

II

(Rechtsakte ohne Gesetzescharakter)

VERORDNUNGEN

DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) Nr. 1252/2014 DER KOMMISSION

vom 28. Mai 2014

zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 47 Absatz 3,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Alle in der Union hergestellten Wirkstoffe, auch für die Ausfuhr bestimmte Wirkstoffe, sollten nach den Grundsätzen und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe hergestellt werden, die derzeit in den von der Kommission veröffentlichten technischen Leitlinien zur Herstellung von Wirkstoffen dargelegt sind. Es ist erforderlich, die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe in einem bindenden Rechtsakt festzulegen.
- (2) Zur Förderung der Verwendung einheitlicher Standards auf weltweiter Ebene sollten die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Wirkstoffe der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln festgelegt werden.
- (3) Die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis sollten in Bezug auf alle Fragen, Tätigkeiten und Prozesse, die entscheidend für die Qualität von Wirkstoffen sind — wie Qualitätsmanagement, Personal, Räumlichkeiten und Ausrüstung, Dokumentation, Materialverwaltung, Produktion, prozessbegleitende Qualitätskontrollen, Verpackung, Kennzeichnung, Laborkontrollen, Rückgaben, Beschwerden und Rückrufe, Auftragsvergabe und Umverpackung — festgelegt werden. Um die Einhaltung dieser Grundsätze und Leitlinien sicherzustellen, sollten die Hersteller von Wirkstoffen verpflichtet werden, ein leistungsfähiges System für das Qualitätsmanagement in Bezug auf diese Stoffe einzurichten und anzuwenden.
- (4) Die Qualität eines Wirkstoffs kann durch Personal, das unter mangelhaften Hygienebedingungen mit ungeeigneter Kleidung arbeitet oder potenziell kontaminierende Tätigkeiten im Herstellungsbereich durchführt, beeinträchtigt werden. Dies sollte durch den jeweiligen Herstellungsvorgängen angemessene Verhaltensweisen in Bezug auf Hygiene- und Gesundheit verhindert werden. Diese Verhaltensweisen sollten in dem vom Hersteller des Wirkstoffs eingerichteten Qualitätsmanagementsystem vorgesehen sein.
- (5) Zur Gewährleistung einer angemessenen Qualität des Wirkstoffs ist es erforderlich, das Risiko einer Kontamination und Kreuzkontamination so gering wie möglich zu halten, indem für diesen Zweck konzipierte Einrichtungen, Herstellungsverfahren und Behälter genutzt sowie geeignete Kontaminationskontrollen durchgeführt werden.

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

- (6) Bei der Herstellung von für die menschliche Gesundheit schädlichen Wirkstoffen ist es besonders wichtig, Kreuzkontaminationen zu verhindern. Die Kontamination anderer Produkte mit stark sensibilisierenden Wirkstoffen könnte eine ernsthafte Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen, da die Exposition gegenüber diesen Stoffen sehr oft zur Entwicklung von Überempfindlichkeit und allergischen Reaktionen führt. Aus diesem Grund sollte die Herstellung solcher Wirkstoffe nur in gesonderten Herstellungsbereichen zulässig sein. Die Nutzung gesonderter Herstellungsbereiche kann außerdem für die Herstellung von Wirkstoffen erforderlich sein, die aufgrund ihrer Wirkstärke oder ihrer infektiösen oder toxischen Eigenschaften schädlich für die menschliche Gesundheit sein können. Bei diesen Stoffen sollte der Hersteller die Risiken für die menschliche Gesundheit und die Notwendigkeit gesonderter Herstellungsbereiche prüfen.
- (7) Um die Verfolgung, Ermittlung und Lösung potenzieller Qualitätsprobleme zu erleichtern und die Einhaltung der guten Herstellungspraxis zu überprüfen, sollte der Hersteller ausführliche schriftliche Aufzeichnungen über alle Prozesse führen, die er in Bezug auf die Herstellung von Wirkstoffen durchführt, einschließlich der Abweichungen von diesen Prozessen.
- (8) Um zu gewährleisten, dass Arzneimittel angemessenen Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards entsprechen, und um die öffentliche Gesundheit zu schützen, sollten die Hersteller eines Wirkstoffs die Hersteller von Arzneimitteln, die diesen Wirkstoff verwenden, unverzüglich über etwaige Änderungen informieren, die die Qualität des Wirkstoffs beeinträchtigen könnten.
- (9) Angemessene Verfahren für die Aufzeichnung und Untersuchung qualitätsbezogener Beschwerden sowie den Rückruf von Produkten sind erforderlich, um Qualitätsbedenken rasch zu begegnen und Wirkstoffe, die nicht den Qualitätsstandards entsprechen oder eine ernste Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen, vom Markt zu nehmen.
- (10) Überträgt der Hersteller des Wirkstoffs einen Teil des Herstellungsprozesses auf eine andere Partei, so ist es wichtig, die Zuständigkeiten dieser anderen Partei im Hinblick auf die Einhaltung der guten Herstellungspraxis und die Qualitätsmaßnahmen schriftlich klarzustellen.
- (11) Die Anwendung der guten Herstellungspraxis auf den Prozess der Umverpackung und der Neuetikettierung ist erforderlich, um zu vermeiden, dass Wirkstoffe falsch gekennzeichnet oder während des Prozesses kontaminiert werden —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Geltungsbereich

