



Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 1 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Handbuch, Überwachung	
Querverweise	071102, 071206, 071211, 071212	
erstellt	EFG 02	März 2006
		Datum / Unterschrift
fachlich geprüft	Rudolf Völler	30.07.2008
formell geprüft	Gertrud Klump	05.09.2008
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Gert Bernscher, Vorsitzender AG AATB	 05.12.2008
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM	 10.12.2008
	Tierimpfstoffbereich Dr. Thomas Fröhlich, Vorsitzender AG TT	 16.12.2008
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 2 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Vorwort


Die Planung, Vorbereitung und Durchführung einer Inspektion ist in der VAW 071102 geregelt. Der im folgenden Text beschriebene Themenkatalog ist eine Zusammenstellung von Inspektionsschwerpunkten. Auf Details wurde aufgrund der Übersichtlichkeit und Praktikabilität verzichtet.

Der Themenkatalog kann sowohl zur Vorbereitung einer Inspektion als auch zur Durchführung verwendet werden. Während der Vorbereitung soll er als Planung der Themen dienen. Zur Inspektionsdurchführung kann er als Gedankenstütze sinnvoll sein.

Der Themenkatalog deckt alle Darreichungsformen und die verschiedenen Herstellungstätigkeiten ab. Der Inspektor hat somit prozess- und produktbezogen die Anforderungen anzupassen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Definitionen und Abkürzungen	4
1 Qualitätsmanagement/-sicherung.....	5
1.1 Aufbau des Systems.....	5
1.2 Aktive Beteiligung der Geschäftsleitung	5
1.3 Organisationsstruktur, Festlegung von Verantwortlichkeiten.....	5
1.4 Aufgaben der QM-/QS-Einheit.....	5
1.5 Qualitätsberichte zu den Produkten (Quality Product Review).....	5
1.6 Dokumentation	5
2 Personal	6
2.1 Organigramm.....	6
2.2 Verantwortlichkeiten gemäß AMG/Tierimpfstoffverordnung - Personal in Schlüsselstellung.....	6
2.3 sonstiges Personal	6
2.4 Qualifikation/Schulung und Fortbildung.....	6
2.4.1 Qualifikation	6
2.4.2 Schulungen.....	6
2.5 Gesundheit	6
2.6 Personalhygiene.....	7
2.6.1 Hygienisches Verhalten	7
2.6.2 Umkleideprozedere.....	7
2.6.3 Überwachung der Personalhygiene.....	7
3 Räume und Ausrüstungen.....	8
3.1 Räume	8
3.1.1 Allgemeine Anforderungen	8
3.1.1.1 Design und Layout.....	8
3.1.1.2 Alter des Gebäudes und Instandsetzungsmaßnahmen.....	8
3.1.1.3 Qualifizierung der Räume, Requalifizierung, Change control	8
3.1.1.4 Zutritt.....	8
3.1.1.5 Lageplan	8


Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 3 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.1.2	<i>Spezielle Anforderungen</i>	8
3.1.2.1	Produktionsbereiche	8
3.1.2.2	Sonderbereiche.....	10
3.1.2.3	Lagerbereiche	10
3.1.2.4	Qualitätskontrollbereiche	12
3.1.2.5	Nebenbereiche.....	12
3.1.3	Kreuzkontamination	13
3.1.4	Hygiene.....	13
3.1.5	Umgebungskontrollen.....	13
3.1.5.1	Physikalische Kontrollen	13
3.1.5.2	Mikrobiologische Kontrollen	13
3.2	Ausrüstung	14
3.2.1	Allgemein	14
3.2.2	Qualifizierung.....	14
3.2.3	Kalibrierung.....	14
3.2.4	Wartung	14
3.2.5	Reinigung/Sterilisation	15
3.2.5.1	Dokumentation.....	15
3.2.5.2	Validierung der Reinigungs- bzw. Sterilisationsverfahren.....	15
3.2.6	Schadhafte, fehlerhafte Ausrüstung	15
3.2.7	Gerätelogbuch	15
3.3	Versorgungssysteme	15
3.3.1	Wasser.....	15
3.3.2	Druckluft und Gase	16
3.3.2.1	Druckluft.....	16
4	Dokumentation	17
4.1	Aufbau eines Dokumentationssystems.....	17
4.1.1	Hierarchie der Dokumente	17
4.1.2	Erstellung, Implementierung	17
4.1.3	Verteilung, Austausch, Archivierung	17
4.1.4	Aktualisierung	17
4.2	Durchführung der Dokumentation.....	17
4.2.1	Dokumentation von Abweichungen	17
4.3	Dokumentation per EDV	17
5	Produktion	18
5.1	Ausgangsmaterialien	18
5.2	Wareneingang	18
5.3	Lagerung	18
5.4	Bereitstellung der Ausgangsstoffe	19
5.5	Wiegen	19
5.6	Vorbereitung der Herstellung.....	20
5.7	Herstellung	20
5.7.1	Allgemeines	20
5.7.2	Inprozesskontrollen.....	21
5.7.3	Dokumentation.....	21
5.8	Verpackung	22
5.8.1	Verpackungsmaterial	22
5.8.2	Verpackungsvorgänge.....	22
5.8.3	Dokumentation.....	22

5.9	VALIDIERUNG	23
5.10	Rückstellmuster	23
5.11	Abweichungen und Failure Investigation	23
5.12	Umarbeitung von Produkten, Einbringen in andere Chargen, Retouren	23
5.12.1	Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten	23
5.12.2	Einbringen in andere Chargen	24
5.12.3	Retouren	24
5.13	Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten	24
5.13.1	Dokumentation	24
5.13.2	Produktion	25
6	Qualitätskontrolle	27
6.1	Allgemeines	27
6.2	Räume und Ausrüstung	27
6.3	Dokumentation	27
6.4	Probenzug	28
6.5	Reagenzien und Chemikalien, Wasser	29
6.6	Referenzsubstanzen	29
6.7	Prüfung	29
6.7.1	Spezifikationen	29
6.7.2	Durchführung der Prüfungen	30
6.7.3	Mikrobiologische Prüfungen	31
6.8	Umgang mit OOS-Ergebnissen (out-of-specification)	32
6.9	Stabilitätsprüfungen	33
6.10	Freigabe	34
6.11	Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten	35
7	Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag, Qualifizierung von Lieferanten	36
7.1	Lohnherstellung und -prüfung	36
7.1.1	Externe Lohnhersteller und Prüfbetriebe	36
7.1.2	Audits	36
7.1.3	Bewertung und Zulassung	36
7.1.4	Herstellung/Prüfung für andere Betriebe	37
7.1.5	Vertrag	37
7.2	Qualifizierung von Lieferanten	37
8	Beanstandungen und Produktrückruf	38
8.1	Personal	38
8.2	Verfahren	38
8.2.1	Beanstandungen	38
8.2.2	Rückruf	38
8.3	Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten	39
9	Selbstinspektionen	40
	Literaturverzeichnis	41

Definitionen und Abkürzungen

siehe Glossar und Abkürzungsverzeichnis

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 5 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Qualitätsmanagement/-sicherung

1.1 Aufbau des Systems

- Darstellung (Verwendung von Normen, Darstellung der Ebenen, Begrifflichkeiten)

1.2 Aktive Beteiligung der Geschäftsleitung

- Festlegung von Qualitätszielen (Policies)
- Sonstige Einbindung (Personal und finanzielle Mittel, Management-Review)

1.3 Organisationsstruktur, Festlegung von Verantwortlichkeiten

- Organigramm, personelle Verantwortungen (Stellenbeschreibung)
- Installierung einer unabhängigen QM-/QS-Einheit

Siehe Kapitel 2.1

1.4 Aufgaben der QM-/QS-Einheit


- Koordination und/oder Mitwirkung bei z. B. Audits/Selbstinspektionen, Schulungen, Dokumentation, Validierung/Qualifizierung
- Einbindung der sachkundigen Person

1.5 Qualitätsberichte zu den Produkten (Quality Product Review)

- Struktur der Qualitätsberichte
- Auswertung, Konsequenzen

1.6 Dokumentation

siehe Kapitel 4

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 6 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Personal

2.1 Organigramm

- aktuell gültiges Organigramm
- plausible Funktionsdarstellung

2.2 Verantwortlichkeiten gemäß AMG/Tierimpfstoffverordnung - Personal in Schlüsselstellung

Geschäftsleitung, sachkundige Person, Leiter der Herstellung, Leiter der Qualitätskontrolle, Stufenplanbeauftragter, Informationsbeauftragter, weiteres verantwortliches Personal

