

Inhaltsübersicht

Amtlicher Teil

Bekanntmachungen	Seite
Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie und Bundesministerium für Bildung und Forschung	
Bekanntmachung der Siebdrucker-Ausbildungsverordnung nebst Rahmenlehrplan. Vom 9. Juni 2011 (Beilage)	2901
Bundesministerium für Gesundheit	
Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV. Vom 8. August 2011	2901
Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes der Krankenkassen und Pflegekassen – Nachtrag zum Hilfsmittelverzeichnis und zum Pflegehilfsmittelverzeichnis –. Vom 10. August 2011	2906
Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Stadtentwicklung	
Bekanntmachung nach § 31f Absatz 3 Satz 2 des Luftverkehrsgesetzes (LuftVG) über die Entscheidung nach § 31f Absatz 1 LuftVG. Vom 9. August 2011	2906
Bundesministerium für Bildung und Forschung	
Bekanntmachung zur Förderung von Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zum Themenfeld „Organische Elektronik, insbesondere Organische Leuchtdioden und Organische Photovoltaik“. Vom 3. August 2011	2906
Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung	
Bekanntmachung über die Zuteilung von Fangquoten an deutsche Fischereibetriebe im Jahr 2012. Vom 11. August 2011	2910
Erste Bekanntmachung über fischereirechtliche Regelungen für deutsche Fischereibetriebe – dauerhafte Übertragung von Fangquoten –. Vom 12. August 2011	2910
Zweite Bekanntmachung über fischereirechtliche Regelungen für deutsche Fischereibetriebe – Zuteilung von Fangquoten bei Modernisierung des Fischereifahrzeuges durch Baumaßnahmen oder Ersetzung –. Vom 12. August 2011	2911
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	
Bekanntmachung zum Europäischen Arzneibuch, 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Amtliche deutsche Ausgabe. Vom 2. August 2011	2911
Land Nordrhein-Westfalen	
Bekanntmachung der Bezirksregierung Köln über die Ungültigkeitserklärung einer Erlaubnis nach dem Sprengstoffgesetz (SprengG). Vom 11. August 2011	2912
Sonstiges	
Auswärtiges Amt	
Generalkonsulat der Russischen Föderation in Frankfurt am Main	2912
Bundesministerium der Finanzen	
Übersicht über den Stand der Schuld der Bundesrepublik Deutschland zum 30. Juni 2011	2913

Amtlicher Teil

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV*)

Vom 8. August 2011

Die Europäische Kommission hat den Anhang 11 zum Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel- und Prüfpräparate (EG-GMP Leitfaden) geändert und im Januar 2011 in englischer Sprache auf ihrer Internetseite veröffentlicht. Darüber hinaus hat die Kommission auch Kapitel 4 des EG-GMP Leitfadens in Zusammenhang mit der Änderung des Anhangs 11 geändert, um dem steigenden Einsatz elektronischer Dokumente im GMP-Bereich Rechnung zu tragen. Der neue Anhang 11 und das überarbeitete Kapitel 4 des EG-GMP Leitfadens sind ab dem 30. Juni 2011 anzuwenden.

Hiermit werden der vom Bundesministerium für Gesundheit in die deutsche Sprache übersetzte Anhang 11 und das Kapitel 4 des EG-GMP Leitfadens nach § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521) geändert worden ist, bekannt gemacht (Anlage 1 und 2).

Der Leitfaden und die nach § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung bekannt gemachten Anhänge sind auch auf der Internetseite des Bundesministeriums für Gesundheit, www.bmg.bund.de, abrufbar.

*) Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523)

Bonn, den 8. August 2011

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag
Dr. D. Krüger

Anlage 1

EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Kapitel 4 Dokumentation

Inhaltsverzeichnis

Grundsätze
Erforderliche GMP-Dokumentation
Erzeugung und Kontrolle der Dokumentation
Gute Dokumentationspraxis
Aufbewahrung der Dokumente
Spezifikationen
Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen
Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Grundsätze

Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil des Qualitätssicherungssystems und Schlüsselfunktion einer Herstellung in Übereinstimmung mit den GMP-Anforderungen. Die verschiedenen Arten der Dokumente und eingesetzten Medien sollten vollständig im Qualitätsmanagementsystem des Herstellers definiert sein. Die Dokumentation kann vielfältig geführt werden, einschließlich in Papierform oder mit elektronischen oder photographischen Medien. Hauptziel des genutzten Dokumentationssystems muss es sein alle Aktivitäten, die direkt oder indirekt die Qualitätsaspekte des Arzneimittels beeinflussen, zu kontrollieren, zu überwachen und aufzuzeichnen. Das Qualitätsmanagementsystem sollte ausreichende und detaillierte Instruktionen beinhalten zur Erleichterung eines allgemeinen Verständnisses über die Anforderungen, auch um eine ausreichende Dokumentation der verschiedenen Prozesse und Bewertung etwaiger Beobachtungen vorzusehen, so dass eine fortlaufende Anwendung der Anforderungen demonstriert werden kann.