Diese Verordnung enthält die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel, einschließlich der Wirkstoffe, die für die Ausfuhr bestimmt sind.

Artikel 2

Definitionen

Für die Zwecke dieser Verordnung bezeichnet der Begriff

1. „Herstellung“ jede Tätigkeit im Zusammenhang mit der Annahme von Materialien, der Herstellung, Verpackung, Umverpackung, Etikettierung, Neuetikettierung, Qualitätskontrolle, Freisetzung von Wirkstoffen bzw. jede Beteiligung daran sowie die damit verbundenen Kontrollen;
2. „Ausgangsstoff für den Wirkstoff“ jeden Stoff, aus dem ein Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird;
3. „Zwischenstoff“ jeden Stoff, der bei der Herstellung eines Wirkstoffs entsteht und zur weiteren Verarbeitung bestimmt ist;
4. „Rohstoff“ jeden Stoff, jedes Reagens oder jedes Lösungsmittel, der bzw. das für die Verwendung bei der Herstellung eines Wirkstoffs bestimmt ist und aus dem der Wirkstoff nicht direkt hergestellt oder extrahiert wird.

*Artikel 3***Qualitätsmanagement**

(1) Hersteller von Wirkstoffen („Hersteller“) legen ein wirksames System für das Qualitätsmanagement in Bezug auf diese Stoffe während der von ihnen durchgeführten Herstellungstätigkeiten („Herstellungsvorgänge“) fest, setzen dieses um und dokumentieren es. Das System sorgt für eine aktive Beteiligung des Managements und des an der Herstellung beteiligten Personals.

Das System gewährleistet, dass die Wirkstoffe in Bezug auf ihre Qualität und Reinheit die gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Spezifikationen erfüllen.

Das System umfasst das Qualitätsrisikomanagement.

(2) Der Hersteller benennt eine von der Herstellungseinheit unabhängige Qualitätseinheit, die für die Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle zuständig ist.

(3) Der Hersteller führt regelmäßige interne Prüfungen durch und trifft Folgemaßnahmen in Bezug auf die Ergebnisse.

*Artikel 4***Personal**

(1) Der Hersteller gewährleistet, dass für die Durchführung und Überwachung der Herstellung von Wirkstoffen ausreichend Personal zur Verfügung steht, das aufgrund von Ausbildung, Schulung oder Erfahrung über die erforderlichen Qualifikationen verfügt.

(2) Das Personal verhält sich im Herstellungsbereich so, dass gute sanitäre und hygienische Verhältnisse gewährleistet sind. Keinen Zugang zum Herstellungsbereich erhält Personal, das

- a) an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Wunden oder andere Hautkrankheiten an der freiliegenden Körperoberfläche hat, die die Qualität und Reinheit des Wirkstoffs beeinträchtigen könnten;
- b) Kleidung trägt, die sichtbar verschmutzt ist, den Wirkstoff nicht vor einer potenziellen Kontamination durch das Personal schützt oder das Personal nicht vor der Exposition gegenüber Wirkstoffen schützt, die eine potenzielle Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen;
- c) bei Betreten des Herstellungsbereichs Tätigkeiten durchführt, die den Wirkstoff kontaminieren oder seine Qualität anderweitig beeinträchtigen könnten.

*Artikel 5***Gebäude und Einrichtungen**

(1) Die Gebäude und Einrichtungen für die Herstellung von Wirkstoffen müssen so gelegen, konzipiert und gebaut sein, dass sie sich für die beabsichtigten Tätigkeiten eignen und Reinigung und Wartung erleichtert werden, wobei zu berücksichtigen ist, für welche Herstellungsart bzw. welche Schritte des Herstellungsprozesses die Gebäude und Einrichtungen genutzt werden.

