

## Anhang 16

zum

## EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe

#### Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung 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:

Der Anhang wurde überarbeitet, um der Globalisierung der Lieferketten für Arzneimittel und der Einführung neuer Strategien zur Qualitätskontrolle Rechnung zu tragen. Die Überarbeitung berücksichtigt die Richtlinie 2011/62/EU zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette. Diese Version setzt ebenfalls die ICH-Dokumente Q8, Q9 und Q10 sowie, wo anwendbar, Auslegungshilfen wie das Auslegungsdokument für die Herstellungs-/Einführerlaubnis um. Darüber hinaus wurden einige Bereiche geklärt, die von den Mitgliedstaaten unterschiedlich ausgelegt wurden.

Termin des Inkrafttretens: 15. April 2016

#### Anwendungsbereich

Dieser Anhang enthält Leitlinien über die Zertifizierung durch eine sachkundige Person (QP) und die Chargenfreigabe von Arzneimitteln, für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb der Europäischen Union (EU) vorliegt, oder die für den Export bestimmt sind. Die Grundsätze dieser Leitlinien gelten auch für Prüfpräparate zur Anwendung beim Menschen, vorbehaltlich anderer gesetzlicher Bestimmungen und spezifischerer Leitlinien der Europäischen Kommission.

Die relevanten rechtlichen Bestimmungen sind in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und in Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG enthalten. Die in Artikel 51, Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und in Artikel 55, Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG genannten Vereinbarungen, wie zum Beispiel Abkommen über die gegenseitige Anerkennung, werden berücksichtigt

Dieser Anhang bezieht sich nicht auf die staatliche Chargenfreigabe, die für bestimmte Blut- und immunologische Produkte in Übereinstimmung mit den Artikeln 109, 110, 113 und 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und den Artikeln 81 und 82 der Richtlinie 2001/82/EG vorgeschrieben sein kann. Dieser Anhang gilt jedoch für die Zertifizierung solcher Chargen durch eine sachkundige Person und ihre anschließende Freigabe.

Die grundlegenden Bedingungen für die Chargenfreigabe eines Produkts werden durch seine Genehmigung für das Inverkehrbringen festgelegt. Nichts in diesem Anhang ist diesen Bestimmungen übergeordnet.

#### Allgemeine Grundsätze

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen trägt die letztendliche Verantwortung für die Funktionsfähigkeit eines Arzneimittels über dessen gesamte Lebensdauer sowie für dessen Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit.

Die sachkundige Person muss dafür Sorge tragen, dass jede einzelne Charge gemäß den in dem Mitgliedstaat, in dem die Zertifizierung erfolgt, geltenden Rechtsvorschriften, entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen sowie den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt und kontrolliert worden ist.

Das Verfahren für die Chargenfreigabe umfasst:

- i. Die Überprüfung der Herstellung und das Prüfen der Charge in Übereinstimmung mit den festgelegten Freigabeverfahren.

- ii. Die Zertifizierung der Fertigproduktcharge durch eine sachkundige Person, die bestätigt, dass die Charge den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen entspricht. Hierbei handelt es sich um die Qualitätsfreigabe der Charge.
- iii. Die Überführung der Fertigproduktcharge in den verkaufsfähigen Bestand und/oder die Ausfuhr dieser Charge, wobei die Zertifizierung durch die sachkundige Person berücksichtigt werden sollte. Wenn diese Überführung in einer anderen Betriebsstätte als der stattfindet, in der die Zertifizierung durchgeführt wird, sollte diese Regelung in einer schriftlichen Vereinbarung zwischen den Betriebsstätten dokumentiert werden.

Durch die Kontrolle der Chargenfreigabe soll insbesondere Folgendes sichergestellt werden:

- i. Die Charge wurde entsprechend den Anforderungen ihrer Genehmigung für das Inverkehrbringen hergestellt und geprüft.
- ii. Die Charge wurde gemäß den Grundsätzen und Leitfäden der Guten Herstellungspraxis hergestellt und geprüft.
- iii. Alle sonstigen relevanten gesetzlichen Vorgaben werden berücksichtigt.
- iv. Wenn die Untersuchung eines Qualitätsmangels im Sinne von Kapitel 8 EudraLex, Band 4, Teil I oder der Rückruf einer Charge erforderlich ist, wird sichergestellt, dass alle sachkundigen Personen, die an der Zertifizierung oder Bestätigung<sup>1</sup> beteiligt waren, sowie alle relevanten Protokolle ohne weiteres identifiziert werden können.

