

Kapitel 5 Produktion

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Änderungen wurden in den Abschnitten 17 bis 21 vollzogen, einschließlich der Einfügung eines neuen Abschnitts, um die Anleitung zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen zu verbessern und auf die toxikologische Bewertung zu verweisen. Änderungen wurden auch in den Abschnitten 27 bis 30 vorgenommen, einschließlich der Einfügung eines neuen Abschnitts zur Lieferantenqualifizierung, um die gesetzliche Verpflichtung von Herstellungserlaubnisinhabern für die Sicherstellung, dass Wirkstoffe in Übereinstimmung mit GMP hergestellt werden, widerzuspiegeln. Die Änderungen beinhalten die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette. Abschnitte 35 und 36 wurden eingefügt zur Klarstellung und Harmonisierung der Erwartungen von Herstellern bezüglich der Testung von Ausgangsmaterialien, während Abschnitt 71 eine Anleitung bietet zur Meldung von Liefereinschränkungen.

Termin des Inkrafttretens: 1. März 2015

Grundsätze

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

Allgemeine Anforderungen

5.1 Die Produktion sollte von sachkundigem Personal ausgeführt und überwacht werden.

- 5.2 Jeder Umgang mit Materialien und Produkten, z.B. Wareneingang und Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung, Bereitstellung, Verarbeitung, Verpackung und Vertrieb, sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen durchgeführt und - wenn nötig - protokolliert werden.
- 5.3 Alle eingehenden Materialien sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt und mit den vorgeschriebenen Angaben gekennzeichnet werden.
- 5.4 Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität beeinträchtigen könnten, sollten untersucht, protokolliert und der Qualitätskontrollabteilung gemeldet werden.
- 5.5 Eingehende Materialien und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe zur Verwendung oder zum Vertrieb durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.
- 5.6 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.
- 5.7 Alle Materialien und Produkte sollten unter geeigneten, vom Hersteller festgelegten Bedingungen sowie übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestandes zu ermöglichen.
- 5.8 Kontrollen der Ausbeuten und eine Bilanzierung der Mengen sollten nötigenfalls durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Diskrepanzen auftreten.
- 5.9 Die Bearbeitung unterschiedlicher Produkte sollte nicht gleichzeitig oder nacheinander in demselben Raum durchgeführt werden, es sei denn, es besteht keine Gefahr der Verwechslung oder Kreuzkontamination.
- 5.10 Auf jeder Verarbeitungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.

- 5.11 Bei Arbeiten mit trockenen Materialien und Produkten sollten spezielle Vorkehrungen getroffen werden, um eine Staubbildung und -ausbreitung zu verhüten. Dies gilt besonders für den Umgang mit hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.
- 5.12 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle verwendeten Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und, soweit angemessen, auch Räume, beschriftet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seiner Chargenbezeichnung und gegebenenfalls seiner Stärke gekennzeichnet werden. Soweit angezeigt, sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.
- 5.13 Etiketten oder Hinweise an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein und der firmenintern festgelegten Aufmachung entsprechen. Es ist oft hilfreich, den Status (z.B. in Quarantäne, angenommen, zurückgewiesen, sauber usw.) außer in Worten auch mit verschiedenen Farben anzuzeigen.
- 5.14 Durch Kontrollen sollte sichergestellt werden, dass Rohrleitungen und andere Ausrüstungsteile, die für den Transport eines Produkts von einem Bereich in einen anderen verwendet werden, vorschriftsmäßig miteinander verbunden sind.
- 5.15 Jede Abweichung von Anweisungen oder Verfahren sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn eine Abweichung vorkommt, sollte sie schriftlich von einer dafür zuständigen Person, soweit angemessen in Zusammenarbeit mit der Qualitätskontrollabteilung, gebilligt werden.
- 5.16 Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur befugtem Personal gestattet sein.

Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion

- 5.17 Normalerweise sollte die Produktion von Erzeugnissen, die keine Arzneimittel sind, in Bereichen und mit Ausrüstungsteilen vermieden werden, die für die Produktion von Arzneimitteln bestimmt sind. Sie kann aber in begründeten Fällen erlaubt werden, wenn Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen mit den Arzneimitteln, wie sie unten und in Kapitel 3 beschrieben werden, eingesetzt werden. Die Produktion und / oder Lagerung von technischen Giften, wie Pestiziden (außer wenn sie zur Herstellung von Arznei-

mitteln eingesetzt werden) und Herbiziden sollte nicht erlaubt werden in Bereichen, die zur Arzneimittelherstellung und / oder -lagerung genutzt werden.