Die Einrichtungen sowie der Materialfluss und der Durchgang von Personen in diesen Einrichtungen sind so zu konzipieren, dass gewährleistet ist, dass die verschiedenen Stoffe und Materialien getrennt gehalten werden und sich nicht gegenseitig kontaminieren.

(2) Die Gebäude sind ordnungsgemäß instand zu halten, zu reparieren und sauber zu halten.

(3) Stark sensibilisierende Wirkstoffe müssen in gesonderten Herstellungsbereichen hergestellt werden.

Bei der Durchführung von Herstellungstätigkeiten prüft der Hersteller die Notwendigkeit gesonderter Herstellungsbereiche für Wirkstoffe, die aufgrund ihrer Wirkstärke oder ihrer infektiösen oder toxischen Eigenschaften schädlich für die menschliche Gesundheit sein können. Bei dieser Prüfung wird das von diesen Wirkstoffen ausgehende Risiko für die menschliche Gesundheit bewertet, unter Berücksichtigung der Wirkstärke, Toxizität und Infektiosität des Wirkstoffs sowie der vorhandenen Verfahren zur Risikominderung. Die Prüfung wird schriftlich dokumentiert.

Ergibt die Prüfung, dass ein Risiko für die menschliche Gesundheit besteht, so wird der Wirkstoff in gesonderten Herstellungsbereichen hergestellt.

Artikel 6

Ausrüstung

(1) Die bei der Herstellung von Wirkstoffen verwendete Ausrüstung muss in Bezug auf ihren beabsichtigten Gebrauch sowie ihre Reinigung, Wartung und gegebenenfalls Hygienisierung angemessen konzipiert und angeordnet sein und die passende Größe aufweisen.

Die Ausrüstung ist so zu konzipieren und zu nutzen, dass die Oberflächen, die mit Rohstoffen, Ausgangsstoffen und Zwischenstoffen oder mit Wirkstoffen in Berührung kommen, die Qualität der verwendeten Rohstoffe, Ausgangsstoffe und Zwischenstoffe oder der Wirkstoffe nicht so weit verändern, dass sie nicht mehr den gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Spezifikationen entsprechen.

(2) Der Hersteller legt schriftliche Verfahren für die Reinigung der Ausrüstung und der anschließenden Überprüfung ihrer Eignung zur Verwendung im Herstellungsprozess fest.

(3) Ausrüstung, die zum Kontrollieren, Wiegen, Messen, Überwachen und Prüfen verwendet wird und für die Sicherstellung der Qualität des Wirkstoffs von entscheidender Bedeutung ist, wird gemäß schriftlichen Verfahren und nach einem festgelegten Zeitplan kalibriert.

Artikel 7

Dokumentation und Aufzeichnungen

(1) Der Hersteller richtet ein Dokumentationssystem und schriftliche Verfahren in Bezug auf den Herstellungsprozess ein und unterhält diese.

Alle Dokumente im Zusammenhang mit dem Herstellungsprozess werden gemäß schriftlichen Verfahren erstellt, überarbeitet, genehmigt und verteilt.

Der Hersteller führt mindestens über folgende Elemente im Zusammenhang mit dem Herstellungsprozess Aufzeichnungen:

1. Reinigung und Verwendung der Ausrüstung;
2. Herkunft der Rohstoffe, der Ausgangsstoffe und der Zwischenstoffe;
3. Kontrollen in Bezug auf die Rohstoffe, Ausgangsstoffe und die Zwischenstoffe;
4. Verwendung von Rohstoffen, Ausgangsstoffen und Zwischenstoffen;
5. Etikettierung der Wirkstoffe und des Verpackungsmaterials;
6. Rahmenanweisungen für die Herstellung;
7. Herstellung von Chargen und deren Kontrolle;
8. Laborkontrollen.

Die Erstellung, Überarbeitung, Ersetzung und Rücknahme von Dokumenten im Zusammenhang mit dem Herstellungsprozess wird kontrolliert, und es werden Aufzeichnungen über die Überarbeitung, Ersetzung und Rücknahme geführt.

(2) Alle während des Herstellungsprozesses durchgeführten qualitätsbezogenen Tätigkeiten werden zum Zeitpunkt ihrer Durchführung aufgezeichnet. Jede Abweichung von den schriftlichen Verfahren gemäß Artikel 7 Absatz 1 wird dokumentiert und begründet. Abweichungen, die die Qualität des Wirkstoffs beeinträchtigen oder dazu führen, dass er den Spezifikationen gemäß Artikel 12 Absatz 1 nicht mehr entspricht, werden untersucht, und die Ergebnisse dieser Untersuchung werden dokumentiert.