## **1 Das Zertifizierungsverfahren**

**1.1** Jede Charge eines Fertigprodukts muss durch eine sachkundige Person innerhalb der EU zertifiziert<sup>2</sup> werden, bevor sie für den Verkauf oder die Auslieferung innerhalb der EU oder zum Export freigegeben wird. Die Zertifizierung kann nur durch eine sachkundige Person des in der Genehmigung für das Inverkehrbringen angegebenen Herstellers und/oder Einführers erfolgen.

**1.2** Jede an der Zertifizierung oder der Bestätigung einer Charge beteiligte sachkundige Person muss detaillierte Kenntnis über die Herstellungsschritte haben, für die sie die Verantwortung übernimmt. Die sachkundigen Personen sollten regelmäßige Fort- und Weiterbildungen zu dem Produkttyp, den Produktionsverfahren, technischen Fortschritten und Änderungen der Guten Herstellungspraxis nachweisen können.

**1.3** Mehrere Betriebsstätten können an den verschiedenen Stufen der Herstellung, der Einfuhr, des Prüfverfahrens und der Lagerung einer Charge vor der Zertifizierung beteiligt sein. Unabhängig davon, wie viele Betriebsstätten beteiligt sind, muss die sachkundige Person, die das Fertigprodukt zertifiziert, sicherstellen, dass alle erforderlichen Schritte unter Einbindung von akzeptierten pharmazeutischen Qualitätssystemen durchgeführt wurden, um zu gewährleisten, dass die Charge der Guten Herstellungspraxis, der Genehmigung für das Inverkehrbringen und allen sonstigen rechtlichen Bestimmungen des Mitgliedsstaats, in dem die Zertifizierung erfolgt, entspricht.

**1.4** Bei Herstellungsschritten, die in Betriebsstätten in der EU durchgeführt werden, muss in der jeweiligen Herstellungsstätte mindestens eine sachkundige Person zur Verfügung stehen.

**1.4.1** Wenn in einer Betriebsstätte eine Charge nur teilweise hergestellt wird, muss eine sachkundige Person in dieser Betriebsstätte zumindest bestätigen, dass die in der Betriebsstätte durchgeführten Schritte der Guten Herstellungspraxis und den Bedingungen der schriftlichen Vereinbarung entsprechen, in der die Schritte aufgeführt werden, für die die Betriebsstätte verantwortlich ist. Wenn die sachkundige Person für die Bestätigung der Übereinstimmung dieser Schritte mit der betreffenden Genehmigung für das Inverkehrbringen zuständig ist, sollte die sachkundige Person Zugang zu den erforderlichen Informationen in der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben.

**1.4.2** Die sachkundige Person, die die Zertifizierung der Fertigproduktcharge durchführt, kann die gesamte Verantwortung für alle Herstellungsstufen der Charge übernehmen oder sich diese Verantwortung mit anderen sachkundigen Personen teilen, die bestimmte Schritte der Herstellung und Kontrolle einer Charge bestätigt haben. Diese anderen sachkundigen Personen können entweder für denselben oder für verschiedene Inhaber einer Herstellungs- bzw. Einfuhrerlaubnis arbeiten.

**1.4.3** Wenn sich mehrere sachkundige Personen die Verantwortung für die Konformität einer Charge teilen, muss dies in einem Dokument festgelegt werden, dem alle Parteien formal zustimmen. Dieses Dokument sollte detaillierte Informationen dazu enthalten, wer dafür verantwortlich ist, die Auswirkungen möglicher Abweichungen auf die Übereinstimmung der Charge mit der Guten Herstellungspraxis und der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu bewerten.

**1.5** Bei außerhalb der EU hergestellten Arzneimitteln stellen die physische Einfuhr und die Zertifizierung die letzten Stufen der Herstellung vor der Überführung der Charge in den verkaufsfähigen Bestand dar.