- 5.18 Die Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt sollte vermieden werden. Die Gefahr einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination, entstehend aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Wirkstoffen, anderen Ausgangsmaterialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung, sollte bewertet werden. Die Bedeutung dieses Risikos variiert je nach Typ des verunreinigenden Stoffes und des betroffenen Produkts. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und / oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kreuzkontamination am schwerwiegendsten. Allerdings stellt die Kontamination aller Produkte ein Risiko für die Sicherheit der Patienten dar, abhängig von der Art und dem Ausmaß der Kontamination.
- 5.19 Eine Kreuzkontamination sollte vermieden werden durch Beachtung der Bauweise der Räumlichkeiten und der Ausrüstungen wie in Kapitel 3 beschrieben. Dies sollte unterstützt werden durch Beachtung der Prozessausgestaltung und Implementierung aller relevanten technischen und organisatorischen Maßnahmen, einschließlich wirksamer und reproduzierbarer Reinigungsmaßnahmen, um das Risiko von Kreuzkontaminationen zu kontrollieren.
- 5.20 Ein Qualitäts-Risikomanagementprozess, der eine Wirksamkeits- und toxikologische Bewertung einschließt, sollte eingesetzt werden, um die Risiken einer Kreuzkontamination durch die herzustellenden Produkte zu bewerten und zu kontrollieren. Faktoren wie Einrichtungs-/Ausrüstungsdesign und -gebrauch, Personal- und Materialfluss, mikrobiologische Kontrollen, physikalisch-chemische Charakteristika des Wirkstoffs, Prozesscharakteristika, Reinigungsprozesse und analytische Kapazitäten im Verhältnis zu den relevanten Grenzwerten aus der Auswertung der Produkte sollten auch berücksichtigt werden. Das Ergebnis des Qualitäts-Risikomanagementprozesses sollte die Basis sein für die Bestimmung der Notwendigkeit und des Ausmaßes, wonach die Räumlichkeiten und Ausrüstungen einem bestimmten Produkt oder einer Produktfamilie fest zugeordnet sein sollten. Dies kann die Zuordnung bestimmter Produkt-Kontaktteile oder die Zuordnung kompletter Herstellungseinrichtungen einschließen. Es könnte akzeptabel sein, Herstellungsaktivitäten auf abgetrennte, in sich geschlossene Produktionsbereiche innerhalb einer Mehrprodukt-Betriebsstätte zu begrenzen, soweit dies gerechtfertigt ist.

5.21 Das Ergebnis des Qualitäts-Risikomanagementprozesses sollte die Basis sein für die Festlegung des Ausmaßes der technischen und organisatorischen Maßnahmen, die notwendig sind, die Risiken einer Kreuzkontamination zu kontrollieren. Dies beinhaltet, aber ist nicht beschränkt auf die folgenden Maßnahmen:

Technische Maßnahmen

- i. Fest zugeordnete Herstellungseinrichtungen (Gebäude und Ausrüstungen);
- ii. In sich geschlossene Produktionsbereiche mit separater Prozessausrüstung und separater Heizungs-, Belüftungs- und Klimaanlage (HVAC). Es könnte auch wünschenswert sein, bestimmte Betriebsmittel von solchen in anderen Bereichen zu isolieren;
- iii. Design des Herstellungsprozesses, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung, um die Möglichkeiten für Kreuzkontaminationen während der Herstellung, der Wartung und der Reinigung zu minimieren;
- iv. Einsatz „geschlossener Systeme“ bei der Verarbeitung und dem Material-/ Produkttransfer zwischen den Ausrüstungen;
- v. Verwendung physikalischer Barriersysteme, einschließlich Isolatoren, als Eindämmungsmaßnahmen;
- vi. Kontrollierte Entfernung von Staub nahe der Kontaminationsquelle, z.B. durch lokalisierte Extraktion;
- vii. Feste Zuordnung der Ausrüstung, feste Zuordnung der Produkt berührende Teile oder feste Zuordnung ausgewählter Teile, die schwerer zu reinigen sind (z.B. Filter), feste Zuordnung von Werkzeugen;
- viii. Einsatz von Einwegtechnologien zur Einmalbenutzung;
- ix. Gebrauch von reinigungsfreundlich konstruierter Ausrüstung;
- x. Sachgerechter Gebrauch von Schleusen und Druckkaskaden zur Einschränkung möglicher Luftschadstoffe innerhalb spezifischer Bereiche;
- xi. Minimierung des Kontaminationsrisikos, verursacht durch Luftumwälzung oder Wiedereintritt unbehandelter oder unzureichend behandelter Luft;
- xii. Einsatz von automatischen Vor-Ort-Reinigungssystemen (clean in place) mit validierter Wirksamkeit;
- xiii. Bei gemeinsamen allgemeinen Waschbereichen, Trennung der zu waschenden, zu trocknenden und zu lagernden Ausrüstung.