Es gibt zwei grundsätzliche Dokumentationstypen, um GMP-Übereinstimmung zu erreichen und zu dokumentieren: Vorschriften (Anweisungen, Anforderungen) und Protokolle/Berichte. Eine geeignete gute Dokumentationspraxis sollte entsprechend dem jeweiligen Dokumentationstyp angepasst sein.

Geeignete Kontrollen sollten eingeführt werden um die Genauigkeit, Richtigkeit, Verfügbarkeit und Lesbarkeit der Dokumente sicherzustellen. Anweisungen sollten fehlerfrei und schriftlich verfügbar sein. Der Ausdruck „schriftlich“ bedeutet aufgezeichnet oder dokumentiert in Medien, von denen Daten in einer für Menschen lesbaren Form wiedergegeben werden können.

Erforderliche GMP-Dokumentation (nach Typus)

Site Master File:

Ein Dokument, das die GMP-bezogenen Aktivitäten des Herstellers beschreibt.

Vorschriften (Anweisungen oder Anforderungen):

Spezifikationen beschreiben im Einzelnen die Anforderungen, denen die Produkte oder Materialien, die bei der Herstellung eingesetzt oder erzielt werden, entsprechen müssen. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs-, Verpackungs- und Prüfanweisungen geben Details an für alle eingesetzten Ausgangsmaterialien, Ausrüstungen und Computersysteme (soweit zutreffend) und legen alle Anforderungen an die Verarbeitungs- und Verpackungsvorgänge, Probenahme und Prüfung fest. Inprozesskontrollen und zum Einsatz kommende prozessanalytische Technologien sollten, soweit relevant, mit ihren Akzeptanzkriterien festgelegt werden.

Verfahrensbeschreibungen (auch Standardarbeitsanweisungen oder SOP's) geben Anweisungen für die Durchführung bestimmter Arbeitsgänge.

Anweisungen geben Instruktionen für die Durchführung und die Aufzeichnung bestimmter besonderer Arbeitsgänge.

Technische Vereinbarungen sind Abmachungen zwischen Vertragsgebern und Vertragsnehmern bei fremd vergebenen Aktivitäten.

Protokolle/Berichtstypen:

Protokolle belegen für die verschiedenen Aktionen den Nachweis der Übereinstimmung mit den Anweisungen, z.B. Aktivitäten, Ereignisse, Untersuchungen und im Falle der Chargenherstellung den Werdegang jeder Charge, einschließlich ihres Vertriebs. Die Protokolle beinhalten die Rohdaten, die für die Erzeugung anderer Protokolle eingesetzt werden. Für die elektronischen Protokolle sollten die Nutzer festlegen, welche Daten als Rohdaten genutzt werden. Mindestens solche Daten sollten als Rohdaten festgelegt werden, die für Qualitätsentscheidungen dienen.

Analysenzertifikate stellen eine Zusammenfassung von Testergebnissen bereit, die von Proben des Produkts oder der Materialien*) erhalten wurden, einschließlich einer Bewertung der Übereinstimmung mit einer festgelegten Spezifikation.

Berichte dokumentieren die Durchführung bestimmter Aufgaben, Projekte oder Überprüfungen, zusammen mit Ergebnissen, Schlussfolgerungen und Empfehlungen.

Erzeugung und Kontrolle der Dokumentation

4.1 Alle Dokumentationstypen sollten festgelegt und befolgt werden. Die Anforderungen gelten für alle Dokumentarten und

ihre Medien. Komplexe Systeme müssen verstanden werden, gut dokumentiert, validiert und adäquate Kontrollen vorhanden sein. Viele Dokumente (Anweisungen und/oder Protokolle) können in gemischter Form vorliegen, z. B. einige Elemente in elektronischer Form oder andere in Papierform. Die Beziehungen zwischen und Kontrollmaßnahmen für Masterdokumente, offizielle Kopien, Datenbearbeitung und Aufzeichnungen müssen festgelegt werden sowohl für die gemischte Form als auch für die einheitlichen Systeme. Für elektronische Dokumente wie Vorlagen, Formulare und Masterdokumente sollten geeignete Kontrollen eingeführt werden. Geeignete Kontrollen um die Richtigkeit und Vollständigkeit der Protokolle während der Aufbewahrungszeit sicherzustellen, sollten eingerichtet sein.

4.2 Unterlagen sollten sorgfältig konzipiert, erstellt, überprüft und verteilt werden. Sie sollten den jeweiligen Vorgaben der Produktspezifikation, der Herstellungserlaubnis und der Zulassungsunterlagen, soweit zutreffend, entsprechen. Die Erstellung von Vervielfältigungen der Originalunterlagen als Arbeitsunterlagen sollte nicht zu Fehlern durch den Vervielfältigungsprozess führen.

4.3 Unterlagen, die Anweisungen enthalten, sollten von geeigneten und dazu befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden. Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig und leicht erkennbar sein. Das Datum des Inkrafttretens sollte festgelegt sein.