**1.5.1** Das in Absatz 1 dieses Anhangs beschriebene Zertifizierungsverfahren gilt für alle Arzneimittel, die für die Märkte der EU freigegeben werden sollen oder für die Ausfuhr bestimmt sind, unabhängig von der Komplexität der Lieferkette und den weltweiten Standorten der beteiligten Herstellungsstätten.

---

<sup>1</sup>Informationen, die für die Bestätigung erforderlich sind, wenn Zuständigkeiten der sachkundigen Person für die Charge an eine andere Betriebsstätte übertragen werden, sind Anhang I dieses Anhangs zu entnehmen.

<sup>2</sup>Der Inhalt eines Chargenzertifikats für Arzneimittel ist Anhang II dieses Anhangs zu entnehmen.

**1.5.2** Gemäß den in Absatz 1.4 dieses Anhangs beschriebenen Grundsätzen kann die für die Zertifizierung der Fertigproduktcharge verantwortliche sachkundige Person auf die Bestätigungen anderer sachkundiger Personen zurückgreifen und sich mit anderen sachkundigen Personen die Verantwortung für jegliche Herstellungs- oder Importvorgänge teilen, die in anderen Betriebsstätten in der EU oder bei anderen Inhabern einer Herstellungserlaubnis durchgeführt werden, welche in der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen festgelegt sind.

**1.5.3** Bei separater Versendung der Charge und der Probe sollte die sachkundige Person die jeweiligen Lagerungs- und Transportbedingungen vor der Zertifizierung einer Charge berücksichtigen.

**1.5.4** Die sachkundige Person, die das Fertigprodukt zertifiziert, trägt die Verantwortung dafür sicherzustellen, dass jede Fertigarzneimittelcharge gemäß der Guten Herstellungspraxis und der Genehmigung für das Inverkehrbringen hergestellt wurde. Wenn zwischen der EU und dem Ausfuhrland kein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) oder eine ähnliche Vereinbarung besteht, ist die sachkundige Person auch dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass die Fertigarzneimittelcharge in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse zumindest aller Wirkstoffe und sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen wurde, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

**1.5.5** Die vom eingeführten Produkt gezogenen Proben sollten vollständig repräsentativ für die Charge sein. Proben können entweder nach dem Eintreffen in der EU oder an der Herstellungsstätte in dem Drittstaat nach einem technisch begründeten Verfahren entnommen werden, das im Qualitätssystem des Unternehmens festgelegt ist. Die Betriebsstätten sollten in einer schriftlichen Vereinbarung festlegen, wer für den Probenzug verantwortlich ist. Alle Proben, die außerhalb der EU entnommen werden, sollten unter den gleichen Transportbedingungen versandt werden wie die Charge, für die sie repräsentativ sind.

**1.5.6** Wenn der Probenzug in einer Herstellungsstätte in einem Drittstaat durchgeführt wird, sollte die technische Begründung einen formalen Qualitäts-Risikomanagement-Prozess beinhalten, um alle mit diesem Verfahren verbundenen Risiken zu identifizieren und zu handhaben. Dies sollte vollständig dokumentiert werden und mindestens die folgenden Elemente enthalten:

- i. Audit der Herstellungsaktivitäten einschließlich aller Aktivitäten zum Probenzug in der Betriebsstätte im Drittstaat und Bewertung der darauf folgenden Transportschritte für die Charge und die Proben, um zu gewährleisten, dass die Proben für die eingeführte Charge repräsentativ sind.
- ii. Eine umfassende wissenschaftliche Studie, die Daten einschließt, welche belegen, dass die in einem Drittstaat entnommenen Proben nach der Einfuhr für die Charge repräsentativ sind. Die Studie sollte mindestens Folgendes umfassen:
  - Beschreibung des Verfahrens für den Probenzug in dem Drittstaat.
  - Beschreibung der Transportbedingungen für die Probe und die eingeführte Charge. Alle Unterschiede sollten begründet werden.
  - Vergleichsanalyse der im Drittstaat und nach Einfuhr entnommenen Proben.
  - Berücksichtigung des Zeitabstands zwischen der Probenahme und der Einfuhr der Charge sowie Generierung von Daten, die die Angemessenheit festgelegter Grenzwerte belegen.
- iii. Vorschrift für regelmäßige Analysen von nach der Einfuhr zufällig entnommenen Proben, um das fortgesetzte Vertrauen auf die in einem Drittstaat entnommenen Proben zu rechtfertigen.
- iv. Eine Überprüfung aller unerwarteten Ergebnisse oder aller bestätigten Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS-Ergebnisse, Out of Specification results). Diese können Auswirkungen auf das Vertrauen in das Probenahmeverfahren haben, das in der Betriebsstätte im Drittstaat durchgeführt wird, und sollten der Überwachungsbehörde für die Betriebsstätte gemeldet werden, in der die Zertifizierung durchgeführt wird. Ein solcher Fall sollte als ein potenzieller Qualitätsmangel bewertet und gemäß den Leitlinien in Kapitel 8 von EudraLex, Band 4, Teil I untersucht werden.