Organisatorische Maßnahmen

- i. Feste Zuordnung der gesamten Herstellungseinrichtung oder eines in sich geschlossenen Produktionsbereiches auf Kampagnebasis (zeitlich feste Zuordnung), gefolgt von einem Reinigungsprozess mit validierter Wirksamkeit;
- ii. Belassen spezieller Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht;
- iii. Die Reinigungsüberprüfung nach jeder Produktkampagne sollte als ein Hilfsmittel für die Erkennbarkeit gesehen werden, mit dem die Wirksamkeit des Qualitäts-Risikomanagement Ansatzes unterstützt wird für Produkte, die ein höheres Risiko darstellen;
- iv. Abhängig von dem Kontaminationsrisiko, Reinigungsnachweis von Flächen, die nicht mit dem Produkt in Kontakt gekommen sind, und Luftüberprüfung im Herstellungsbereich und / oder benachbarten Bereichen, um die Wirksamkeit der Kontrollmaßnahmen gegen durch die Luft übertragene Kontaminationen oder Kontaminationen durch mechanischen Transfer nachzuweisen;
- v. Spezielle Maßnahmen zur Behandlung von Abfall, kontaminiertem Spülwasser und beschmutzter Kleidung;
- vi. Dokumentation von Verschüttetem, zufälligen Ereignissen oder Abweichungen von Verfahren;
- vii. Design des Reinigungsprozesses für Räume und Ausrüstungen, so dass der Reinigungsprozess selbst kein Kreuzkontaminationsrisiko darstellt;
- viii. Design detaillierter Aufzeichnungen über die Reinigungsprozesse zur Sicherstellung der Reinigungsdurchführung in Übereinstimmung mit den genehmigten Verfahren und des Gebrauchs von Etiketten zum Reinigungsstatus auf den Ausrüstungen und in Herstellungsbereichen;
- ix. Gebrauch gemeinsamer allgemeiner Waschbereiche auf Kampagnenbasis;
- x. Überwachung des Arbeitsverhaltens, um die Wirksamkeit des Trainings und die Einhaltung relevanter Verfahrenskontrollen sicherzustellen.

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

Validierung

5.23 Validierungsstudien sollten die Gute Herstellungspraxis stärken und nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sollten protokolliert werden.

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

Ausgangsstoffe

- 5.27 Die Auswahl, Qualifizierung, Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten für Ausgangsstoffe, zusammen mit dem Kauf und der Akzeptanz sollten als Teil des pharmazeutischen Qualitätssystems dokumentiert werden. Der Grad der Überwachung sollte im Verhältnis zu den Risiken der einzelnen Materialien stehen, unter Berücksichtigung ihrer Herkunft, dem Herstellungsprozess, der Komplexität der Lieferkette und der endgültigen Verwendung des Materials im Arzneimittel. Die Belege für die Zulassung jedes Lieferanten / jedes Materials sollten aufbewahrt werden. Das Personal, das in diese Aktivitäten involviert ist, sollte aktuelle Kenntnisse über die Lieferanten, die Lieferkette und die damit in Zusammenhang stehenden Risiken haben. Soweit möglich, sollten Ausgangsstoffe direkt beim Hersteller gekauft werden.
- 5.28 Die vom Hersteller der Ausgangsstoffe festgelegten Qualitätsanforderungen sollten mit den Lieferanten diskutiert und von diesen akzeptiert werden. Entsprechende Aspekte der Produktion, Testung und Kontrolle, einschließlich der Anforderung an dessen Handhabung, Kennzeichnung, Verpackung und dem Vertrieb sowie den Beanstandungs-, Rückruf- und Rücknahmeverfahren sollten in einer formellen Qualitätsvereinbarung oder Spezifikation dokumentiert werden.
- 5.29 Für die Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten für Wirkstoffe und Hilfsstoffe ist Folgendes erforderlich:

Wirkstoffe¹

Die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette sollte nachgewiesen werden und die damit verbundenen Risiken vom Wirkstoff zum Fertigarzneimittel sollten ausdrücklich bewertet und regelmäßig nachgeprüft werden. Es sollten angemessene Maßnahmen eingeführt werden, um die Risiken für die Qualität der Wirkstoffe zu reduzieren.

Die Aufzeichnungen über die Lieferkette und die Rückverfolgbarkeit sollten für jeden Wirkstoff (einschließlich der Wirkstoff-Ausgangsstoffe) verfügbar sein und aufbewahrt werden durch den im Europäischen Wirtschaftsraum (EEA) ansässigen Hersteller oder Importeur des Arzneimittels.

Es sollten Audits bei den Herstellern und Vertreibern der Wirkstoffe durchgeführt werden, um zu bestätigen, dass sie mit den relevanten Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der Guten Vertriebspraxis entsprechen. Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss diese Übereinstimmung entweder selbst oder durch ein Unternehmen, das in seinem Namen im Rahmen eines Vertrags handelt, nachweisen. Für Tierarzneimittel sollten die Audits risikobasiert durchgeführt werden.

Die Audits sollten von angemessener Dauer und in angemessenem Umfang erfolgen, um sicher zu stellen, dass eine vollständige und klare GMP-Bewertung gemacht wird; eine potentielle Kreuzkontamination durch andere Materialien vor Ort sollte beachtet werden. Der Bericht sollte vollständig widerspiegeln, was während des Audits getan und gesehen wurde, mit allen eindeutig identifizierten Defiziten. Alle erforderlichen korrigierenden und vorsorglichen Aktionen sollten umgesetzt werden.

Weitere Audits sollten in Intervallen durchgeführt werden, die von dem Qualitäts-Risikomanagementprozess festgelegt wurden, um die Einhaltung von Standards und die weitere Nutzung der zugelassenen Vertriebskette sicher zu stellen.

Hilfsstoffe

Hilfsstoffe und Hilfsstoff-Lieferanten sollten angemessen kontrolliert werden auf der Grundlage der Ergebnisse einer formalisierten Qualitäts-Risikobewertung in Übereinstim-

¹ Spezifische Anforderungen gelten für die Einfuhr von Wirkstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln nach Artikel 46b der Richtlinie 2001/83/EG

mung mit der Leitlinie der Europäischen Kommission „Guidelines on the formalised assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use“.

5.30 Für jede Lieferung von Ausgangsstoffen sollte die Unversehrtheit der Verpackung, einschließlich des Originalitätssiegels, soweit zutreffend, und der Übereinstimmung zwischen dem Lieferschein, der Auftragsbestätigung, den Etiketten des Lieferanten und der genehmigten Hersteller- und Lieferanteninformation, die vom Arzneimittelhersteller verwaltet wird, geprüft werden. Die Überprüfung jeder Anlieferung sollte dokumentiert werden.

5.31 Wenn eine Materiallieferung aus verschiedenen Chargen besteht, muss jede Charge hinsichtlich Probenahme, Prüfung und Freigabe einzeln betrachtet werden.

5.32 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein (siehe Abschnitt 13). Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- i. den festgesetzten Namen des Produkts und, soweit zutreffend, einen internen Referenzcode;
- ii. die beim Wareneingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- iii. soweit angezeigt, den Status des Inhalts (z.B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen);
- iv. soweit angezeigt, ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist.

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

5.33 Mit geeigneten Verfahren oder Maßnahmen sollte die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses mit Ausgangsstoffen sichergestellt werden. Behältnisse mit Bulkware, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig entsprechend gekennzeichnet werden (siehe Kapitel 6).