4.4 Unterlagen, die Anweisungen enthalten, sollten übersichtlich gestaltet und leicht zu kontrollieren sein. Stil und Sprache der Dokumente sollten mit ihrem vorgesehenen Gebrauch übereinstimmen. Standardarbeitsanweisungen, Arbeitsanweisungen und Methoden sollten in verbindlicher Befehlsform geschrieben sein.

4.5 Unterlagen innerhalb des Qualitätsmanagementsystems sollten regelmäßig überprüft und auf dem neuesten Stand gehalten werden.

4.6 Unterlagen sollten nicht handgeschrieben sein. Wenn jedoch Daten eingetragen werden müssen, sollte dafür genügend Platz zur Verfügung stehen.

Gute Dokumentationspraxis

4.7 Daten, die per Hand eingetragen werden, sollten in klarer, lesbarer und nicht zu entfernender Handschrift gemacht werden.

4.8 Protokolle sollten zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs so angefertigt oder vervollständigt werden, dass sich alle wichtigen, die Herstellung der Arzneimittel betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen.

4.9 Jede Änderung einer Eintragung in einem Dokument sollte abgezeichnet und datiert sein. Trotz Änderung sollte die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Sofern angezeigt, sollte der Grund für die Änderung protokolliert werden.

Aufbewahrung der Dokumente

4.10 Es sollte klar festgelegt werden, welches Protokoll mit welcher Herstellungsaktivität zusammenhängt und wo sich dieses Protokoll befindet. Es sollten sichere, und soweit angezeigt, validierte Kontrollmaßnahmen vorhanden sein, mit denen die Vollständigkeit und Richtigkeit der Protokolle während der Aufbewahrungszeit sichergestellt wird.

4.11 Besondere Anforderungen gelten für die Chargendokumentation, die ein Jahr über das Verfalldatum der betroffenen Charge aufzubewahren ist oder mindestens fünf Jahre nach der Zertifizierung der Charge durch die sachkundige Person, wobei der längere Zeitraum gilt. Für Prüfpräparate muss die Chargendokumentation mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder formellem Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die Charge eingesetzt wurde, aufbewahrt werden. In Verbindung mit spezifischen Produkttypen (z. B. Arzneimittel für neuartige Therapien) können durch Gesetzgebung andere Anforderungen an die Aufbewahrung der Dokumentation festgelegt und längere Aufbewahrungszeiten vorgeschrieben sein.

4.12 Für andere Dokumentationstypen hängt die Aufbewahrungszeit von den Geschäftsaktivitäten ab, auf die sie sich beziehen. Entscheidende Dokumente, einschließlich Rohdaten (z. B. bezüglich der Validierung oder der Stabilität), auf die Angaben in den Zulassungsunterlagen zurückgehen, sollten so lange aufbewahrt werden, wie die Zulassung gültig ist. Es kann akzeptiert sein, bestimmte Dokumente auszusondern (z. B. Rohdaten, die die Validierungs- oder Stabilitätsberichte unterstützen), wenn

diese Daten ersetzt wurden durch ein komplettes Set neuer Daten. Die Rechtfertigung dafür sollte dokumentiert werden und dabei die Anforderungen an die Aufbewahrungszeit der Chargendokumentation berücksichtigen; z. B. im Falle von Daten für eine Prozessvalidierung sollten die begleitenden Rohdaten für einen Zeitraum aufbewahrt werden, der mindestens dem der Chargenprotokolle entspricht, deren Freigabe durch diesen Validierungsvorgang unterstützt wurde.

Der folgende Abschnitt zeigt einige Beispiele der erforderlichen Dokumente auf. Das Qualitätsmanagementsystem sollte alle Dokumente beschreiben, die für die Produktqualität und die Patientensicherheit erforderlich sind.

Spezifikationen

4.13 Für Ausgangsstoffe, Verpackungsmaterial und Fertigprodukte sollten von der hierfür verantwortlichen Person genehmigte und datierte Spezifikationen vorliegen.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

4.14 Die Spezifikationen für Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollten beinhalten oder, soweit zutreffend, Verweise auf entsprechende Vorschriften angeben für:

- a) eine Beschreibung der Materialien mit
 - der festgesetzten Bezeichnung und dem internen Referenzcode;
 - Bezugnahme auf eine Arzneibuchmonographie, sofern vorhanden;
 - der Angabe der zugelassenen Lieferanten und, wenn sinnvoll, des Originalherstellers der Produkte;
 - einem Muster des bedruckten Verpackungsmaterials;
- b) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung;
- c) qualitative und quantitative Anforderungen mit den zulässigen Grenzwerten;
- d) Lagerungsbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen;
- e) die maximale Lagerungsdauer bis zu einer Nachkontrolle.

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

4.15 Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware sollten für kritische Schritte oder dann zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder vertrieben werden. Die Spezifikationen sollten denen für Ausgangsstoffe oder, soweit zutreffend, denen für Fertigprodukte entsprechen.