**1.5.7** Unterschiedliche importierte Fertigproduktchargen können aus derselben Bulkcharge stammen. Die sachkundigen Personen, die die verschiedenen Fertigproduktchargen zertifizieren, können die Qualitätskontrollprüfung der ersten importierten Fertigproduktcharge als Grundlage für ihre Entscheidung nutzen, dass eine auf den Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements basierende Begründung dokumentiert wurde. Hierbei sollten die Bestimmungen des Absatzes 1.5.6 im Hinblick auf das Vertrauen in jegliche in Drittstaaten entnommenen Proben berücksichtigt werden. Es sollten Nachweise vorhanden sein, welche sicherstellen, dass die Integrität und Identität der importierten Fertigproduktcharge durch die dokumentierte Überprüfung zumindest folgender Punkte festgestellt wurde:

- i. Die relevanten Anforderungen für die Lagerung der Bulkware vor der Verpackung wurden erfüllt.
- ii. Die Fertigproduktcharge wurde unter den erforderlichen Bedingungen gelagert und transportiert.
- iii. Die Sendung blieb geschützt, und es gibt keine Hinweise auf Manipulation während der Lagerung oder des Transports.
- iv. Es wurde eine korrekte Identifizierung des Produktes vorgenommen.
- v. Die geprüften Probe(n) sind repräsentativ für alle Fertigproduktchargen, die aus der Bulkcharge stammen.

**1.6** Die sachkundige Person muss persönlich sicherstellen, dass die folgenden operativen Verantwortlichkeiten vor der Zertifizierung einer Charge zur Freigabe für das Inverkehrbringen oder für die Ausfuhr erfüllt sind:

- i. Die Zertifizierung ist gemäß der Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis erlaubt.
- ii. Alle zusätzlichen Pflichten und Anforderungen des nationalen Rechts sind erfüllt.
- iii. Die Zertifizierung ist in einem Register oder gleichwertigen Dokument protokolliert.

**1.7** Zudem ist die sachkundige Person dafür verantwortlich, dass die Absätze 1.7.1 bis 1.7.21 eingehalten werden. Diese Aufgaben können an entsprechend geschulte Mitarbeiter oder Dritte delegiert werden. Es wird anerkannt, dass die sachkundige Person sich auf das pharmazeutische Qualitätssystem verlassen muss und dass die sachkundige Person sich fortlaufend vergewissern sollte, dass dieses Vertrauen gut begründet ist.

**1.7.1** Alle Tätigkeiten, die mit der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln im Zusammenhang stehen, wurden gemäß den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis durchgeführt.

**1.7.2** Die gesamte Lieferkette des Wirkstoffs und des Arzneimittels bis zur Stufe der Zertifizierung ist dokumentiert, und die Dokumentation steht der sachkundigen Person zur Verfügung. Dies sollte die Herstellungsstätten der Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien für das Arzneimittel sowie alle anderen Materialien einschließen, die aufgrund einer Risikobeurteilung des Herstellungsprozesses als kritisch bewertet werden. Bei dem Dokument sollte es sich möglichst um ein umfassendes Diagramm handeln, in dem alle Beteiligten einschließlich der Unterauftragnehmer für kritische Schritte, wie die Sterilisierung von Bestandteilen und Ausrüstung für aseptische Verfahren, aufgeführt werden.

**1.7.3** Alle Audits von Betriebsstätten, die an der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln sowie der Herstellung des Wirkstoffs beteiligt sind, wurden durchgeführt, und die Auditberichte stehen der für die Zertifizierung zuständigen sachkundigen Person zur Verfügung.