- Anwesenheit im Betrieb
- Verantwortungsbereich schriftlich festgelegt (Stellen-/detaillierte Arbeitsplatzbeschreibung) (ausreichende Vollmachten, Befugnisse, Abgrenzungen, aktuell und unterschrieben)
- Kongruenz mit dem Organigramm
- Vertretungsregelung

2.3 sonstiges Personal

- Verantwortungsbereich schriftlich festgelegt (Stellen-/detaillierte Arbeitsplatzbeschreibung)

2.4 Qualifikation/Schulung und Fortbildung

2.4.1 Qualifikation


- Qualifikation des Personals (intern/extern)

2.4.2 Schulungen

- Schulungsprogramme (Planung, Inhalte, Personenkreis (auch: Schlüsselpersonal), Häufigkeit)
- Schulungstypen: Eingangsschulungen, tätigkeitsbezogene (praktische) Schulungen, anlassbezogene Schulungen (z.B. bei Veränderungen, im Rahmen korrigierender Aktionen), interne bzw. externe Schulungen
- Dokumentation der durchgeführten Schulungen
- Auswertung von Schulungen, Erfüllungsgrad bzgl. Programm (Folgemaßnahmen), Erfolgskontrolle
- Trainer-Qualifikation
- Externe: Einweisung und Überwachung

2.5 Gesundheit

- ärztliche Untersuchung (Eingangs-, Nachuntersuchung, ggf. anlassbezogen)
- Meldesystem bei Erkrankungen
- Rückmeldesystem nach einer Erkrankung
- Kontrolle der Gesundheitsanforderungen auch bei betriebsfremden Personen

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 7 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2.6 Personalhygiene

2.6.1 Hygienisches Verhalten


- Hygieneplan vorhanden/ eingehalten

2.6.2 Umkleideprozedere

- Geeignete Kleidung, Umkleideprozedere nach schriftlich festgelegtem Verfahren (Zeitpunkt und Häufigkeit des Wechsels, Reinigung/Sterilisation)
- Geeignete Umkleidebereiche/Personalschleusen; kontrollierter Zugang zu reinen Bereichen; Personalfluss

2.6.3 Überwachung der Personalhygiene

- Verfahren (Personenkreis, Häufigkeit/Zeitpunkt, mikrobiologisches Monitoring: 5-Fingerprint, Bekleidung)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 8 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3 Räume und Ausrüstungen

3.1 Räume

3.1.1 Allgemeine Anforderungen

3.1.1.1 Design und Layout

- Bauausführung, Raumanordnung
- Zonenkonzept
- Personal-/Warenflüsse

3.1.1.2 Alter des Gebäudes und Instandsetzungsmaßnahmen

- Alter des Gebäudes
- Instandsetzungsmaßnahmen
- Organisation von Wartungs- und Reparaturmaßnahmen während der Produktion oder Durchführung in produktionsfreier Zeit.

3.1.1.3 Qualifizierung der Räume, Requalifizierung, Change control

Die Anforderungen an die Qualifizierung sind im AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ beschrieben.

3.1.1.4 Zutritt

- Zutrittsbeschränkung
- Kein Durchgang von dort nicht arbeitendem Personal
- Kennzeichnung der Durchgänge und Räume

3.1.1.5 Lageplan

Lageplan mit

- Raumidentifizierung
- Raumnutzung (Einrichtung)
- Übereinstimmung der räumlichen Nutzung mit dem Lageplan

3.1.2 Spezielle Anforderungen


3.1.2.1 Produktionsbereiche

Zonenkonzept:

- Klassifizierung der Räume
- Personalfluss / Materialfluss
- Druckverhältnisse (wenn gefordert)

Anordnung der Räume:

- Logische Anordnung der Räume.
- Zutritt zu den Produktionsräumen über Umkleideräume und wenn notwendig über Schleusen

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 9 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Materialschleusen
- Personalschleusen
- Aufbau, Ausstattung, Belüftung der Schleusen

Größe der Räume:

- Ausreichend große Arbeits- und Lagerflächen im Produktionsbereich zur Vermeidung von Verwechslungen verschiedener Arzneimittel oder Vermeidung von Kreuzkontaminationen

Raumgestaltung:

- Böden, Wände, Decken
- Übergänge von Boden/Wand und Wand/Decke
- Türen, Fenster, Transportbänder
- Beleuchtung
- Lufteinlässe, Luftauslässe
- Abflüsse und Ausgüsse
- Rohrleitungen (Angabe des Inhalts und ggf. der Fließrichtung)

Raumbedingungen:

Belüftungssystem hinsichtlich Temperatur und, falls nötig, Luftfeuchtigkeit und Filtration

- RLT-Anlage: Qualifizierung, Wartung
- Kalibrierung der MSR
- Kontrolle, Monitoring
- Change Control System

Filter


- Vorfilter, endständige Filter
- Reinigung, Einbau/Austausch, Kontrolle

Vermeidung von Kreuzkontamination

- Frischluft/Umluft/Fortluft
- Abluftfilter
- Position der Zuluft- und Abluftschächte
- Luftführung innerhalb der Räume und zwischen den Räumen

Raumspezifikationen Temperatur

- Feuchtigkeit
- Raumdruckdifferenzen
- Luftwechsel
- Luftströmung (turbulent, laminar)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 10 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- mikrobiologische Richtwerte, Warn- und Aktionslimits

Qualifizierung

Die Anforderungen an die Qualifizierung sind im AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ beschrieben.

3.1.2.2 Sonderbereiche

Mindestvoraussetzungen für die Arbeit mit offenem Produkt werden im Hinblick auf Nr. 3.6 EG-GMP-Leitfaden definiert. Ausgenommen von diesem Vorschlag sind biologische Arzneimittel wie Sera und Impfstoffe.

Separate Herstellungsräume einschließlich Lüftungssystemen bei bestimmten Stoffen (siehe entsprechende Regelungen im GMP-Leitfaden) werden noch diskutiert. Eine Risikobewertung ist erforderlich insbesondere bei

- Zytostatika / Zytotoxika
- Beta-Lactamantibiotika (hochsensibilisierend)
- Radiopharmaka (vgl. Anhang 3 zum GMP-Leitfaden)
- BCG-Vaccine und Tuberculin-Präparate (vgl. Anhang 2 zum GMP-Leitfaden)
- andere hochsensibilisierende, genotoxische oder teratogene Stoffe.

In der Regel wird man bei diesen Produkten eine separate Herstellung bevorzugen.

Produktion in Kampagnen (nach abgeschlossener Reinigungsvalidierung) nach Risikobewertung des Einzelfalls möglich für:

- Antibiotika: z.B. Nystatin (Polyenantibiotikum), Floxacin, Clindamycin, Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide
- Hormone: z.B. Peptid-, Steroid-Hormone
- Immunsuppressiva
- Ektoparasitika

3.1.2.3 Lagerbereiche

Annahme- und Versandbereich:

- Wetterschutz
- Reinigungszone für Behälter


Zutrittsbeschränkung

Größe der Lagerbereiche:

- Ausreichend große Bereiche für Ausgangsstoffe, Packmaterialien, Halbfertigware, Fertigprodukte

Bedrucktes Packmaterial:

- Sichere Lagerung

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 11 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Ungeschützte Ausgangsstoffe oder ungeschützte Bulkware:

- Getrennte Bereiche für das Arbeiten mit ungeschützten Ausgangsstoffen oder ungeschützter Bulkware (Musterziehen, Abfüllen)
- Abluftsysteme
- Vermeidung von Kreuzkontamination

Probenzug:

- Probenzug-Kabine, mobile LF-Einheit, sonstige Schutzmaßnahmen

Abtrennung:

Getrennte Bereiche für

- zurückgegebene, zurückgerufene oder zurückgewiesene Materialien
- Quarantäneware
- freigegebene Produkte

Kennzeichnung dieser Bereiche


Bei chaotischer Lagerung werden die verschiedenen Status nicht getrennt gelagert. Die Trennung erfolgt per EDV.