Spezifikationen für Fertigprodukte

4.16 Die Spezifikationen für Fertigprodukte sollten folgende Angaben oder Verweise auf entsprechende Vorschriften beinhalten:

- a) zu den festgesetzten Produktnamen und sofern zutreffend, zum internen Referenzcode;
- b) zur Zusammensetzung;
- c) eine Beschreibung der Darreichungsform und der Einzelheiten der Verpackung;
- d) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung;
- e) zu den qualitativen und quantitativen Anforderungen mit den zulässigen Grenzwerten;
- f) zu Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen;
- g) zur Haltbarkeitsdauer.

Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen

Für alle herzustellenden Produkte und jede Chargengröße sollten ordnungsgemäß genehmigte Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen vorliegen.

4.17 Die Herstellungsvorschriften sollten beinhalten:

- a) den Produktnamen mit einem Produktreferenzcode, der auf die Spezifikation des Produkts hinweist;
- b) die Beschreibung der Darreichungsform, die Stärke des Produkts und die Chargengröße;
- c) eine Auflistung aller einzusetzenden Ausgangsstoffe mit den jeweiligen Mengen, bezeichnet mit den festgesetzten Namen und eindeutigen Referenzcodes; auch jede Substanz, die im Endprodukt nicht mehr enthalten ist sollte aufgeführt werden;
- d) Angaben zur erwarteten Endausbeute mit den zulässigen Grenzwerten und, soweit zutreffend, zur Ausbeute auf relevanten Zwischenstufen.

4.18 Die Verarbeitungsanweisungen sollten beinhalten:

- a) Angaben zur Verarbeitungsstätte und der wichtigsten zu verwendenden Ausrüstung;
 - b) die Methoden oder eine Verweisung auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z. B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation);
 - c) Kontrollen, dass Ausrüstung und Arbeitsbereich frei von allen vorherigen, für den anlaufenden Vorgang nicht erforderlichen Produkten, Unterlagen oder Materialien sind und dass die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist;
 - d) detaillierte schrittweise Verarbeitungsanweisungen (z. B. Materialkontrollen, Vorbehandlungen, Reihenfolge der Materialzugabe, kritische Prozessparameter [Zeiten, Temperaturen usw.]);
 - e) Anweisungen für alle Inprozesskontrollen mit Grenzwerten;
 - f) erforderlichenfalls die Anforderungen an die Lagerung der Bulkware, einschließlich der Behältnisse, der Kennzeichnung und, soweit zutreffend, spezieller Lagerungsbedingungen;
 - g) alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind.
- Verpackungsanweisungen

4.19 Für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp sollten ordnungsgemäß genehmigte Verpackungsanweisungen vorliegen. Diese sollten folgende Angaben oder Verweise auf entsprechende Vorschriften beinhalten:

- a) Name des Produkts, einschließlich der Chargenbezeichnung der Bulkware und des Fertigproduktes;
- b) Beschreibung der Darreichungsform und, soweit zutreffend, der Stärke;
- c) die Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produktes im Endbehältnis;
- d) eine vollständige Auflistung aller für eine Standardchargen-größe erforderlichen Verpackungsmaterialien nach Art, Größe und Menge, mit Angabe der Codierung oder Referenzzahl, die sich auf die Spezifikation des jeweiligen Verpackungsmaterials bezieht;
- e) soweit angezeigt, ein Muster oder eine Kopie des betreffenden bedruckten Verpackungsmaterials sowie Muster, die erkennen lassen, wo Chargenbezeichnung und Haltbarkeitsdauer des Produkts angegeben werden sollen;
- f) Kontrollen, dass Ausrüstung und Arbeitsbereich frei von allen vorherigen, für den anlaufenden Verpackungsvorgang nicht erforderlichen Produkten, Unterlagen oder Materialien sind (line clearance) und dass die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist;
- g) besondere Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, einschließlich einer sorgfältigen Überprüfung des Verpackungsbereichs und der Ausrüstung, um die vollständige Räumung der Anlage vor Beginn der Verpackungsvorgänge (line clearance) sicherzustellen;
- h) eine Beschreibung der Verpackungsvorgänge mit allen wichtigen Nebearbeiten und der einzusetzenden Ausrüstung;
- i) Einzelheiten zu Inprozesskontrollen mit Anweisungen für die Probenahme und den zulässigen Grenzwerten.

Protokolle der Chargenfertigung

4.20 Für jede hergestellte Charge sollte ein Chargenverarbeitungsprotokoll angefertigt werden. Dieses sollte auf den entsprechenden Teilen der gültigen, genehmigten Herstellungsverfahren und den zugehörigen Verarbeitungsanweisungen beruhen und folgende Informationen beinhalten:

- a) Name und Chargenbezeichnung des Produkts;
- b) Daten und Zeiten des Verarbeitungsbeginns, von wichtigen Zwischenstufen und des Verarbeitendens;
- c) Identifizierung (Namenszeichen) des Bearbeiters/der Arbeiter, der/die die verschiedenen, signifikanten Herstellungsschritte und, soweit zutreffend, Namenszeichen der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
- d) die Chargennummer und/oder die Analysenkontrollnummer sowie die tatsächlich eingewogene Menge jedes Ausgangsstoffs (einschließlich der Chargenbezeichnung und der Menge jedes zugesetzten wiederverwerteten oder umgearbeiteten Materials);
- e) jeder relevante Verarbeitungsvorgang und jedes besondere Vorkommnis sowie die wichtigste eingesetzte Ausrüstung;

- f) Aufzeichnungen über die Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt hat/haben, sowie die erhaltenen Ergebnisse;
- g) die Ausbeute des in den verschiedenen relevanten Herstellungsstufen erzielten Produkts;
- h) Angaben zu speziellen Problemen, einschließlich Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Herstellungsvorschrift und den Verarbeitungsanweisungen mit Unterschrift der Person, die die Abweichung gebilligt hat;
- i) Billigung durch die für die Verarbeitungsvorgänge verantwortliche Person.