5.34 Es sollten nur Ausgangsstoffe verwendet werden, die von der Qualitätskontrolle freigegeben wurden und die sich innerhalb des Zeitraums für eine Wiederholungstestung befinden.

5.35 Die Hersteller von Fertigprodukten sind verantwortlich für jede Testung des Ausgangsmaterials², wie in dem Zulassungsdossier beschrieben. Sie können teilweise oder vollständige Testergebnisse von dem genehmigten Ausgangsmaterialhersteller nutzen, aber müssen mindestens Identitätstestungen³ jeder Charge gemäß Anhang 8 durchführen.

5.36 Die Begründung für ein Outsourcing der Testung sollte gerechtfertigt und dokumentiert werden und die folgenden Anforderungen sollten erfüllt sein:

- i. Besondere Aufmerksamkeit sollte den Vertriebskontrollen geschenkt werden (Transport, Großhandel, Lagerung, Auslieferung), um die Qualitätsmerkmale des Ausgangsmaterials aufrecht zu erhalten und um sicher zu stellen, dass die Testergebnisse auf das ausgelieferte Material anwendbar bleiben;
- ii. Der Arzneimittelhersteller sollte Audits durchführen, entweder selbst oder über Dritte, in angemessenen Abständen, auf Basis des Risikos am Standort / an den Standorten, an dem / an denen die Testungen (einschließlich der Probenahme) des Ausgangsmaterials durchgeführt werden, um die Übereinstimmung mit der GMP und mit den Spezifikationen und Testmethoden, wie in dem Zulassungsdossier beschrieben, sicher zu stellen;
- iii. Das vom Hersteller / Lieferanten des Ausgangsmaterials bereit gestellte Analysenzertifikat sollte von einer benannten Person mit angemessenen Qualifikationen und Erfahrung unterzeichnet sein. Mit der Unterschrift wird bestätigt, dass jede Charge auf Übereinstimmung mit der genehmigten Produktspezifikation geprüft wurde, es sei denn, diese Bestätigung wird separat bereit gestellt;
- iv. Der Arzneimittelhersteller sollte über angemessene Erfahrungen im Umgang mit dem Ausgangsstoffhersteller (einschließlich Erfahrungen über den Lieferanten) verfügen (einschließlich der Bewertung von zuvor bezogenen Chargen und der Vorgeschichte mit der Komplianz bevor die interne Testung reduziert wird). Jeder signifikante Wechsel im Herstellungs- oder Prüfverfahren sollte betrachtet werden;
- v. Der Arzneimittelhersteller sollte in geeigneten, Risiko basierten Abständen (oder über ein separat anerkanntes Vertragslabor) auch eine Vollanalyse durchführen und

² Gleiches sollte für Verpackungsmaterial gelten, wie in Abschnitt 5.42 festgelegt.

³ Identitätstestungen von Ausgangsstoffen sollten nach den Methoden und Spezifikationen des relevanten Zulassungsdossier durchgeführt werden.

die Testergebnisse mit den Ergebnissen des Analysenzertifikats des Materialherstellers oder Lieferanten vergleichen, um deren Zuverlässigkeit zu prüfen. Sollte diese Testung eine Unstimmigkeit identifizieren, sollte eine Untersuchung durchgeführt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Die Akzeptanz der Analysenzertifikate der Materialhersteller oder Lieferanten sollte eingestellt werden bis diese Maßnahmen beendet sind.

- 5.37 Ausgangsstoffe sollten nur von den hierzu beauftragten Personen nach schriftlich festgelegten Verfahren zur Verarbeitung bereitgestellt werden, um sicher zu stellen, dass die richtigen Materialien in saubere und ordnungsgemäß gekennzeichnete Behältnisse genau eingewogen oder abgemessen werden.
- 5.38 Jedes zur Verarbeitung bereitgestellte Material und sein Gewicht oder Volumen sollte unabhängig kontrolliert werden. Die Kontrolle sollte protokolliert werden.
- 5.39 Die für jede einzelne Charge bereitgestellten Materialien sollten beieinander gehalten und deutlich entsprechend gekennzeichnet werden.

Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware

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

Verpackungsmaterial

- 5.45 Der Auswahl, Qualifizierung, Genehmigung und Beibehaltung von Lieferanten des primären und bedruckten Verpackungsmaterials sollte ebensoviel Aufmerksamkeit gewidmet werden, wie die der Lieferanten von Ausgangsstoffen.
- 5.46 Besondere Aufmerksamkeit sollte den bedruckten Materialien geschenkt werden. Sie sollten unter ausreichend sicheren Bedingungen gelagert werden, um unbefugten Zugriff auszuschließen. Lose Etiketten und andere lose, bedruckte Materialien sollten in separaten, geschlossenen Behältnissen aufbewahrt und transportiert werden, um Verwechslungen zu vermeiden. Verpackungsmaterial sollte nur nach einem genehmigten und dokumentierten Verfahren von dazu befugtem Personal für den Gebrauch ausgegeben werden.
- 5.47 Jede Lieferung oder Charge von bedrucktem oder primärem Verpackungsmaterial sollte eine spezifische Referenznummer oder Kennzeichnung erhalten.
- 5.48 Überholtes oder veraltetes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollte vernichtet werden. Die Vernichtung sollte protokolliert werden.

Verpackungsvorgänge

- 5.49 Bei der Planung der Verpackungsvorgänge muss besonders darauf geachtet werden, dass das Risiko von Kreuzkontamination, Untermischung oder Verwechslungen minimiert wird. Unterschiedliche Produkte sollten nicht in unmittelbarer Nähe zueinander verpackt werden, es sei denn, sie sind räumlich voneinander getrennt.
- 5.50 Vor Beginn der Verpackungsvorgänge sollte sichergestellt werden, dass der Arbeitsbereich, die Verpackungslinien, die Druckmaschinen und andere Ausrüstung sauber und frei von allen vorher verwendeten Produkten, Materialien oder Unterlagen sind, wenn diese für den anlaufenden Vorgang nicht benötigt werden. Die vollständige Räumung der Anlage sollte anhand einer geeigneten Checkliste erfolgen.
- 5.51 Der Name und die Chargenbezeichnung des jeweils zu verpackenden Produkts sollten an jedem Verpackungsplatz oder jeder Verpackungslinie angezeigt sein.

- 5.52 Alle einzusetzenden Produkte und Verpackungsmaterialien sollten bei Anlieferung an die Verpackungsabteilung hinsichtlich Menge, Identität und Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen kontrolliert werden.
- 5.53 Zu füllende Behältnisse sollten vor der Befüllung sauber sein. Es sollte darauf geachtet werden, dass alle Verunreinigungen wie Glas- oder Metallteilchen vermieden und entfernt werden.
- 5.54 Normalerweise sollte das Etikettieren so schnell wie möglich auf das Abfüllen und Verschießen folgen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten geeignete Verfahren angewandt werden, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschließen.
- 5.55 Die einwandfreie Durchführung jedes Druckvorganges (z.B. Aufdruck von Codenummern, Verfalldaten), der getrennt oder während des Verpackens erfolgt, sollte kontrolliert und protokolliert werden. Bei nichtmaschinellm Drucken sollte besonders aufmerksam verfahren werden. Dieses sollte auch in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
- 5.56 Besondere Sorgfalt sollte walten, wenn lose Etiketten verwendet und das Überdrucken nicht auf der Verpackungsanlage selbst durchgeführt wird (off-line). Etiketten auf Rollen sind losen Etiketten normalerweise vorzuziehen, da sich Untermischungen so besser vermeiden lassen.
- 5.57 Es sollte kontrolliert werden, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten.
- 5.58 Gedruckte und geprägte Informationen auf Verpackungsmaterialien sollten deutlich, lichtecht und abriebfest sein.
- 5.59 Die laufende Kontrolle des Produkts auf der Anlage während des Verpackens (on-line) sollte mindestens Folgendes beinhalten:
- i. das allgemeine Aussehen der Packungen;
 - ii. die Vollständigkeit der Packungen;
 - iii. den Einsatz der richtigen Produkte und Verpackungsmaterialien;
 - iv. die Richtigkeit der Aufdrucke;
 - v. die einwandfreie Funktion der Überwachungsrichtungen der Anlage.
- Von der Verpackungslinie entfernte Proben sollten nicht wieder in den Prozess eingeschleust werden.