**1.7.4** Alle Betriebsstätten, in denen die Herstellung, Prüfung oder Zertifizierung erfolgt, erfüllen die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem vorgesehenen Gebiet.

**1.7.5** Alle Herstellungs- und Prüftätigkeiten entsprechen den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschriebenen Tätigkeiten.

**1.7.6** Die Quellen und Spezifikationen der für die Charge verwendeten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien entsprechen der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Die Lieferanten verfügen über Qualitätsmanagementsysteme, mit denen sichergestellt wird, dass ausschließlich Materialien in der erforderlichen Qualität geliefert wurden.

**1.7.7** Für Arzneimittel, die in den Geltungsbereich von Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung oder Richtlinie 2001/82/EG fallen, erfolgte die Herstellung der Wirkstoffe gemäß der Guten Herstellungspraxis und, wenn zutreffend, der Vertrieb gemäß der Guten Vertriebspraxis (GVP) für Wirkstoffe.

**1.7.8** Bei der Einfuhr von Wirkstoffen, die zur Herstellung von Humanarzneimitteln verwendet werden, sollte den Anforderungen von Artikel 46, Absatz b der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung entsprechen.

**1.7.9** Bei Arzneimitteln, die in den Geltungsbereich von Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung fallen, wurden die Hilfsstoffe gemäß der ermittelten Guten Herstellungspraxis hergestellt, auf die in Artikel 46, Absatz f dieser Richtlinie verwiesen wird.

**1.7.10** Falls zutreffend, muss der TSE (transmissible spongiforme Enzephalopathie)-Status aller Materialien, die bei der Herstellung der Charge verwendet werden, den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechen.

**1.7.11** Alle Protokolle sind vollständig und wurden von hierfür qualifizierten Mitarbeitern genehmigt. Alle erforderlichen Inprozesskontrollen und Überprüfungen wurden durchgeführt.

**1.7.12** Alle Herstellungs- und Prüfverfahren bleiben im validierten Zustand. Das Personal wurde angemessen geschult und qualifiziert.

**1.7.13** Die Ergebnisse der Qualitätskontrolltests des Fertigprodukts entsprechen den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschriebenen Fertigproduktspezifikationen, oder, falls zugelassen, dem Programm für die Echtzeit-Freigabeprüfung.

**1.7.14** Alle regulatorischen Verpflichtungen, die nach dem Inverkehrbringen im Hinblick auf die Herstellung oder das Prüfen des Produkts bestehen, wurden beachtet. Fortlaufende Stabilitätsdaten bestätigen weiterhin die Zertifizierung.

**1.7.15** Die Auswirkung jeglicher Änderung in der Produktherstellung oder -prüfung wurde beurteilt, und alle zusätzlichen Kontrollen und Prüfungen sind abgeschlossen.

**1.7.16** Alle Untersuchungen, die die zu zertifizierende Charge betreffen einschließlich OOS-Untersuchungen (Out of Specification) und OOT-Untersuchungen (Out of Trend), wurden in einer Weise abgeschlossen, die ausreicht, um die Zertifizierung zu unterstützen.

**1.7.17** Etwaige laufende Beanstandungen, Untersuchungen oder Rückrufe führen nicht dazu, dass die Bedingungen für die Zertifizierung der betreffenden Charge ihre Gültigkeit verlieren.

**1.7.18** Die erforderlichen technischen Vereinbarungen sind vorhanden.

**1.7.19** Das Selbstinspektionsprogramm wird durchgeführt und ist auf dem neuesten Stand.

**1.7.20** Für den Vertrieb und Versand wurden angemessene Vorkehrungen getroffen.

**1.7.21** Auf der Verpackung von Humanarzneimitteln, die in der Europäischen Union auf den Markt gebracht werden sollen, wurden gegebenenfalls die Sicherheitsmerkmale angebracht, auf die in Artikel 54, Buchstabe o der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung verwiesen wird.

**1.8** Für bestimmte Produkte können spezielle Richtlinien gelten, z. B. EudraLex, Band 4, Anhang 2: Herstellung von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen und Anhang 3: Herstellung von Radiopharmaka.

**1.9** Bei Parallelimport und Parallelvertrieb müssen alle Umverpackungstätigkeiten für eine bereits freigegebene Charge von der zuständigen Behörde des vorgesehenen Marktes genehmigt werden.