Hinweis:

Soweit ein validierter Prozess kontinuierlich gesteuert und überwacht wird, können automatisch erzeugte Aufzeichnungen auf zusammenfassende Ergebnisberichte über die Übereinstimmung und Abweichungen/out-of-specifications (OOS) Berichte beschränkt werden.

Protokolle der Chargenverpackung

4.21 Für jede Charge oder Teilcharge sollte ein Verpackungsprotokoll erstellt werden. Dieses sollte auf den entsprechenden Teilen der Verpackungsanweisungen beruhen.

Das Protokoll über die Chargenverpackung sollte folgende Informationen beinhalten:

- a) Name und Chargenbezeichnung des Produkts;
- b) Datum/Daten und Zeiten der Verpackungsvorgänge;
- c) Identifizierung (Namenszeichen) des/der Bearbeiter der verschiedenen signifikanten Verpackungsschritte und, soweit zutreffend, Namenszeichen der Person, die diese Arbeitsgänge kontrolliert hat;
- d) Aufzeichnungen über Identitätskontrollen und Überprüfung auf Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen, einschließlich der Ergebnisse von Inprozesskontrollen;
- e) Einzelheiten zu den durchgeführten Verpackungsvorgängen, einschließlich der Angaben über die verwendete Ausrüstung und die eingesetzten Verpackungslinien;
- f) wenn möglich, Proben des verwendeten bedruckten Verpackungsmaterials, einschließlich Muster mit der Chargenkennzeichnung, dem Aufdruck des Verfalldatums und anderen zusätzlichen Aufdrucken;
- g) Angaben zu speziellen Problemen oder ungewöhnlichen Vorkommnissen bei Abweichung von der Herstellungsvorschrift oder den Verarbeitungsanweisungen mit der Unterschrift der zuständigen Person, die die Abweichung gebilligt hat;
- h) Mengen und Referenznummern oder andere Angaben zur Identifizierung aller bereitgestellten, verwendeten, vernichteten oder ins Lager zurückgegebenen bedruckten Verpackungsmaterialien und der Bulkware sowie die Menge des erzielten Produkts, um eine entsprechende Bilanzierung zu ermöglichen. Auf diese Information kann verzichtet werden, soweit robuste elektronische Kontrollen während des Verpackungsvorgangs vorhanden sind;
- i) Billigung durch die für die Verarbeitungsvorgänge verantwortliche Person.

Verfahrensbeschreibungen und Protokolle

Wareneingang

4.22 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen und Protokolle für die Annahme jeder Lieferung eines jeden Ausgangsstoffs (einschließlich Bulkware, Zwischenprodukte oder Fertigprodukte) und jedes primären, sekundären und bedruckten Verpackungsmaterials vorhanden sein.

4.23 Die Protokolle des Wareneingangs sollten beinhalten:

- a) den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen;
- b) den firmenintern gebräuchlichen Namen und/oder Materialcode (wenn dieser sich von Buchstabe a unterscheidet);
- c) das Datum des Wareneingangs;
- d) den Namen des Lieferanten und des Herstellers;
- e) die Chargenbezeichnung oder Referenznummer des Herstellers;
- f) die Gesamtmenge und die Anzahl der erhaltenen Behältnisse;
- g) die der Charge nach dem Eingang zugewiesene Chargenbezeichnung;
- h) besondere Bemerkungen.

4.24 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen für die interne Kennzeichnung, die Quarantäne und die Lagerung der Ausgangsstoffe, des Verpackungsmaterials und, soweit zutreffend, anderer Materialien.

Probenahme

4.25 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme vorliegen, die Angaben enthalten über die Methoden der Probenahme und die einzusetzende Ausrüstung, die zu entnehmenden Probenmengen und alle Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderungen zu vermeiden.

Prüfung

4.26 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Prüfung von Materialien und Produkten auf den verschiedenen Herstellungsstufen vorliegen, in denen die Prüfmethode(n) und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden.

Sonstiges

4.27 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten zur Verfügung stehen. Dies gilt besonders für die Freigabe des Fertigprodukts durch die Sachkundige(n) Person(en). Es sollte ein System vorhanden sein, mit dem spezielle Beobachtungen und jede Änderung kritischer Daten angezeigt werden.

4.28 Es sollten Protokolle über den Vertrieb einer jeden Produktcharge angefertigt und aufbewahrt werden, um erforderlichenfalls den Rückruf der Charge zu erleichtern.