Lagerbedingungen:

- Beachtung der Arzneibuchvorgaben
- sauber, frei von Abfall; Hygienemaßnahmen
- Temperatur, Feuchtigkeit; Monitoring, Kontrolle der Geräte zum Monitoring, Maßnahmen bei Überschreitungen
- Schutz des eingelagerten Materials vor:
 - schädlichen Einflüssen wie unvermeidbare Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen
 - Staub, Geruch
 - Eindringen von Tieren, Ungeziefer und Insekten (pest control)
- Beleuchtung

Lagerung bei bestimmten Temperaturen

- Kühlzellen
- Kühlschränke
- Gefrierschränke
- Festlegung und Kontrolle der Solltemperatur für alle Temperiergeräte
- Festlegung von Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen
- Kalibrierung, Wartungsmaßnahmen
- Alarmsysteme, Maßnahmen bei Ausfall

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 12 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

- leichtentzündliche Flüssigkeiten oder Feststoffe
- unter Druck befindliche Gase
- Betäubungsmittel
- hochtoxische Stoffe
- radioaktives Material
- Drogen, pflanzliche Arzneimittel
- biologisches Material

3.1.2.4 Qualitätskontrollbereiche

Siehe auch Kapitel 6.7

Zugang:

- Zugang zu den Qualitätskontrollbereichen

Räume:

- Qualitätskontrollbereich abgetrennt vom Herstellungsbereich
- Spezialräume für empfindliche Instrumente
- Getrennte Räume für mikrobiologische Untersuchungen
- Besondere Substanzen wie biologische oder radioaktive Proben / Spezielle Schutzmaßnahmen
- Wägebereich
- Räume für Stabilitätsuntersuchungen (verschiedene Klimabedingungen)
- Räume zur Lagerung von Proben und Rückstellmustern / Raumbedingungen (Klima, Beleuchtung,...)
- Kühlschränke, Gefrierschränke (Anforderungen s. Lagerbereiche)

3.1.2.5 Nebenbereiche

Aufenthaltsräume:

- Aufenthaltsräume getrennt von anderen Bereichen

Umkleide- und Waschräume, Toiletten:

- Toiletten nicht in direkter Verbindung mit Produktions- und Lagerräumen
- Geeignete Ausstattung? (Seifenspender, Desinfektionsmittel,...)


Aufbewahrung von Reinigungsmitteln/-geräten

Spülräume

Werkstätten

Tierräume:

- Isoliert von anderen Bereichen / eigener Eingang / eigene Belüftungsanlage

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 13 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.1.3 Kreuzkontamination

Überprüfung der Maßnahmen in bestimmten regelmäßigen Abständen nach festgelegtem Verfahren

3.1.4 Hygiene

Räume:

- Sauberkeit
- frei von gesammeltem Abfall (Entsorgung)
- Schädlings- und Pestkontrolle
- Schutz gegen Eindringen von Insekten und anderen Tieren
- Reinigungsmaßnahmen durch eigenes Personal oder Fremdfirma (vertragliche Regelung)

Reinigungs-/Desinfektionsmaßnahmen:

- Hygieneplan, Vorschriften, Desinfektionsmittel
- Hygieneprotokoll, Dokumentation

Überwachung:

- Kontrolle der ordnungsgemäßen Durchführung?
- Kontrollparameter (Optik, Mikrobiologie)

3.1.5 Umgebungskontrollen

- Umgebungskontrollen (physikalische, mikrobiologische)
- Limits bzw. Warn- und Aktionslimits

3.1.5.1 Physikalische Kontrollen

Partikelkontrollen

Temperatur- und Feuchtigkeitsüberwachung

Überwachung der Luftströmung

Überwachung der Druckdifferenz

Ausrüstung (Qualifizierung, Kalibrierung)

Methode (Validierung, Messstellen, Zeitpunkte, kontinuierlich)

SOPs zur Durchführung, Dokumentation

Ergebnisse der Raumspezifikation, Maßnahmen bei Unter-/Überschreitung der Grenzwerte

3.1.5.2 Mikrobiologische Kontrollen


Oberflächen

Luft

siehe Kapitel 6

SOPs zur Durchführung der Hygienemessungen bezüglich:

- Erhebung der Proben (Luft und Oberflächen) (3D-Angabe)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 14 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Anzahl der Messungen an einem Standort (Mittelwert)
- Häufigkeit, Zeitpunkt
- validierte Methoden
- kalibrierte Geräte
- verwendete Hilfsmittel

Trendanalysen

3.2 Ausrüstung

3.2.1 Allgemein

Eignung der Herstellungs- und Kontrollausrüstung für den vorgesehenen Zweck

Geräteliste

Kennzeichnung der Ausrüstung

Reinigungsstatus

Kalibrierungsstatus

Wartungsintervall

3.2.2 Qualifizierung

Siehe auch AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“

- Qualifizierung der Herstellungsanlagen
- Anlagendokumentation
- Change control der Anlage

3.2.3 Kalibrierung

Siehe auch AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“


Kalibrierung der verwendeten Geräte vor Inbetriebnahme und danach nach einem hierfür festgelegten Programm:

- Festlegung der zu kalibrierenden Messstellen während der IQ
- Festlegung Kalibrierungsmethode und Genauigkeit, Referenzsysteme
- Erstdurchführung der Kalibrierung während der OQ
- Festlegung der Re-Kalibrierung (Zeitpunkte, Methode, einzusetzende Referenzgeräte Akzeptanzkriterien)
- Dokumentation der Durchführung? (Gerät, Datum, Ergebnis, Akzeptanzkriterien), Kennzeichnung

3.2.4 Wartung

Vorschriften zur Wartung und Überprüfung der Geräte:

- Prospektiver Wartungsplan, Wartungsprotokoll / Einhaltung der Wartungsfrequenz
- Genehmigung des Wiedergebrauchs nach Wartungsarbeiten

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 15 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.2.5 Reinigung/Sterilisation

Reinigungsseignung der Herstellungsausrüstung

Eignung der zum Waschen und Reinigen bzw. Sterilisieren verwendeten Ausrüstung

CIP/SIP-Systeme

Prozedere, Validierung der Reinigungsverfahren

Kennzeichnung des Reinigungsstatus, Standzeiten der kontaminierten und gereinigten Ausrüstungsgegenstände

Reinigung bzw. Sterilisation von Hilfsmitteln (Behältnissen, Paletten, Schläuche, Werkzeug,...)

3.2.5.1 Dokumentation

detailliertes, schriftliches Verfahren

Protokollierung der Durchführung der Reinigung bzw. Sterilisation

Prüfung auf Sauberkeit

Standzeiten für Maschinen und/oder Behältnisse nach der Reinigung bzw. Sterilisation

3.2.5.2 Validierung der Reinigungs- bzw. Sterilisationsverfahren

Siehe AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“

3.2.6 Schadhafte, fehlerhafte Ausrüstung

Kennzeichnung und Entfernung schadhafter Ausrüstung aus dem Herstellungsbereich

3.2.7 Gerätelogbuch


Dokumentation aller Reinigungs-, Wartungs-, Reparatur-, Validierungs-, Kalibrierungsmaßnahmen

3.3 Versorgungssysteme

3.3.1 Wasser

- Wasserarten
- Verwendungszwecke
- Spezifikationen
- Vorgaben über Lagerung und Haltbarkeit
- Behandlungsverfahren
- Anlagen und Leitungssysteme
- Lagerung
- Reinigung, Wartung
- Qualitätskontrolle, Testmethoden (siehe Kapitel 6.5)

Näheres siehe auch: zukünftiges Modul Wasser

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 16 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.3.2 Druckluft und Gase

Gase:

- Druckluft
- Stickstoff
- Kohlendioxid
- Sauerstoff
- Weisen die zur Produktion eingesetzten Gase die erforderliche chemische und mikrobielle Reinheit auf? (Unterscheidung zwischen produktberührend oder nicht produktberührend)
- Einbau von Sterilfiltern?


3.3.2.1 Druckluft

Verwendung / Einsatz / Probenahme

Spezifikation/Qualität

Kompressor-System? - Qualifizierung, change control

Filter

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 17 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

4 Dokumentation

Siehe auch: AiM 071212 „Überwachung computergestützter Systeme gemäß Annex 11 (EL-CS)“

4.1 Aufbau eines Dokumentationssystems

- Aufbau und Zuständigkeit

4.1.1 Hierarchie der Dokumente

- Hierarchieebenen
- SOP-Liste
- Abbildung aller Tätigkeiten in SOPs

4.1.2 Erstellung, Implementierung

- Verantwortlichkeiten für die Erstellung, Prüfung und Implementierung
- SOP zur Erstellung von SOPs

4.1.3 Verteilung, Austausch, Archivierung

- Organisation (Verteilerliste, autorisierte Kopien, Rücknahme alter Versionen)
- Aufbewahrung der Dokumente
- Sicherung der Daten im Computer

Siehe auch: AiM 071212 „Überwachung computergestützter Systeme gemäß Annex 11 (EL-CS)“

4.1.4 Aktualisierung

- Regelmäßige Überprüfung
- Change Control System

4.2 Durchführung der Dokumentation


- Sicherstellung, dass spätere Eintragungen, Ergänzungen, Korrekturen als solche erkennbar sind und die ursprüngliche Eintragung erkennbar bleibt
- Zuordnung von Unterschriften (Paraphenliste)
- Rohdaten

4.2.1 Dokumentation von Abweichungen

CAPA-Berichte (Corrective action-preventive action)

4.3 Dokumentation per EDV

Anforderungen an die Dokumentation per EDV sind im Aide mémoire 071212 „Überwachung computergestützter Systeme gemäß Annex 11 (EL-CS)“ beschrieben. Deshalb wird an dieser Stelle auf Ausführungen verzichtet.