(3) Nach Durchführung der Herstellungs- und Kontrollvorgänge bewahrt der Hersteller alle Herstellungs- und Kontrollaufzeichnungen mindestens ein Jahr lang ab dem Verfallsdatum der Charge auf. Im Fall eines Wirkstoffs, für den Termine für erneute Tests vorgesehen sind, bewahrt der Hersteller die Aufzeichnungen mindestens drei Jahre lang auf, nachdem die gesamte Charge in Verkehr gebracht worden ist.

Artikel 8

Materialmanagement

(1) Der Hersteller legt schriftliche Verfahren zur Sicherstellung der Qualität des angelieferten Materials fest; diese umfassen folgende Elemente:

1. Eingang;
2. Identifizierung;

3. Quarantäne;
4. Lagerung;
5. Behandlung;
6. Probenahme;
7. Prüfung;
8. Genehmigung;
9. Ablehnung.

- (2) Der Hersteller muss über ein System für die Bewertung der Lieferanten von kritischen Materialien verfügen.

Artikel 9

Herstellungs- und Verfahrenskontrolle

- (1) Die Herstellungsvorgänge werden Kontrollen unterzogen, um den Herstellungsprozess zu überwachen und anzupassen oder um zu überprüfen, ob der Wirkstoff den Spezifikationen für Qualität und Reinheit gemäß Artikel 12 Absatz 1 entspricht. Herstellungsvorgänge, die von entscheidender Bedeutung dafür sind, dass der Wirkstoff den Qualitätsanforderungen gemäß Artikel 12 Absatz 1 entspricht, werden unter Aufsicht qualifizierten Personals durchgeführt oder einer gleichwertigen Kontrolle unterzogen.
- (2) Das Wiegen und Messen von Rohstoffen und Ausgangsstoffen wird mit Genauigkeit und in einer Weise durchgeführt, die die Verwendungstauglichkeit der Stoffe nicht beeinträchtigt.
- (3) Die Herstellungsvorgänge, einschließlich Vorgänge nach der Reinigung der Zwischenstoffe oder des Wirkstoffs, werden in einer Weise durchgeführt, die verhindert, dass Rohstoffe, Ausgangsstoffe, Zwischenstoffe und Wirkstoffe durch andere Materialien kontaminiert werden.

Artikel 10

Verpackung und Etikettierung

- (1) Behälter müssen einen angemessenen Schutz gegen die Verschlechterung oder die Kontamination des Wirkstoffs ab dem Zeitpunkt, zu dem der Wirkstoff verpackt wird, bis zu dem Zeitpunkt bieten, zu dem er bei der Herstellung von Arzneimitteln verwendet wird.
- (2) Die Lagerung, das Bedrucken und die Verwendung von Etiketten auf der Verpackung von Wirkstoffen werden kontrolliert. Etikette müssen die für die Gewährleistung der Qualität des Wirkstoffs erforderlichen Informationen enthalten.

Artikel 11

Inverkehrbringen

Ein Wirkstoff wird erst dann in den Verkehr gebracht, wenn er von der Qualitätseinheit zum Verkauf freigegeben ist.

Artikel 12

Laborkontrollen

- (1) Der Hersteller erstellt Spezifikationen für die Qualität und Reinheit der von ihm hergestellten Wirkstoffe sowie für die Rohstoffe, Ausgangsstoffe und Zwischenstoffe, die bei diesem Prozess verwendet werden.
- (2) Zur Überprüfung der Einhaltung der Spezifikationen gemäß Absatz 1 werden Labortests durchgeführt.

Der Hersteller stellt für jede Charge eines Wirkstoffs Analysezertifikate aus, wenn dies angefordert wird von

- a) den zuständigen Behörden eines Mitgliedstaats;
- b) den Herstellern von Wirkstoffen, die direkt oder indirekt mit dem Wirkstoff zur weiteren Verarbeitung, Verpackung, Umverpackung, Etikettierung oder Neuetikettierung beliefert werden;

- c) Händlern und Maklern für Wirkstoffe;
- d) Herstellern von Arzneimitteln, die direkt oder indirekt mit dem Wirkstoff beliefert werden.