4.29 Es sollten schriftliche Festlegungen über Grundsätze, Verfahren, Anweisungen, Berichte und die zugehörigen Protokolle über durchgeführte Maßnahmen oder über getroffene Schlussfolgerungen, soweit zutreffend, vorliegen für:

- Validierung und Qualifizierung von Prozessen, Ausrüstungen und Systemen;
- Montage und Kalibrierung der Ausrüstung;
- Technologietransfer;
- Wartung, Reinigung und Desinfektion;
- personalbezogene Belange, einschließlich einer Unterschriftenliste, Schulung in GMP und technischen Angelegenheiten, Kleidung und Hygiene und Nachweis der Wirksamkeit der Schulung;
- Umgebungskontrollen;
- Bekämpfung von Ungeziefer;
- Beanstandungen;
- Rückrufe;
- Rückgaben;
- Change Control;
- Untersuchungen von Abweichungen und Nicht-Übereinstimmungen;
- interne Audits zu Qualitäts-/GMP-Übereinstimmung;
- Zusammenfassung von Berichten, soweit angezeigt (z. B. Produktqualitätsüberprüfungen);
- Lieferantenaudits.

4.30 Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.

4.31 Für sehr wichtige oder kritische Ausrüstungsteile für die analytische Testung und die Produktion sowie die entsprechenden Herstellungsbereiche sollten Logbücher geführt werden. In den Logbüchern sollten zeitlich geordnete Aufzeichnungen über die Benutzung der Herstellungsbereiche, der Ausrüstungsteile, der Methoden, Kalibrierungen, Wartungen, Reinigungs- oder Reparaturarbeiten vermerkt werden, mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben.

4.32 Ein Inventar der Dokumente sollte im Qualitätsmanagementsystem enthalten sein.

*) Im anderen Falle kann die Zertifizierung ganz oder teilweise auf der Abschätzung der „real time data“ (zusammenfassende Berichte und „exception reports“) der chargenbezogenen prozessanalytischen Technologie (PAT) oder den Parametern oder Messwerten entsprechend den Zulassungsunterlagen basieren.

Anlage 2

Anhang 11 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Computergestützte Systeme

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses 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 1

Grund der Änderung:

Der Anhang wurde als Reaktion auf den verstärkten Einsatz computergestützter Systeme und die zunehmende Komplexität dieser Systeme überarbeitet. In der Folge wurden auch für Kapitel 4 des GMP-Leitfadens Änderungen vorgeschlagen.

Termin des Inkrafttretens:

30. Juni 2011

Grundsätze

Der vorliegende Anhang gilt für alle Arten computergestützter Systeme, die als Bestandteil von GMP-pflichtigen Vorgängen eingesetzt werden. Ein computergestütztes System ist eine Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten, die zusammen bestimmte Funktionen erfüllen.

Die Anwendung sollte validiert, die IT-Infrastruktur sollte qualifiziert sein.

Wird eine manuelle Tätigkeit durch ein computergestütztes System ersetzt, darf es in der Folge nicht zu einer Beeinträchtigung der Produktqualität, der Prozesskontrolle oder der Qualitätssicherung kommen. Dabei darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen.

Allgemeines

1 Risikomanagement

Ein Risikomanagement sollte über den gesamten Lebenszyklus des computergestützten Systems unter Berücksichtigung von Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität betrieben werden. Als Teil eines Risikomanagementsystems sollten Entscheidungen über den Umfang der Validierung und die Sicherstellung der Datenintegrität auf einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung des computergestützten Systems basieren.

2 Personal

Es sollte eine enge Zusammenarbeit zwischen maßgeblichen Personen, wie z. B. Prozesseignern, Systemeignern und Sachkundigen Personen sowie der IT stattfinden. Alle Personen sollten über eine geeignete Ausbildung und Zugriffsrechte sowie festgelegte Verantwortlichkeiten zur Wahrnehmung der ihnen übertragenen Aufgaben verfügen.

3 Lieferanten und Dienstleister

3.1 Werden Dritte (z. B. Lieferanten, Dienstleister) herangezogen, um z. B. ein computergestütztes System bereitzustellen, zu installieren, zu konfigurieren, zu integrieren, zu validieren, zu warten (z. B. Fernwartung), zu modifizieren oder zu erhalten, Daten zu verarbeiten oder im Zusammenhang stehende Serviceleistungen zu erbringen, müssen formale Vereinbarungen abgeschlossen sein, in denen die Verantwortlichkeiten des Dritten eindeutig beschrieben sind. IT-Abteilungen sollten analog zu Dritten behandelt werden.

3.2 Kompetenz und Zuverlässigkeit des Lieferanten sind Schlüsselfaktoren bei der Auswahl eines Produktes oder eines Dienstleisters. Die Notwendigkeit eines Audits sollte auf einer Risikobewertung basieren.

3.3 Die bei kommerziell erhältlichen Standardprodukten bereitgestellte Dokumentation sollte durch Nutzer im regulierten Umfeld dahingehend überprüft werden, ob die Benutzeranforderungen erfüllt sind.