**1.9.1** Vor der Zertifizierung einer umverpackten Charge sollte die sachkundige Person bestätigen, dass die nationalen Anforderungen für den Parallelimport und die in der EU geltenden Regeln für den Parallelvertrieb eingehalten werden.

**1.9.2** Die sachkundige Person des Inhabers der Herstellungs-/Einführerlaubnis, die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen des umverpackten Fertigprodukts als die für die Zertifizierung verantwortliche Person angegeben ist, bestätigt, dass die Umverpackung gemäß der relevanten Zulassung für das umverpackte Produkt und gemäß der Guten Herstellungspraxis erfolgt ist.

**1.10** Protokollierung der Zertifizierung durch die sachkundige Person.

**1.10.1** Die Zertifizierung eines Arzneimittels wird von der sachkundigen Person in einem Register oder in einem hierfür vorgesehenen gleichwertigen Dokument protokolliert. Aus diesem Dokument sollte ersichtlich sein, dass jede Produktcharge die Bestimmungen des Artikels 51 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung oder des Artikels 55 der Richtlinie 2001/82/EG erfüllt. In das Dokument müssen die einzelnen Vorgänge fortlaufend eingetragen werden; diese Dokumente müssen den Beauftragten der zuständigen Behörde während eines nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats vorgesehenen Zeitraums, mindestens aber fünf Jahre lang, zur Verfügung stehen.

**1.10.2** Der in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung oder in Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG genannte Kontrollbericht oder ein anderer, auf einem gleichwertigen System beruhender Nachweis der Freigabe für den betreffenden Markt sollte für die Charge zur Verfügung gestellt werden, sodass bei der Einfuhr der Charge in einen anderen Mitgliedstaat keine weiteren Kontrollen erforderlich sind.

## **2 Vertrauen auf Bewertungen der guten Herstellungspraxis durch Dritte, z. B. Audits**

In einigen Fällen wird sich die sachkundige Person auf die ordnungsgemäße Funktionsweise des Pharmazeutischen Qualitätssystems von Betriebsstätten verlassen, die an der Herstellung des Produkts beteiligt sind, und stützt sich dabei auf Audits, die von Dritten durchgeführt wurden.

**2.1** Ein Vertrauen auf eine Bewertung durch Dritte, z.B. durch Audits, sollte mit Kapitel 7 des Leitfadens der Guten Herstellungspraxis in Einklang stehen, um alle ausgelagerten Tätigkeiten angemessen zu definieren, zu vereinbaren und zu kontrollieren.

**2.2** Der Genehmigung von Auditberichten sollte dabei besondere Bedeutung zugemessen werden:

- i. Im Auditbericht sollten die allgemeinen Anforderungen der Guten Herstellungspraxis angesprochen werden; dazu zählen unter anderem das Qualitätsmanagementsystem, alle relevanten Herstellungs- und Qualitätskontrollverfahren für das gelieferte Produkt, z. B. die Wirkstoffherstellung, die Qualitätskontrollprüfung, die Primärverpackung usw. Alle auditierten Bereiche sollten genau beschrieben werden, sodass ein detaillierter Auditbericht zur Verfügung steht.
- ii. Es sollte festgestellt werden, ob die Herstellung und die Qualitätskontrolle des Wirkstoffs und des Arzneimittels der Guten Herstellungspraxis entsprechen oder, bei Herstellung in Drittstaaten, einer Guten Herstellungspraxis, die mindestens jener nach Artikel 46 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung oder Artikel 50 der Richtlinie 2001/82/EG entspricht.
- iii. Bei ausgelagerten Tätigkeiten sollte die Einhaltung der Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüft werden.
- iv. Die sachkundige Person sollte sicherstellen, dass eine schriftliche Abschlussbewertung und die Genehmigung der von Dritten verfassten Auditberichte vorliegen. Die sachkundige Person sollte Zugang zu allen Dokumenten haben, die die Überprüfung des Auditergebnisses und das fortgesetzte Vertrauen in die ausgelagerten Tätigkeiten unterstützen.
- v. Ausgelagerte Tätigkeiten, die eine kritische Auswirkung auf die Produktqualität haben, sollten gemäß den Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements definiert werden, die in Teil III von EudraLex, Band 4 beschrieben sind. Gemäß diesen Grundsätzen sollte die sachkundige Person vor der Zertifizierung der relevanten Chargen das Ergebnis eines Audits kennen, das kritische Auswirkungen auf die Produktqualität hat.
- vi. Wiederholungsaudits sollten gemäß den Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements durchgeführt werden.