(3) Der Hersteller überwacht die Stabilität des Wirkstoffs anhand von Stabilitätsstudien. Verfalldaten oder Termine für die erneute Prüfung von Wirkstoffen werden auf der Grundlage einer Bewertung der Daten aus den Stabilitätsstudien festgelegt. Angemessen gekennzeichnete Proben des Wirkstoffs werden in Übereinstimmung mit einem auf der Grundlage der Haltbarkeitsdauer des Wirkstoffs erstellten Probenahmeplan aufbewahrt.

Artikel 13

Validierung

Der Hersteller erstellt ein Konzept für die Validierung derjenigen Prozesse und Verfahren, die von entscheidender Bedeutung dafür sind, dass der Wirkstoff den gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Qualitäts- und Reinheitsspezifikationen entspricht, und setzt dieses um.

Artikel 14

Kontrolle bei Änderungen

- (1) Bevor der Hersteller Änderungen des Herstellungsprozesses vornimmt, die Auswirkungen auf Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs haben könnten, bewertet er die möglichen Auswirkungen dieser Änderungen auf die Qualität des Wirkstoffs.
- (2) Änderungen des Herstellungsprozesses, die die Qualität des Wirkstoffs beeinträchtigen, werden nicht durchgeführt.
- (3) Der Hersteller eines Wirkstoffs unterrichtet die Hersteller von Arzneimitteln, die er mit dem Wirkstoff beliefert, unverzüglich über alle Änderungen des Herstellungsprozesses, die Auswirkungen auf die Qualität des Wirkstoffs haben könnten.

Artikel 15

Ablehnung und Rücksendung

- (1) Chargen mit Wirkstoffen und Zwischenstoffen, die den gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Spezifikationen nicht entsprechen, werden abgelehnt, entsprechend gekennzeichnet und in Quarantäne gestellt.
- (2) Hersteller, die abgelehnte Chargen eines Wirkstoffs, die nicht den Spezifikationen entsprechen, aufbereiten oder nachbessern oder die Rohstoffe und Lösungsmittel für die erneute Verwendung im Herstellungsprozess rückgewinnen, wenden die Verfahren gemäß Artikel 7 Absatz 1 an und führen angemessene Kontrollen durch, um zu gewährleisten, dass
 - a) der aufbereitete oder nachgebesserte Wirkstoff die gemäß Artikel 12 Absatz 1 festgelegten Qualitätsanforderungen erfüllt;
 - b) die rückgewonnenen Rohstoffe und Lösungsmittel für ihre beabsichtigte Verwendung im Herstellungsprozess geeignet sind.
- (3) Zurückgesendete Wirkstoffe werden als solche gekennzeichnet und in Quarantäne gestellt.

Artikel 16

Beschwerden und Rückrufe

- (1) Der Hersteller zeichnet alle qualitätsbezogenen Beschwerden auf und geht diesen nach.
- (2) Der Hersteller legt Verfahren für den Rückruf von Wirkstoffen vom Markt fest.
- (3) Stellt der zurückgerufene Wirkstoff eine ernste Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar, so teilt der Hersteller dies den zuständigen Behörden unverzüglich mit.

*Artikel 17***Auftragsfertigung**

(1) Soll ein Herstellungsvorgang oder ein damit verbundener Vorgang im Auftrag des Herstellers des Wirkstoffs von einer anderen Partei („der Auftragshersteller“) durchgeführt werden, ist hierüber ein schriftlichen Vertrag zu schließen.

In dem Vertrag sind die Pflichten des Auftragsherstellers in Bezug auf die gute Herstellungspraxis genau festgelegt.

(2) Der Hersteller des Wirkstoffs überprüft, ob die von einem Auftragshersteller durchgeführten Tätigkeiten im Einklang mit der guten Herstellungspraxis stehen.

(3) Ein Herstellungsvorgang oder ein damit verbundener Vorgang, der einem Auftragshersteller übertragen wurde, darf nicht ohne die schriftliche Zustimmung des Herstellers des Wirkstoffs im Unterauftrag an einen Dritten vergeben werden.

*Artikel 18***Umverpackung**

Wird der Wirkstoff von einem Hersteller in einen Behälter umverpackt, der sich vom ursprünglichen Behälter hinsichtlich Volumen, Produktionsmaterial oder Lichtdurchlässigkeit unterscheidet, so führt der Hersteller Stabilitätsstudien für den Wirkstoff durch und legt auf der Grundlage dieser Studien ein Verfalldatum oder ein Datum für die erneute Prüfung des Wirkstoffs fest.

*Artikel 19***Inkrafttreten**

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 25. Mai 2014.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 28. Mai 2014

Für die Kommission

Der Präsident

José Manuel BARROSO