3.4 Die Informationen zum Qualitätssystem und zu Audits, die Lieferanten oder Entwickler von Software und verwendeten Systemen betreffen, sollten Inspektoren auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden.

Projektphase

4 Validierung

4.1 Die Validierungsdokumentation und -berichte sollten die maßgeblichen Phasen des Lebenszyklus abbilden. Hersteller sollten in der Lage sein, ihre Standards, Pläne, Akzeptanzkriterien, Vorgehensweisen und Aufzeichnungen basierend auf ihrer Risikobewertung zu begründen.

4.2 Die Validierungsdokumentation sollte, sofern zutreffend, Aufzeichnungen im Rahmen der Änderungskontrolle und Berichte über alle während der Validierung beobachteten Abweichungen beinhalten.

4.3 Eine aktuelle Liste aller maßgeblichen Systeme und ihrer GMP-Funktionen (Inventar) sollte zur Verfügung stehen.

Für kritische Systeme sollte eine aktuelle Systembeschreibung vorliegen, welche die technische und logische Anordnung, den Datenfluss sowie Schnittstellen zu anderen Systemen oder Prozessen, sämtliche Hard- und Softwarevoraussetzungen und die Sicherheitsmaßnahmen detailliert wiedergibt.

4.4 Die Benutzeranforderungen sollten die erforderlichen Funktionen des computergestützten Systems beschreiben und auf einer dokumentierten Risikobewertung sowie einer Betrachtung der möglichen Auswirkungen auf das GMP-System basieren. Die Benutzeranforderungen sollten über den Lebenszyklus des Systems verfolgbar sein.

4.5 Der Nutzer im regulierten Umfeld sollte alle erforderlichen Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass das System in Übereinstimmung mit einem geeigneten Qualitätsmanagementsystem entwickelt wurde. Der Lieferant sollte angemessen bewertet werden.

4.6 Für die Validierung maßgeschneiderter Systeme oder für den Kunden spezifisch angepasster computergestützter Systeme sollte ein Verfahren vorliegen, das die formelle Bewertung und Berichterstattung zu Qualitäts- und Leistungsmerkmalen während aller Abschnitte des Lebenszyklus des Systems gewährleistet.

4.7 Die Eignung von Testmethoden und Testszenarien sollte nachgewiesen werden. Insbesondere Grenzwerte für System-/Prozessparameter, Datengrenzen und die Fehlerbehandlung sollten betrachtet werden. Für automatisierte Testwerkzeuge und Testumgebungen sollte eine dokumentierte Bewertung ihrer Eignung vorliegen.

4.8 Werden Daten in ein anderes Datenformat oder System überführt, sollte im Rahmen der Validierung geprüft werden, dass der Wert und die Bedeutung der Daten im Rahmen dieses Migrationsprozesses nicht verändert werden.

Betriebsphase

5 Daten

Um Risiken zu minimieren sollten computergestützte Systeme, die Daten elektronisch mit anderen Systemen austauschen, geeignete Kontrollmechanismen für die korrekte und sichere Eingabe und Verarbeitung der Daten enthalten.

6 Prüfung auf Richtigkeit

Werden kritische Daten manuell eingegeben, sollte die Richtigkeit dieser Dateneingabe durch eine zusätzliche Prüfung abgesichert werden. Diese zusätzliche Prüfung kann durch einen zweiten Anwender oder mit Hilfe einer validierten elektronischen Methode erfolgen. Die Kritikalität und möglichen Folgen fehlerhafter oder inkorrekt eingegebener Daten für das System sollten im Risikomanagement berücksichtigt sein.

7 Datenspeicherung

7.1 Daten sollten durch physikalische und elektronische Maßnahmen vor Beschädigung geschützt werden. Die Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Richtigkeit gespeicherter Daten sollten geprüft werden. Der Zugriff auf Daten sollte während des gesamten Aufbewahrungszeitraums gewährleistet sein.

7.2 Es sollten regelmäßige Sicherungskopien aller maßgeblichen Daten erstellt werden. Die Integrität und Richtigkeit der gesicherten Daten sowie die Möglichkeit der Datenwiederherstellung sollten während der Validierung geprüft und regelmäßig überwacht werden.

8 Ausdrucke

8.1 Es sollte möglich sein, klar verständliche Kopien von elektronisch gespeicherten Daten zu erhalten.

8.2 Von Protokollen, die zur Chargenfreigabe herangezogen werden, sollten Ausdrucke generiert werden können, die eine Veränderung der Daten nach ihrer Ersteingabe erkennen lassen.

9 Audit Trails

Basierend auf einer Risikobewertung sollte erwogen werden, die Aufzeichnung aller GMP-relevanten Änderungen und Löschungen in das System zu integrieren (ein systemgenerierter „Audit Trail“). Bei der Änderung oder Löschung GMP-relevanter Daten sollte der Grund dokumentiert werden. Audit Trails müssen verfügbar sein, in eine allgemein lesbare Form überführt werden können und regelmäßig überprüft werden.