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 18 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5 Produktion

5.1 Ausgangsmaterialien


- Spezifikationen (siehe Kapitel 6.7)
- Lieferantenbewertung (siehe Kapitel 7.4)
- Probenahme, Prüfung und Freigabe jeder Charge (siehe Kapitel 6)
- Bildung von Rückstellmustern (siehe Kapitel 6)

5.2 Wareneingang

- SOP Wareneingang, Wareneingangsprotokolle
- Erfassung aller Materialien (Ausgangsstoffe, Packmittel, Zwischenprodukte, Bulkware, Fertigprodukte)
- Kontrolle jeder Lieferung (Behältnisse, Etiketten, ggf. Prüfung des Originalverschlusses)
- Dokumentation von Schäden oder Verunreinigungen an den Behältnissen und Maßnahmen
- Reinigungsmaßnahmen an den Gebinden
- Kennzeichnung der Behältnisse (Name des Produkts, Codierung, Chargenbezeichnung, Status, Verfalldatum, ggf. Probenahme)

5.3 Lagerung

- SOP für die Durchführung der Lagerung
- Computergesteuerte Materialwirtschaftssysteme (siehe AIM 071212 „Überwachung computergestützter Systeme“)
 - Statusvergabe und –kennzeichnung
 - Lagerungsort und –bedingungen
 - First-in-first-out Prinzip
- Quarantänestatus eingehender Materialien und Produkte bis zur Freigabe
- Getrennte Lagerung von Quarantäneware oder gesperrter Ware und freigegebener Ware (physisch und/oder administrativ)
- Sicherheit des Verfahrens (getrennte Lagerbereiche, Dokumentation, computergesteuerte Systeme, Vermeidung der Ausgabe von nicht freigegebenem Material)
- Einhaltung der Lagerungsbedingungen (Spezifikationen, Anforderungen der Arzneibücher)
- Übersichtliche Lagerung; Vermeidung von Verwechslungen
- Zustand der Behältnisse; Verschluss von Anbrüchen
- Ordnungsgemäße Kennzeichnung der Behältnisse (Name des Produkts, Codierung, Chargenbezeichnung, Status, Verfalldatum, ggf. Probenahme)
- Verfahren zur Rücknahme von ungebrauchtem Material

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 19 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


- Überwachung hinsichtlich überalterter und verfallener Lagerbestände
 - Kennzeichnung der Ausgangsstoffe mit dem Verfalldatum/Datum der Nachtestung
 - regelmäßige Überprüfung
 - Erneute analytische Prüfung von Ausgangsmaterialien unter Berücksichtigung der Stabilität
 - Vernichtung von verfallenem Material, Dokumentation
- Lagerung von bedruckten Packmaterialien
 - Zutrittsbeschränkung
 - lose Materialien in separaten, verschlossenen Behältnissen
- Lagerung von zurückgewiesenen Materialien
 - gesonderte Lagerung
 - Dokumentation des Verbleibs (Rücksendung an den Lieferanten, Vernichtung)

5.4 Bereitstellung der Ausgangsstoffe

- Schriftliches Verfahren zur Bereitstellung
- Nur Bereitstellung freigegebener Ausgangsstoffe
- Chargenweise Bereitstellung
- Überprüfung der ausgegebenen Ware
- Bereitstellung durch befugtes Personal

5.5 Wiegen

- Wiegeraum
 - Umgebungsbedingungen im Wiegebereich
 - Absaugvorrichtungen für Wiegeprozesse mit Staubentwicklung
 - Kennzeichnung des Wiegebereichs bzw. der Waagen, für welches Produkt die Wägung erfolgt
- Waagen
 - Wägebereiche
 - Kalibrierung (Häufigkeit, Standardgewichte, Dokumentation)
 - Reinigung der Waagen
- Behältnisse
 - Eignung
 - Reinigung und Lagerung der Behältnisse vor Benutzung, SOP
 - Kennzeichnung

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 20 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verwiegung
 - Vermeidung von Kreuzkontamination bei der Verwiegung
 - Vier-Augen-Prinzip bei der Kontrolle von Gewicht/Volumen, Dokumentation
 - Handhabung und Kennzeichnung der abgewogenen Materialien
 - Wiegeprotokoll


5.6 Vorbereitung der Herstellung

- Line clearance
 - Sicherstellung, dass Arbeitsbereiche und Ausrüstung sauber und frei von allen nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produktrückständen oder Unterlagen sind
 - Reinigung der Anlagen und Geräte
 - Einrichten der Anlage zum Betrieb
 - Kontrolle der Line clearance durch verantwortliche Person
 - Kennzeichnung des Status der Anlage
 - Schriftliche Verfahrensanweisung und Protokollierung im Chargenbericht
- Kennzeichnung
 - Kennzeichnung an Ausrüstung, Materialien, Behältnissen, Räumen, welches Produkt und welche Charge produziert wird
- Behältnisse
 - Keine Behältnisse, die leicht Fasern abgeben können, in reinen Bereichen
 - Reinigung und Trocknung der Behältnisse und Bestandteile
 - Handhabung gereinigter Behältnisse (Lagerungsbedingungen und –dauer)

5.7 Herstellung

5.7.1 Allgemeines

- Logischer Personal- und Materialfluss
- Schutz von Materialien und Produkten auf jeder Verarbeitungsstufe
- Vermeidung von Kreuzkontamination und Verwechslungen
- Kennzeichnung aller Materialien, Räume und Ausrüstungen mit Produkt, Ch.-B., Stärke, Herstellungsstufe, Status
- Chargendefinition
 - SOP, die das Nummerierungssystem der Chargen beschreibt
 - Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit
 - Keine Mehrfachvergabe der gleichen Chargenbezeichnung
- Herstellungsverfahren gemäß Zulassungsunterlagen


Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 21 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.7.2 Inprozesskontrollen

- Spezifikationen und Prüfmethode genehmigt durch die Qualitätskontrolle
- Kontrolle der Ausbeute auf verschiedenen Verarbeitungsstufen
- Probenzug für die Prüfung des Fertigproduktes durch die Qualitätskontrolle
- Repräsentative Anzahl und Probenmenge
- Zeitpunkte der Probenahme
- Durchführung (keine negative Beeinflussung des Produktionsprozesses)
- Dokumentation
- Handhabung von Abweichungen

5.7.3 Dokumentation

- Fließschema für jede Darreichungsform
 - Herstellungsparameter
 - Probenahme
 - Inprozesskontrollen
 - Ggf. Zwischenlagerung
- Herstellungsanweisung
 - Produkt, Codierung, Verweis auf Spezifikation
 - Darreichungsform, Stärke, Chargengröße
 - Bezeichnung und Menge der Ausgangsstoffe
 - Ausbeuten (Verarbeitungsstufen)
 - Zu verwendende Ausrüstung
 - Vorbereitung der Ausrüstung
 - Detaillierte Verarbeitungsanweisung
 - Inprozesskontrollen
 - Zwischenlagerung
 - Ggf. Vorsichtsmaßnahmen
- Chargendokumentation
 - Entsprechend der Herstellungsanweisung
 - Vollständigkeit
 - Personalzuordnung
 - Rohdaten
 - Abweichungen
 - Review/Kontrolle (Herstellbericht, IPK-Daten, Konfektionierungsprotokoll)
 - Unterschrift des Leiters der Herstellung

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 22 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.8 Verpackung

5.8.1 Verpackungsmaterial


- Einkauf, Handhabung und Kontrolle (siehe Kapitel 6.7 und 7.2)
- Bedrucktes Material: Lagerung unter sicheren Bedingungen, Zutrittsbeschränkung
- Bereitstellung nach dokumentierten Verfahren durch befugtes Personal

