-Inspektor / wissenschaftlicher Mitarbeiter hinzugezogen werden (VAW 121103, Kap. 3.3).

Darüber hinaus wird zur Auswertung der Inspektionsberichte und zur Bewertung der Feststellung und Klassifizierung von Fehlern und Mängeln (im Rahmen der regelmäßigen Bewertung der Qualifikation von Inspektorinnen und Inspektoren) auf die VAW 041101 bzw. 041102 (immunologische Tierarzneimittel) verwiesen.

#### **3.6.2 Festlegung des Inspektions-Jahresturnus**

Im Nachgang zu einer Inspektion ggf. nach Vorlage des Maßnahmenplans und Abschluss der Korrekturmaßnahmen der Firma legt das Inspektionsteam den Jahresturnus fest. Der Turnus kann zwischen 1 und maximal 3 Jahren liegen (siehe VAW 071101; für Tierimpfstoffe siehe § 19 Tierimpfstoff-Verordnung).

Die Durchführung ggf. kurzfristig anzuberaumender Inspektionen im Zusammenhang mit Beanstandungen und Beschwerden (z. B. Rückrufen, Verbraucherbeschwerden) bleibt hiervon unberührt.

<b>Verfahrensanweisung 07110206</b>	<b>Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von Inspektionen im Bereich GMP</b>	Seite 12 von 12
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.6.3 Maßnahmen im Zusammenhang mit einer Inspektion

Die Entscheidung über Maßnahmen (siehe VAW 121103 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG) richtet sich nach der Bewertung der Fehler und Mängel (siehe VAW 121103).

Dabei ist die Beseitigung von Fehlern und Mängeln zu kontrollieren. Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Nachinspektion soll dabei erwogen werden, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Änderungen ausgeführt werden.

### 3.6.4 Ausstellen eines GMP-Zertifikates

Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion wird dem Hersteller gem. § 64 Abs. 3f AMG bzw. gem. § 18 Abs. 1 Tierimpfstoff-Verordnung ein GMP-Zertifikat ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis geführt hat, dass die entsprechenden Grundsätze und Leitlinien eingehalten werden. Die Informationen werden in die gemeinsame Datenbank eingestellt (siehe VAW 151108) bzw. für immunologische Tierarzneimittel gemäß TierImpfStV an das zuständige Bundesministerium geleitet (siehe § 18 Abs. 2 Satz 2 TierImpfStV).

### 3.6.5 Information der Bundesoberbehörden

Die Inspektorate informieren die zuständigen Bundesoberbehörden, falls Zuwiderhandlungen gegen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes festgestellt wurden, die in die Zuständigkeit dieser Behörden fallen (z. B. nicht zulassungskonforme Herstellung, Mängel im Bereich Pharmakovigilanz).

### 3.6.6 Gebühren

Inspektionen sind in der Regel gebührenpflichtig. Es gelten die jeweiligen Kostenordnungen der Länder.

## 4 Anlagen und Formulare

Anlage: „Inspektionsauswertung“ (als gesonderte Excel-Datei 07110206\_Anlage.xls), optional

## 5 Änderungsgrund

Beseitigung der Mängel des Joint Audits