10 Änderungs- und Konfigurationsmanagement

Jede Änderung an einem computergestützten System einschließlich der Systemkonfigurationen sollte kontrolliert und nach einem festgelegten Verfahren erfolgen.

11 Periodische Evaluierung

Computergestützte Systeme sollten periodisch evaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie sich noch im validen Zustand befinden und die GMP-Anforderungen erfüllen. Solche Evaluierungen sollten, sofern sachgerecht, den derzeitigen Funktionsumfang, Abweichungsaufzeichnungen, Vorfälle, Probleme, Aktualisierungen, Leistung, Zuverlässigkeit, Sicherheit und Berichte zum Validierungsstatus umfassen.

12 Sicherheit

12.1 Es sollten physikalische und/oder logische Maßnahmen implementiert sein, um den Zugang zu computergestützten Systemen auf autorisierte Personen zu beschränken. Geeignete Maßnahmen zur Vermeidung unerlaubten Systemzugangs können die Verwendung von Schlüsseln, Kennkarten, persönlichen Codes mit Kennworten, biometrische Verfahren sowie den eingeschränkten Zugang zu Computern mit zugehöriger Ausrüstung und Datenspeicherungsbereichen einschließen.

12.2 Der Umfang der Sicherheitsmaßnahmen ist von der Kritikalität des computergestützten Systems abhängig.

12.3 Erteilung, Änderung und Entzug von Zugriffsberechtigungen sollten aufgezeichnet werden.

12.4 Systeme zur Verwaltung von Daten und Dokumenten sollten die Identität des Anwenders, der Daten eingibt, ändert, bestätigt oder löscht, mit Datum und Uhrzeit aufzeichnen.

13 Vorfallmanagement

Alle Vorfälle, nicht nur Systemausfälle und Datenfehler, sollten berichtet und bewertet werden. Die Ursache eines kritischen Vorfalls sollte ermittelt werden und die Basis für Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen sein.

14 Elektronische Unterschrift

Elektronische Aufzeichnungen können elektronisch signiert werden. Von elektronischen Unterschriften wird erwartet, dass sie

- im Innenverhältnis eines Unternehmens die gleiche Bedeutung haben wie handschriftliche Signaturen,
- dauerhaft mit dem zugehörigen Dokument verbunden sind,
- die Angabe des Datums und der Uhrzeit der Signatur beinhalten.

15 Chargenfreigabe

Wird ein computergestütztes System zur Aufzeichnung der Chargenzertifizierung und -freigabe eingesetzt, sollte durch das System sichergestellt werden, dass nur Sachkundige Personen die Chargenfreigabe zertifizieren können. Das System sollte diese Personen eindeutig identifizieren und die Identität der zertifizierenden oder freigebenden Person dokumentieren. Eine elektronische Chargenzertifizierung oder -freigabe sollte mittels elektronischer Unterschrift erfolgen.

16 Kontinuität des Geschäftsbetriebes

Wenn computergestützte Systeme kritische Prozesse unterstützen, sollten Vorkehrungen getroffen sein, um die fortlaufende Unterstützung dieser Prozesse im Falle eines Systemausfalls sicherzustellen (z. B. durch ein manuelles oder ein alternatives System). Der erforderliche Zeitaufwand zur Inbetriebnahme dieser alternativen Verfahren sollte jeweils für ein bestimmtes System und die unterstützten Prozesse risikoabhängig festgelegt werden. Diese Verfahren sollten angemessen dokumentiert und getestet werden.

17 Archivierung

Daten können archiviert werden. Diese Daten sollten auf Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Integrität geprüft werden. Sind maßgebliche Änderungen am System erforderlich (z.B. Computer und zugehörige Ausrüstung oder Programme), sollte sichergestellt und getestet werden, ob die Daten weiterhin abrufbar sind.

Glossar**Anwendung:**

Software, die auf einer definierten Plattform/Hardware installiert ist und spezifische Funktionen bietet.

Dritter:

Nicht direkt vom Inhaber der Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis geführte Einrichtung.

IT-Infrastruktur:

Hardware und Software wie Netzwerksoftware und Betriebssysteme, die für die Funktionsfähigkeit der Anwendung erforderlich sind.

Kommerziell erhältliche Standardsoftware:

Software die kommerziell verfügbar ist und deren Eignung für den vorgesehenen Zweck durch ein breites Spektrum von Anwendern belegt ist.

Kundenspezifische/für den Kunden spezifisch angepasste computergestützte Systeme:

Ein computergestütztes System angepasst an einen spezifischen Geschäftsprozess.

Lebenszyklus:

Alle Phasen der Systemlebensdauer von den initialen Anforderungen bis zur Stilllegung einschließlich Design, Spezifikation, Programmierung, Testung, Installation, Betrieb und Wartung.

Prozesseigner:

Die für den Geschäftsprozess verantwortliche Person.

Systemeigner:

Die für die Verfügbarkeit und Wartung eines computergestützten Systems und die Sicherheit der auf dem System gespeicherten Daten verantwortliche Person.