5.8.2 Verpackungsvorgänge

- Line clearance, Kennzeichnung, Behältnisse (siehe Kapitel 5.6)
- Keine gleichzeitige Verpackung verschiedener Produkte in unmittelbarer Nähe
- Produktname und Ch.-B. an der Verpackungslinie
- Kontrolle der Identität und Menge des Verpackungsmaterials, Übereinstimmung mit der Verpackungsanweisung
- Maschineneinstellungen nach Vorgaben
- Kontrolle von Code-Lesern, Etikettenzählern o. ä.
- Umgang mit Störungen
- Wiedereinschleusung von entfernten/ausgeworfenen Produkten
- Bilanzierung von Materialeinsatz und Fertigpackungen
- Vernichtung von mit Ch.-B. bedrucktem Verpackungsmaterial
- Rückführung in das Lager von bedrucktem, nicht mit der Ch.-B. versehenem Material nach festgelegtem Verfahren

5.8.3 Dokumentation

- Verpackungsanweisung
 - Name des Produkts, Darreichungsform, Stärke
 - Packungsgröße
 - Aufstellung aller benötigten Packmaterialien (Art, Größe, Menge, Codierung)
 - Muster des Verpackungsmaterials
 - Vorsichtsmaßnahmen und Line clearance
 - Beschreibung der Verpackungsvorgänge und Ausrüstung
 - Probenahmen und Inprozesskontrollen
- Verpackungsprotokoll
 - Für jede Charge oder Teilcharge
 - Entsprechend der Verpackungsanweisung
 - Datum, Beginn und Ende der Verpackung
 - Verantwortliche Person und Namenszeichen der Bearbeiter
 - Ergebnisse der Inprozesskontrollen
 - Details zum Verpackungsvorgang

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 23 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Proben des bedruckten Verpackungsmaterials
- Abweichungen (Genehmigungen)
- Bilanzierung der Packmaterialien

5.9 Validierung

Die Anforderungen an die Validierung sind im AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ beschrieben.

5.10 Rückstellmuster

- Rückstellmuster jeder Charge des Fertigarzneimittels
- Anzahl ausreichend für eine vollständige Nachprüfung
- Zeitpunkte des Probenzugs aus der Produktion für die Rückstellmuster
- Lagerung: Ort, Bedingungen
- Aufbewahrung in ihrer endgültigen Verpackung
- Aufbewahrungsdauer


5.11 Abweichungen und Failure Investigation

- Regelungen und Verantwortlichkeiten
 - Melde- und Entscheidungsprozedere
- Erfassung, Bewertung, Dokumentation
 - Dokumentation der Abweichungen
 - Information der betroffenen Mitarbeiter
 - Bewertung und Maßnahmen im Einzelfall und bei Systemfehlern
 - Bericht
 - Berücksichtigung der Auswirkungen auf andere Produkte oder Chargen
- Trendanalyse oder zusammenfassende Analyse der Abweichungen über einen bestimmten Zeitraum

5.12 Umarbeitung von Produkten, Einbringen in andere Chargen, Retouren

5.12.1 Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten

- Genehmigung der Maßnahme von befugtem Personal
- Definiertes Verfahren
- Risikoanalyse
- Keine Beeinträchtigung des Endprodukts
- Einhaltung der Spezifikationen
- Neue Chargenbezeichnung
- Dokumentation
- Erneute Freigabe (Freigabekriterien, ggf. zusätzliche Prüfungen notwendig)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 24 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.12.2 Einbringen in andere Chargen

- Vorherige Genehmigung vorab durch befugtes Personal
- Definiertes Verfahren
- Risikoanalyse
- Berücksichtigung der Stabilität
- Dokumentation
- Ggf. zusätzliche Prüfungen für Freigabe erforderlich


5.12.3 Retouren

- Vernichtung von aus dem Handel zurückgegebenen, der Kontrolle des Herstellers zwischenzeitlich entzogenen Produkten
- Erneuter Verkauf oder Umverpackung nur möglich wenn
 - Kritische Beurteilung durch Qualitätskontrolle nach festgelegtem Verfahren
 - Berücksichtigung aller möglicher Qualitätsverluste
- Grundlegende chemische Aufarbeitung zur Rückgewinnung des Wirkstoffs ggf. möglich
- Dokumentation aller Maßnahmen

5.13 Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten

5.13.1 Dokumentation


- Bestellung
 - Herstellung und/oder Verpackung einer bestimmten Anzahl von Einheiten
 - Formale Autorisierung
 - Bezugnahme auf den Product Specification File
- Product Specification File
 - Laufende Aktualisierung, Rückverfolgbarkeit der Änderungen
 - Spezifikationen und Prüfmethode für Ausgangsmaterialien, Zwischen-, Bulk- und Endprodukte
 - Herstellungsanweisungen
 - Inprozesskontrollen
 - Kennzeichnungsanforderungen
 - Verträge einschließlich technische Vereinbarungen mit Auftragnehmern
 - Stabilitätsdaten
 - Lagerungs- und Transportbedingungen
- Herstellungsanweisungen
 - Übereinstimmung mit Angaben im Product Specification File
 - Genehmigung von Änderungen durch die verantwortliche Person

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 25 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


- Rückverfolgbarkeit aller Änderungen
 - Kontrolle der SOP-Nummern und Gültigkeitsdaten
- Verpackungsanweisungen
 - Übereinstimmung mit Bestellung und Product Specification File
 - Anweisungen zur Line Clearance
 - Vollständige Angaben auf Etiketten und Umverpackungen (Muster)
 - Rückverfolgbarkeit des Kennzeichnungsmaterials
 - Bilanzierung der Verpackungsvorgänge
 - Anweisungen zur eventuellen Verlängerung des Verfalldatums
- Chargenprotokolle
 - Ausreichender Detaillierungsgrad und Übereinstimmung mit den Herstellungs- und Verpackungsanweisungen
 - Protokollierung von Abweichungen und Änderungen
 - Kopien aller Etiketten im Chargenprotokoll

5.13.2 Produktion

- Ausgangsstoffe
 - Detaillierte und aktuelle Spezifikationen
 - Periodische Bewertung und Aktualisierung der Spezifikationen
- Herstellungsverfahren
 - Herstellung in qualifizierter Ausrüstung, jedoch keine volle Validierung der Prozesse zu erwarten
 - Validierung von aseptischen oder Sterilisationsprozessen erforderlich (siehe AiM 071206 „Überwachung von Sterilherstellern“)
 - Identifizierung kritischer Parameter und entsprechende Inprozesskontrollen
 - Kontinuierliche Anpassung des Produktionsprozesses an die Erfahrungen, die im Laufe der Prozessentwicklung gemacht werden
 - Nachvollziehbare Ausbeuten und Untersuchung von unerwarteten Abweichungen
 - Detaillierte Reinigungsanweisungen für das Equipment unter Berücksichtigung der Toxizität des Produkts, Reinigungsverifizierung
- Vergleichsprodukt
 - Maßnahmen zur Sicherstellung der Integrität und Qualität des Produkts
 - Modifizierung des Vergleichsprodukts: Daten zur Stabilität, Freisetzung und Bioverfügbarkeit erforderlich
 - Umpacken des Vergleichsprodukts: Verfallsdatum unter Berücksichtigung der Eigenschaften des Produkts und des Behältnisses

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 26 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verblindung
 - System zur Identifizierung verblindeter Produkte einschließlich Chargenbezeichnungen vor der Verblindung
 - Schnelle Identifizierung im Notfall
- Randomisierungscode
 - Detaillierte Verfahren und Protokolle zur Generierung, Sicherheit, Verteilung, Handhabung und Rückstellung von Randomisierungscodes
- Verpackung
 - Line Clearance und weitere Maßnahmen zur Vermeidung von Verwechslungen und Untermischungen
 - Kennzeichnungselemente siehe § 5 GCP-V
 - Inhaltsgleiche Angaben bei mehrsprachiger Kennzeichnung
 - Rückverfolgung der verwendeten Etiketten
 - Verlängerung des Verfalldatums: Angabe des neuen Verfalldatums oder des Datums der Nachtestung
 - Stringente Inprozesskontrollen durch geschultes Personal
 - Sorgfältige Packmittelbilanzierung und Untersuchung von Abweichungen
 - Sicherstellung adäquater Transportbedingungen

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 27 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

6 Qualitätskontrolle

6.1 Allgemeines

- Einbindung in das QS-System
- Organigramm, Verantwortlichkeiten, Stellenbeschreibungen
- Unabhängigkeit im zugewiesenen Verantwortungsbereich
- Anzahl und Qualifikation des Personals
- Personalschulung
- Geräteliste