## **3 Umgang mit unerwarteten Abweichungen**

Wenn die zugelassenen Spezifikationen für Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Verpackungsmaterialien und Arzneimittel eingehalten werden, kann eine sachkundige Person in Betracht ziehen, für eine Charge die Einhaltung der Anforderungen zu bestätigen oder eine Charge zu zertifizieren, bei der eine unerwartete Abweichung bezüglich des Herstellungsverfahrens bzw. der analytischen Kontrollmethoden von den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen bzw. in der Guten Herstellungspraxis enthaltenen Details

aufgetreten ist. Die Abweichung sollte gründlich untersucht und ihre Ursache behoben werden. Unter Umständen ist es erforderlich, eine Änderungsanzeige einzureichen, um mit der Herstellung des Produkts fortfahren zu können.

**3.1** Die Auswirkung der Abweichung sollte gemäß eines Qualitäts-Risikomanagement-Verfahrens durch Anwendung eines geeigneten Ansatzes überprüft werden, wie etwa in Teil III des GMP-Leitfadens dargelegt. Der Qualitätsrisikomanagement-Prozess sollte die folgenden Schritte umfassen:

- i. Bewertung der möglichen Auswirkung der Abweichung auf die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit der betroffene(n) Charge(n) mit der Schlussfolgerung, dass die Auswirkung vernachlässigbar ist.
- ii. Abwägung der Notwendigkeit, die betroffene(n) Charge(n) in das laufende Stabilitätsprogramm aufzunehmen.
- iii. Im Fall von biologischen Arzneimitteln die Berücksichtigung der Tatsache, dass jegliche Abweichungen vom genehmigten Verfahren eine unerwartete Auswirkung auf die Sicherheit und Wirksamkeit haben können.

Angesichts der Tatsache, dass sich mehrere an der Herstellung und Kontrolle einer Charge beteiligte sachkundige Personen die Verantwortung teilen können, sollte die für die Zertifizierung einer Arzneimittelcharge zuständige sachkundige Person über alle Abweichungen informiert sein, die die Übereinstimmung mit den Standards der Guten Herstellungspraxis bzw. mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen beeinflussen könnten, und diese berücksichtigen.

#### **4 Die Freigabe einer Charge**

**4.1** Arzneimittelchargen sollten nur zum Verkauf oder zur Abgabe an den Markt freigegeben werden, nachdem sie wie oben beschrieben von einer sachkundigen Person zertifiziert wurden. Bis zur ihrer Zertifizierung sollte eine Charge in der Herstellungsstätte verbleiben oder in Quarantäne an eine andere Betriebsstätte gesendet werden, die für diese Tätigkeit eine Erlaubnis der zuständigen Behörde hat.

**4.2** Es sollten Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, die gewährleisten, dass nicht zertifizierte Chargen nicht in den verkaufsfähigen Bestand überführt werden. Hierbei kann es sich um physische Vorkehrungen wie die Trennung und Kennzeichnung oder auch um elektronische Vorkehrungen handeln, beispielsweise die Verwendung von validierten computergestützten Systemen. Wenn nicht zertifizierte Chargen von einer zugelassenen Betriebsstätte zu einer anderen transportiert werden, sollten die Sicherheitsvorkehrungen zur Verhinderung einer vorzeitigen Freigabe beibehalten werden.

**4.3** Die notwendigen Schritte, um die Betriebsstätte, in der die Überführung in den verkaufsfähigen Bestand stattfinden soll, über die Zertifizierung durch die sachkundige Person zu informieren, sollten im Rahmen einer technischen Vereinbarung definiert werden. Eine solche Mitteilung an die Betriebsstätte durch eine sachkundige Person sollte formal und eindeutig sein und sollte den Anforderungen in Kapitel 4 von Eudralex, Band 4, Teil I entsprechen.