- 5.60 Produkte, die an einem ungewöhnlichen Vorgang beteiligt waren, sollten nur nach besonderer Kontrolle, Untersuchung und Genehmigung durch dazu befugtes Personal wieder in den Prozess eingeschleust werden. Darüber sollten detaillierte Aufzeichnungen aufbewahrt werden.
- 5.61 Jede bei der Bilanzierung festgestellte signifikante oder ungewöhnliche Diskrepanz zwischen der Menge an Bulkware und den bedruckten Verpackungsmaterialien und der Anzahl der fertig gestellten Einheiten sollte vor der Freigabe untersucht und ausreichend begründet werden.
- 5.62 Nach Beendigung eines Verpackungsvorgangs sollte ungebrauchtes, mit der Chargenbezeichnung versehenes Verpackungsmaterial vernichtet und dieser Vorgang protokolliert werden. Bedrucktes, nicht mit der Chargenbezeichnung versehenes Material sollte nur nach einem schriftlich festgelegten Verfahren ins Lager zurückgegeben werden.

Fertigprodukte

- 5.63 Fertigprodukte sollten bis zu ihrer endgültigen Freigabe unter vom Hersteller festgelegten Bedingungen in Quarantäne gehalten werden.
- 5.64 Die vor der Freigabe von Fertigprodukten zum Verkauf erforderliche Bewertung des Fertigprodukts und der Dokumentation wird in Kapitel 6 (Qualitätskontrolle) beschrieben.
- 5.65 Nach der Freigabe sollten Fertigprodukte als verfügbarer Bestand unter vom Hersteller festgelegten Bedingungen gelagert werden.

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

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

- 5.67 Die Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten sollte die Ausnahme sein. Die Umarbeitung ist nur zulässig, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird, wenn die Spezifikationen eingehalten werden und wenn die Umarbeitung in Übereinstimmung mit einem definierten und genehmigten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken durchgeführt wird. Die Umarbeitung sollte protokolliert werden.
- 5.68 Das vollständige oder teilweise Einbringen früherer Chargen mit der erforderlichen Qualität in eine Charge desselben Produkts auf einer bestimmten Herstellungsstufe sollte vorher genehmigt werden. Die Wiederverwertung sollte in Übereinstimmung mit einem festgelegten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken, einschließlich einer möglichen Auswirkung auf die Haltbarkeitsdauer, durchgeführt werden. Die Wiederverwertung sollte protokolliert werden.
- 5.69 Über die Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen des Fertigprodukts, das umgearbeitet oder in das ein wiederverwertetes Produkt eingebracht wurde, sollte von der Qualitätskontrollabteilung entschieden werden.
- 5.70 Aus dem Handel zurückgegebene, der Kontrolle des Herstellers zwischenzeitlich entzogene Produkte, sollten vernichtet werden, es sei denn, sie weisen zweifelsfrei die erforderliche Qualität auf. Für erneuten Verkauf, Umetikettierung oder für ein Einbringen in eine spätere Charge können sie nur in Betracht kommen, wenn sie von der Qualitätskontrollabteilung nach einem schriftlich festgelegten Verfahren kritisch beurteilt wurden. Bei dieser Beurteilung sollten die Art des Produkts, evtl. erforderliche besondere Lagerungsbedingungen, sein Zustand und seine Geschichte sowie die Zeitspanne seit seiner Auslieferung berücksichtigt werden. Wenn irgendein Zweifel über die Qualität des Produkts aufkommt, sollte eine erneute Auslieferung oder erneute Verwendung nicht in Erwägung gezogen werden. Eine grundlegende chemische Aufarbeitung zur Rückgewinnung des Wirkstoffs kann jedoch möglich sein. Jede durchgeführte Maßnahme sollte in geeigneter Weise protokolliert werden.

Produktknappheit durch Fertigungsengpässe

- 5.71. Der Hersteller sollte dem Zulassungsinhaber (MAH) jede Einschränkung in seinen Herstellungsprozessen mitteilen, die zu ungewöhnlichen Liefereinschränkungen führen könnten. Dies sollte rechtzeitig geschehen, um die Mitteilung über die Liefereinschränkungen

durch den Zulassungsinhaber gemäß der gesetzlichen Verpflichtung⁴ an die zuständige Behörde zu erleichtern.

⁴ Artikel 23a der Richtlinie 2001/83/EG