6.2 Räume und Ausrüstung

Räume (siehe Kapitel 3.1.2.4)

Ausrüstung:


- Erfassung und Kennzeichnung von Prüfmitteln
- Vorgaben zur Qualifizierung, Wartung, Kalibrierung, Reinigung
 - Qualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ) siehe auch AiM 071212 „Überwachung computergestützter Systeme gemäß Annex 11 (EL-CS)“
 - 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
- Leistung externer Firmen, Verantwortlichkeiten, Verträge
- Logbücher (Gerätezuordnung, Messprinzip und Messgenauigkeit, Wartung, Kalibrierung (Intervalle), Belegung, Reparaturen)

6.3 Dokumentation

(Allgemeines siehe Kapitel 4)

Folgende Dokumente sollen vorhanden sein:

- Liste der aktuellen SOPs
- Spezifikationen
- Probenahmeverfahren
- Prüfverfahren und Prüfprotokolle (einschließlich Rohdaten)
- Berichte über Untersuchungen von OOS-Ergebnissen
- Analysenzertifikate
- Register der freigegebenen Fertigarzneimittelchargen
- Ergebnisse des Umgebungsmonitorings
- Berichte über die Validierung von Prüfmethoden

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 28 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verfahren zur Kalibrierung und Wartung von Geräten
- Trendermittlungen

6.4 Probenzug

Personal


- Verantwortlichkeiten für den Probenzug, Schulungen, Schutzkleidung

Raum und Ausstattung

- Separater Raum für Probenzug, abgetrennter Bereich im Lager (Probenahme-Kabine mit geeigneter Lüftung)
- Schutzmaßnahmen (Abzug, LF, Vermeidung von Kreuzkontamination)
- Qualifizierung, Reinigung und Wartung
- Logbuch für die Probenahme-Kabine

Dokumentation

- Probenzugpläne
- Methode/Durchführung
 - Ausrüstung und Art (Einmalartikel?) und Zustand, (Reinigung/Desinfektion, Aufbewahrung/Lagerung)
 - Probenbehältnisse (Art und Zustand, Kennzeichnung)
 - Anzahl der 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
 - Kennzeichnung der Behältnisse (Bezeichnung der Probe, Ch.-B., Container, aus dem die Probe entnommen wurde, Datum der Probenahme, Name des Probenehmers)
- Container/Behälter, aus denen Proben entnommen wurden
 - Kennzeichnung, Wiederverschluss der Behältnisse
- Vorgaben für die Probenlagerung, Vermeiden von Verwechslungen
- Bildung von Rückstellmustern
 - Dauer der Aufbewahrung: mindestens 1 Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus
 - Ausnahmen bei Arzneimitteln, die im Einzelfall oder in kleinen Mengen hergestellt werden oder deren Lagerung besondere Probleme bereitet
 - Muster von Ausgangsstoffen: Aufbewahrung bis mindestens 2 Jahre nach Freigabe der unter Verwendung dieser Ausgangsstoffe hergestellten Arzneimittel (außer bei kürzerer Haltbarkeit)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 29 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

6.5 Reagenzien und Chemikalien, Wasser

- Kennzeichnung
- Lagerungsbedingungen
- Herstellung (Verfahren, Herstellungs- und Verfalldatum, Unterschrift der Person, die das Reagenz hergestellt hat)
- Volumetrische Lösungen: Datum der letzten Einstellung, gültiger Faktor, Verfalldatum
- Regelmäßige Überprüfung der Bestände und Erneuerung instabiler Substanzen und Lösungen, Verfalldatenkontrolle
- Wasseraufbereitungssystem, Wasserqualität
- Probenahme und Prüfung des Wassers, Akzeptanzkriterien


6.6 Referenzsubstanzen

- SOP zur Handhabung von Standards
 - Primärstandards
 - Arbeitsstandards
 - In-Haus-Standards
- Zertifikate (Name der Substanz, Ch.-B., Prüfmethode, Prüfergebnis, Unterschrift)
- Herstellung und Charakterisierung von Arbeits- und In-Haus-Standards
 - Herstellungsvorschriften
 - Prüfvorschriften (Identität, Reinheit, Gehalt, Stabilität)
- Einsatzbereich und Verwendung jedes Standards
- Lagerung
- Kennzeichnung (Name, Herkunft, Lieferant, Menge, Ch.-B., Zweck, Lagerungsbedingungen, Verfalldatum)
- Verfalldatenüberprüfung

6.7 Prüfung

6.7.1 Spezifikationen


- Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial
 - Bezeichnung, interne Codierung
 - ggf. Bezugnahme auf Arzneibuchmonographie
 - zugelassener Lieferant
 - Probenahme und Prüfmethode
 - Qualitative und quantitative Anforderungen
 - Lagerungsbedingungen, ggf. maximale Lagerungsdauer bis zur Retestung
 - Vorgaben für Retestung

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 30 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Zwischenprodukte und Bulkware
 - Bezeichnung, Zusammensetzung, ggf. Darreichungsform, ggf. Verpackung
 - Qualitative und quantitative Anforderungen für In-Prozess-Kontrollen
 - Ggf. Lagerungsbedingungen und Dauer der Zwischenlagerung
- Fertigprodukte
 - Bezeichnung, interne Codierung, Zusammensetzung, Darreichungsform, Verpackung, Probenahme- und Prüfmethode
 - Qualitative und quantitative Anforderungen
 - Stabilität und Lagerungsbedingungen

6.7.2 Durchführung der Prüfungen


- Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware, Fertigprodukte, Wasser, Umgebungsbedingungen
- Prüfanweisung
 - Prüfmethode (zulassungskonform)
 - Geräte
 - Reagenzien und Standards
- Freigabe von Materialien aufgrund von Lieferantenzertifikaten
- Verantwortung für und Durchführung von In-Prozess-Kontrollen (Schnittstelle)
- Durchführung der Prüfungen
 - Gemäß Prüfanweisungen oder Arzneibuch (im Labor verfügbar)
 - Verwendung der spezifizierten Referenzsubstanzen
 - Vorkehrungen bei temperaturabhängigen Prüfungen (z. B. Konduktometrie, Refraktometrie, Polarimetrie, Viskositätsprüfung)
 - Handhabung von Rohdaten: Dokumentation, Überprüfung, Transfer, Änderung, Rückverfolgbarkeit und Archivierung
 - Handhabung von Computer-Daten (Zugang beschränkt auf autorisierte Personen. Keine Löschung von Daten möglich. Änderungen nachvollziehbar. Vergleich von Gerätedaten mit Druckerdaten)
 - Verifizierung von Berechnungen (keine Mittelwertbildung, wenn nicht ausdrücklich erlaubt. Prinzipiell keine Mittelwertbildung bei content uniformity tests und dissolution Tests. Erlaubt bei bestimmten mikrobiologischen Prüfungen)
 - OOS-Verfahren (s. u.)
- Prüfprotokoll
 - Bezeichnung, ggf. Darreichungsform
 - Ch.-B., ggf. Lieferant und/oder Hersteller
 - Bezugnahme auf Spezifikation und Prüfmethode

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 31 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Prüfergebnisse
- Namenszeichen der Personen, die die Prüfungen durchgeführt und verifiziert haben
- Freigabe oder Zurückweisung (Unterschrift der verantwortlichen Person)
- Analysenzertifikat
- Validierung der Analysemethoden (Details siehe AiM 07121, „Überwachung computergestützter Systeme gemäß Annex 11 (EL-CS)“)
 - Teil des Validierungsmasterplans
 - SOP zur Methodvalidierung
 - Validierungsparameter entsprechend ICH Q2A und Q2B: Spezifität, Linearität, Arbeitsbereich, Richtigkeit, Präzision (Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit), Bestimmungsgrenze, Nachweisgrenze, Systemeignung, Robustheit,
 - Validierungsumfang im Fall von Methodentransfers
 - Validierungsbericht und Genehmigung