#### **5 Glossar**

Einige Wörter und Ausdrücke werden wie nachstehend definiert in diesem Anhang verwendet. Das Glossar im Hauptteil des Leitfadens sollte ebenfalls konsultiert werden.

**Bestätigung** (Bestätigung und bestätigt haben die gleiche Bedeutung): Eine unterschriebene Erklärung, mit der die sachkundige Person bestätigt, dass ein Verfahren oder Test in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis und der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen oder der Genehmigung einer klinischen Prüfung, gemäß den Produktspezifikationen und/oder gemäß der technischen Vereinbarung durchgeführt wurde, wie vor der Freigabe schriftlich mit der für die Zertifizierung der Fertigproduktcharge verantwortlichen sachkundigen Person vereinbart. Die sachkundige Person, die diese Bestätigung vorlegt, übernimmt die Verantwortung für die bestätigten Tätigkeiten.

**Einführer:** Der Inhaber einer Erlaubnis für den Import von Arzneimitteln aus Drittstaaten gemäß Artikel 40.3 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und Artikel 44.3 der Richtlinie 2001/82/EG.

**Fertigproduktcharge:** In Bezug auf die Kontrolle oder die Prüfung eines Fertigprodukts ist die Fertigarzneimittelcharge in Anhang I, Teil I, Abschnitt 3.2.2.5 der Richtlinie 2001/83/EG und in Anhang I, Teil 2, Abschnitt E der Richtlinie 2001/82/EG definiert. Im Zusammenhang mit diesem Anhang bezeichnet der Begriff vor allem die Produktcharge in ihrer Endverpackung zur Marktfreigabe.

**Sachkundige Person:** Die in Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und in Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG definierte Person.

**Zertifizierung der Fertigproduktcharge:** Die Zertifizierung in einem Register oder gleichwertigen Dokument durch eine sachkundige Person, wie in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung und Artikel 55 der Richtlinie 2001/82/EG festgelegt, die die Qualitätsfreigabe der Charge vor ihrer Freigabe zum Verkauf oder zum Vertrieb darstellt.

### Inhalt der Bestätigung der Teilerstellung eines Arzneimittels

[BRIEFKOPF DES HERSTELLERS, DER DIE HERSTELLUNGSTÄTIGKEIT DURCHGEFÜHRT HAT]

1. Name des Produkts und Beschreibung der Herstellungsstufe (z. B. Paracetamol 500 mg-Tabletten, Primärverpackung in Blister)
2. Chargennummer
3. Name und Anschrift der Betriebsstätte, die die Teilerstellung durchführt
4. Verweis auf die technische Qualitätsvereinbarung (gemäß Kapitel 7 des Leitfadens)
5. Bestätigung  
Hiermit bestätige ich, dass die in der technischen Qualitätsvereinbarung aufgeführten Herstellungsstufen in voller Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis der EU und den in der Vereinbarung beschriebenen Bedingungen zur sichergestellten Einhaltung der Anforderungen entsprechend der/den Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, wie sie von [Auftraggeber/Hersteller, der die Charge zertifiziert und freigibt,] bereitgestellt wurden, durchgeführt wurden.
6. Name der sachkundigen Person, die die Teilerstellung bestätigt
7. Unterschrift der sachkundigen Person, die die Teilerstellung bestätigt
8. Datum der Unterzeichnung

### Inhalt des Chargenzertifikats für Arzneimittel

[BRIEFKOPF DES HERSTELLERS, DER DIE CHARGE ZERTIFIZIERT UND FREIGIBT]

1. Name, Stärke/Wirkstoffgehalt, Dosierungsform und Packungsgröße (wie in dem Text auf der Verpackung des Fertigprodukts angegeben)
2. Chargennummer des Fertigprodukts
3. Name des Ziellandes/der Zielländer für die Charge, zumindest, wenn sich diese Länder in der EU befinden
4. Zertifizierungserklärung  
Hiermit zertifiziere ich, dass alle Herstellungsstufen dieser Fertigproduktcharge in voller Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis der EU und [falls innerhalb der EU] mit den Anforderungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen im Zielland/in den Zielländern durchgeführt wurden.
5. Name der sachkundigen Person, die die Charge zertifiziert
6. Unterschrift der sachkundigen Person, die die Charge zertifiziert
7. Datum der Unterzeichnung