6.7.3 Mikrobiologische Prüfungen


- Geräte
 - Kühlschränke, Gefrierschränke, Inkubatoren: Temperaturmonitoring, Thermometerkalibrierung, Alarmfunktionen
 - Autoklaven: Spezifikation und Prüfung der Dampfqualität, Temperaturverteilung, Autoklavierungszeit, Anzahl und Dokumentation der Zyklen, Handhabung von Materialien aus fehlgeschlagenen Zyklen, Wartung
- Nährmedien
 - Eingangskontrolle fertiger Medien, Zertifikate
 - Eigene Herstellung von Medien
 - Herstellungsanweisung und –protokoll, Sterilisation, Lagerung
 - Eignung der Medien für den vorgesehenen Zweck, Wachstumsförderung, Selektivität, Sterilität
 - Lagerungs- und Transportbedingungen
- Bebrütung
 - Bebrütungsbedingungen (Zeit, Temperatur)
 - Laufende Analysen, Häufigkeit der Kontrollen während der Bebrütung
 - Medienplatten vorangegangener Tage und Vergleich mit den Protokollen
- Bestimmung der Gesamtkeimzahl
 - Produktbezogene Spezifikationen unter Berücksichtigung von Keimen, die nicht im Arzneibuch aufgeführt sind
 - Positivkontrollen mit Testkeimen (Identität, maximale Passagierung, zugegebene Menge)
 - Eingesetztes Testverfahren (Membranfiltration, Plattengussverfahren, Ausstrichverfahren)

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 32 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

-
- Ggf. MPN-Methode)
- Ggf. Inaktivierung von antimikrobiell wirkenden Substanzen
- Auswertung der Ergebnisse (Durchschnittliche Zahl an KBE)
- Identifizierung von Keimen, Umfang je nach Produkt (peroral oder topisch)
- Prüfung auf Sterilität (Ph.Eur.); siehe AiM 071206 „Überwachung von Sterilherstellern“
- Endotoxintest (siehe AiM 071206)
- Antibiotikawertbestimmung
 - Testkeime, Durchführung und Auswertung
 - Validierung der Prüfung für Zubereitungen
 - Spezifität der Prüfung

6.8 Umgang mit OOS-Ergebnissen (out-of-specification)


- Definition: Gültiges Analysenergebnis, das nicht der Spezifikation der Probe entspricht
- Informationspflicht, Verantwortlichkeiten der Qualitätskontrolle und der Qualitätssicherung, Einbeziehung von Auftragnehmern
- Rechtzeitige Einleitung der Untersuchungen, ggf. Sofortmaßnahmen
- Vorgehen zur Entscheidungsfindung und Ablauf (Entscheidungsbaum)
- Laboruntersuchungen bei OOS-Ergebnissen, z. B.
 - Status der verwendeten Geräte (Qualifizierung, Kalibrierung, Wartung)
 - Validierungsstatus der Prüfmethode und Systemeignung zum Prüfzeitpunkt
 - Eignung und Qualität der verwendeten Reagenzien und Standards
 - Richtige Prüfanweisung und richtige Spezifikation
 - Erfahrung des Analytikers mit der Prüfmethode
 - Eignung der Probe
 - Einwaagen, Verdünnungen, Rechenschritte
 - Offensichtlicher Laborfehler: Invalidierung des Ergebnisses, Wiederholungsprüfung, Verifizierung früherer Testergebnisse
 - Kein offensichtlicher Laborfehler: Ausdehnung der Untersuchung
- Untersuchung von Probenahme und Herstellung bei OOS-Ergebnissen, z. B.
 - Probe: Art der Probenahme, Behältnis, Lagerung und Transport
 - Abweichungen im Chargenprotokoll
 - Prüfergebnisse der Ausgangsstoffe
 - Einwaagen, IPC-Kontrollen
 - Monitoring-Ergebnisse

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 33 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Status von Räumen und Ausrüstung in der Produktion
- Offensichtlicher Produktfehler: Sperrung; Reworking, Reprocessing oder Vernichtung
- Fehler nicht feststellbar: Wiederholungsprüfung
 - Anzahl der 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 von OOS-Ereignissen, Berichterstattung
- Freigabe oder Sperrung des Produkts
- Folgemaßnahmen
- OOS-Ergebnisse bei mikrobiologischen Prüfungen
 - Handhabung gemäß Ph.Eur.-Methoden
 - Überprüfung der verwendeten Prüfmethode
 - Mikrobielle Kontamination in Negativkontrollen
 - Keimidentifizierung
 - Ausreißertest für quantitative Prüfungen (SOP, Durchführung, Protokolle)

6.9 Stabilitätsprüfungen

- Stabilitätsmonitoring nach Zulassung
 - Haltbarkeitszeitraum und Lagerungsbedingungen
 - Ggf. Berücksichtigung von zwischengelagerter Bulkware und rekonstituierten Produkten
- Stabilitätspläne, -berichte für jedes zugelassene Arzneimittel
 - Verantwortlichkeiten
 - Ch.-B. und Chargengröße

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 34 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Relevante Prüfmethode, Prüfintervalle und Akzeptanzkriterien
- Behältnisse und Lagerungsbedingungen
- Handhabung der Stabilitätsproben
- Kontinuierliche Fortsetzung des Stabilitätsprogramms (z. B. 1 Charge eines Arzneimittels pro Jahr)
- Berücksichtigung von worst-case-Situationen
- Auswertung
 - Zusammenfassender Bericht
 - Begründung im Fall von Abweichungen vom Zulassungsdossier
 - Maßnahmen bei OOS-Ergebnissen

6.10 Freigabe

Allgemeines


- Schriftlich festgelegtes Verfahren für Zwischen- und Endfreigabe
- Verantwortlichkeiten
- Bestätigung der erforderlichen Qualität mittels Unterschrift
- Freigabe in Abwesenheit der verantwortlichen Person
- Bewertung von Abweichungen
- Berechtigungen im Computersystem

Freigabe von Fertigprodukten (Endfreigabe)

- Herstellungs- und Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet
- Bewertung des Fertigprodukts
 - Herstellungs- und Prüfprotokoll einschließlich In-Prozess-Kontroll-Ergebnisse
 - Überprüfung der fertigen Packung
 - Umgebungsmonitoring
 - Abweichungen und OOS-Ergebnisse
- Freigabe durch sachkundige Person
- Bestätigung der GMP- und zulassungskonformen Herstellung und Prüfung
- Eintragung von Arzneimittelchargen, die für den Markt freigegeben sind, in fortlaufendes Register
- Bestätigung der Freigabe durch die sachkundige Person

Sperrung von Produkten, die den Qualitätsanforderungen nicht entsprechen


- Kennzeichnung, getrennte Lagerung
- Vernichtung, Rückgabe an Lieferanten oder Umarbeitung

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 35 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

6.11 Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten

Prüfung

- Entsprechend den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung
- Vollständigkeit der Chargenprüfung
- Chargenkonsistenz
- Verblindete Prüfpräparate
 - Effektivität der Verblindung
 - Gleiche organoleptische Eigenschaften (Aussehen, Geruch und Geschmack)
- Rückstellmuster
 - Aufbewahrung in der Primärverpackung, die für die klinische Prüfung verwendet wird
 - Aufbewahrung des Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterials jeder Charge
 - Dauer der Aufbewahrung: mindestens bis zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung mit der betreffenden Charge
- Freigabe
 - Bewertung der Charge abhängig von der Herkunft des Produkts, vom Hersteller, vom Zulassungsstatus, von der Phase der klinischen Prüfung
 - Chargenprotokoll einschließlich In-Prozess- und Endproduktkontrollen,
 - Abweichungen, geplante Änderungen und daraus resultierende zusätzliche Prüfungen
 - Produktionsbedingungen
 - Validierungsstatus der Ausrüstung, der Prozesse und Prüfmethoden
 - Überprüfung des fertigen Produkts
 - Ggf. Prüfungen nach Import
 - Stabilitätsprüfungen
 - Lagerungs- und Transportbedingungen
 - Auditbericht über den Hersteller
 - Erlaubnis des Herstellers oder Exporteurs
 - Ggf. Zulassungsanforderungen und GMP-Zertifikate
 - Verantwortung der QP des Herstellers für die teilweise in einer Apotheke durchgeführte Herstellung und für die ggf. externe Prüfung
 - Prüfpräparat aus EU: Dokumentierter Nachweis über die Freigabe in Staaten der Europäischen Gemeinschaft
 - Prüfpräparat aus Drittland ohne MRA: Bestätigung der GMP-konformen Herstellung und Prüfung: in der Regel Audit des Herstellers

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 36 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7 Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag, Qualifizierung von Lieferanten

Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag müssen genau definiert vereinbart und kontrolliert werden. Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag bestehen.

Ausgangsmaterialien sollen nur von qualifizierten und zugelassenen Lieferanten bezogen werden.

7.1 Lohnherstellung und -prüfung

7.1.1 Externe Lohnhersteller und Prüfbetriebe


- Lohnhersteller/Prüfbetrieb (Name, Adresse)
- Im Lohnauftrag hergestellte/geprüfte Produkte
- Umfang der Auftragsherstellung und –prüfung
- Vertrag
- Prüfbetrieb ist Bestandteil der Herstellungserlaubnis (bei Durchführung von Prüfungen im Sinne des § 14 (4) AMG)

7.1.2 Audits

- Art und Häufigkeit der Audits
- Verantwortlichkeiten für die Durchführung
- Überprüfung nach festgelegtem Verfahren
 - GMP-Konformität
 - Verantwortungsabgrenzung
 - gegenseitige Information
 - Maßnahmen zur Mängelbeseitigung
- Bewertung des auditierten Lohnherstellers/Prüfbetriebs (Bestätigung der GMP-konformen Herstellung/Prüfung)
- Follow-up-Aktivitäten

7.1.3 Bewertung und Zulassung

- Qualifizierung und periodische Requalifizierung des Lohnherstellers/Prüfbetriebs (Kriterien, Vorgehensweise, Audits, Musterchargen/Musterproben)
- Kriterien für die Zulassung des Lohnherstellers/Prüfbetriebs
- Verantwortlichkeiten für die Bewertung des Lohnherstellers/Prüfbetriebs
- Maßnahmen bei Mängeln

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 37 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

7.1.4 Herstellung/Prüfung für andere Betriebe

- Name und Adresse des/der Auftraggeber/s
- Produkte, Ausgangsstoffe, Packmaterialien
- Umfang der Herstellung/Prüfung
- Vertrag


Die Inspektion umfasst alle Fragestellungen dieses Aide mémoire, die in den Verantwortungsbereich des Herstellers/Prüfbetriebs fallen.

7.1.5 Vertrag

- Voraussetzungen (Erlaubnis gem. § 13 AMG / 17 d Tierseuchengesetz Anzeige gem. § 67 AMG)
- Herstellungs-/Prüfumfang
- GMP- und Zulassungskonformität
- Vereinbarungen zur Validierung (Methodentransfer)
- Vereinbarungen zur Qualitätssicherung einschließlich Change Control
- Dokumentation und Archivierung
- Umgang mit Abweichungen/OOS-Ergebnissen
- Weitergabe von Aufträgen an Dritte
- Verantwortungsabgrenzung einschließlich Freigabe
- Rückstellmuster
- Inspektionsrecht des Auftraggebers
- Liste der zeichnungsberechtigten Personen einschließlich Unterschrift

7.2 Qualifizierung von Lieferanten

- Liste der Lieferanten (Produzenten, Händler) und Lieferantenstatus
- Bezogene Produkte (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Packmaterialien)
- Angabe des Lieferanten in der Spezifikation
- Bewertung und Zulassung von Lieferanten
- Routineüberprüfung von Lieferanten
- Audits
- Schriftliche Vereinbarungen
- Maßnahmen bei Mängeln

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 38 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

8 Beanstandungen und Produktrückruf

Alle Beanstandungen und andere Informationen über möglicherweise fehlerhafte Produkte müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren überprüft und bewertet werden. Ein System für den Rückruf von Arzneimitteln muss etabliert sein.

8.1 Personal

- Verantwortliche Person (Stufenplanbeauftragter, Sachkundige Person, Leiter der Qualitätskontrolle)
- Einbindung des Leiters der Qualitätskontrolle, falls nicht identisch mit verantwortlicher Person
- Informationsfluss
- Verantwortlichkeiten für die Überprüfung, Bewertung und die Entscheidung über Maßnahmen


8.2 Verfahren

8.2.1 Beanstandungen

- Schriftliche Verfahrensbeschreibung zur Handhabung von Beanstandungen
- Unterscheidung zwischen medizinischen und pharmazeutischen Beanstandungen
- Klassifizierung von Beanstandungen und entsprechender Verfahrensablauf
- Aufzeichnungen über alle Verfahrensschritte und entsprechender Verweis im Chargenprotokoll
- Beanstandungen während der letzten zwei Jahre
 - Welche, Untersuchungen, Maßnahmen, Dokumentation
 - Überprüfung weiterer ggf. betroffener Chargen im Falle eines Produktmangels
- Überprüfung von wiederholten Beanstandungen
- Information der zuständigen Behörde über Maßnahmen im Falle eines Produktmangels

8.2.2 Rückruf


- Schriftliche Verfahrensbeschreibung zur Durchführung von Rückrufen
 - Firmeninterner Meldeweg
 - Klassifizierung von Rückrufen
 - Informationswege zu Behörden (Rapid Alert System)
 - Informationswege zu Kunden (Großhändler, Apotheken, Krankenhäuser, Arztpraxen etc.)
 - Information des Mitvertreibers oder Parallelimporteurs
- Kundenliste
 - einschließlich Adresse, Telefonnummer, Fax-Nummer, abgegebene Chargen und Mengen
 - Zusätzlich zu beachten: exportierte Ware, Ärztemuster

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 39 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Lagerung zurückgerufener Produkte
 - In Quarantäne
 - Bilanzierung der abgegebenen und retournierten Produkte
 - Verbleib der zurückgerufenen Produkte (z. B. Vernichtung, Rücksendung an Auftraggeber)
- Aufzeichnungen der Rückrufe, Korrekturmaßnahmen, Abschlussbericht
- Regelmäßige Überprüfung der Wirksamkeit des Rückrufverfahrens
- Rückrufe während der letzten zwei Jahre
 - Unverzögliche Ingangsetzung, Sperrung des Lagerbestands
 - Klassifizierung, Meldung, Untersuchungen, Ursache, Maßnahmen, Dokumentation

8.3 Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten

- Beanstandungen
 - Einbindung des Herstellers, Importeurs, Sponsors bei qualitätsbedingten Beanstandungen
 - Einbindung der QP und der Verantwortlichen für die klinische Prüfung
- Rückruf oder Rückgabe
 - Verfahren abgestimmt zwischen Sponsor, Hersteller oder Importeur
 - Sponsor stellt sicher, vom Lieferanten des Vergleichspräparates über einen etwaigen Rückruf informiert zu werden
- Vernichtung
 - Verantwortlichkeit des Sponsors für die Vernichtung von nicht gebrauchten oder zurückgegebenen Prüfpräparaten
 - Bilanzierung der gelieferten, verwendeten und zurückgegebenen Prüfpräparate je Prüfeinrichtung
 - Dokumentation der Vernichtung von Prüfpräparaten, Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 40 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

9 Selbstinspektionen

Selbstinspektionen sollen in regelmäßigen Abständen und nach einem festgelegten Programm durchgeführt werden, um die Übereinstimmung mit den GMP-Grundsätzen festzustellen und notwendige Korrekturmaßnahmen einzuleiten.

Verfahren zur Durchführung von Selbstinspektionen


- Verantwortlichkeiten für die Durchführung der Inspektionen und der Benennung der Inspektoren
 - Qualitätssicherung
 - Einbindung der Geschäftsleitung
- Festlegung eines Inspektionsprogramms
 - Art und Häufigkeit der Selbstinspektionen
- Anforderungen an die Inspektoren
 - unabhängige beauftragte Experten des Unternehmens oder externe Sachverständige
 - Qualifikation und Fortbildung
- Anfertigung eines Berichts
 - Format und Verteiler
- Festlegung und Verfolgung von Maßnahmen

Programm/Planung

- Zu inspizierende Bereiche und Themen für das laufende Jahr
- Inspektoren
- bei Lohnherstellern auch Fremdinspektionen durch Auftraggeber
- Datum bzw. Zeitraum der Durchführung

Protokollierung

- Es sollte ersichtlich sein, dass ein Bericht angefertigt worden ist und wer den Bericht erhalten hat
- Der Bericht über die Selbstinspektion wird nicht eingesehen
- Es sollte ersichtlich sein, dass die festgelegten Maßnahmen umgesetzt worden sind
- Eine Übersicht über durchgeführte Selbstinspektionen sollte vorhanden sein

Aide-mémoire 07120102	Überwachung von Arzneimittelherstellern	Seite 41 von 41
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Literaturverzeichnis

AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln

DAB: Deutsches Arzneibuch

EG-GMP-Leitfaden: EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel

AMWHV: Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung

Ph. Eur.: Europäisches Arzneibuch

WHO-GMP-Leitfaden: Good manufacturing practices for pharmaceutical products of the World Health Organisation

Tierseuchengesetz

Tierimpfstoff-Verordnung: Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tierseuchengesetz