

# Sichtweisen und Beispiele zur Anwendung und Umsetzung der Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln

6. GMP-Gesprächskreis Niedersachsen in Braunschweig

AG 4 Transport

Dr. Peter Nold

# Gliederung

---

- Gewünschte Themenschwerpunkte/Fragen aus dem Auditorium zum Thema GDP
- Stellungnahmen der MHRA zur Umsetzung der GDP-Guideline
- GMP in den GDP-Leitlinien
- Wer muss sich an die Vorschriften der GDP-Leitlinien halten?
- Umsetzung regulatorischer Rahmenbedingungen
- Hilfestellungen für den risikobasierten Transport von Arzneimitteln

# Gewünschte Themenschwerpunkte/Fragen

---

- Ist die Ausarbeitung der AG 4 aus 2011 immer noch aktuell?
- Auswirkungen und Änderungen durch die GDP-Leitlinie
- Wie setzen die Behörden die Guideline bei der nächsten Inspektion um?
- Transportvalidierung (u. a. von Bulkmaterial)
- Transport seitens der Händler
- Risikomanagement

# Gewünschte Themenschwerpunkte/Fragen

---

- Für wen gilt GDP, für wen nicht? Wer ist ggf. indirekt betroffen?
- Welche Vorgaben im GDP-Leitfaden finden sich dazu im EU-GMP-Leitfaden? Gibt es Empfehlungen für die Umsetzungen entsprechender Vorgaben gemäß GMP-Leitfaden und GDP-Richtlinie?
- Wie ist eine Qualifizierung von Lieferanten oder Transportunternehmer aufzusetzen?
- Risikoanalyse für den Transport, Verträge mit Transportunternehmen
- Audit von Transportunternehmen

# GDP-Leitlinie

---

## Kapitel

- 1: Qualitätsmanagement
- 2: Personal
- 3: Betriebsräume und Ausrüstungen
- 4: Dokumentation
- 5: Betrieb
- 6: Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel, Arzneimittelrückrufe
- 7: Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag
- 8: Selbstinspektionen
- 9: Transport
- 10: Besondere Vorschriften für Vermittler

# Kommentare der MHRA zur Umsetzung der GDP-Leitlinie

---

- Zu Kapitel 3.3 Ausrüstung

„Die Definition des EU GDP Leitfadens hierzu ist sehr allgemein: alle Ausrüstungen mit Einfluss auf die Lagerung und die Distribution von Arzneimitteln sollten entsprechend dem Verwendungszweck konstruiert und gewartet werden. Dazu hat die MHRA konkrete Aussagen gemacht: "Temperatur sollte in Grad Celsius gemessen werden. Jedes Temperaturüberwachungsgerät sollte eine Auflösung von 0.1 Grad haben und die kalibrierte Genauigkeit der Ausrüstung sollte + /- 0.5 Grad für Kühlräume, Kühlschränke und temperaturgesteuerte Umgebungsbedingungen sein. Eine Kalibrierungsgenauigkeit von +/- 1.0 Grad ist für temperierte Bereiche akzeptabel.“

- Zu Kapitel 5.2. Lieferantequalifikation

Absatz 3 der EU GDP Guideline behandelt den Fall, wo Arzneimittel von einem anderen Großhändler bezogen werden: Die MHRA empfiehlt: "Um prüfen zu können, ob ein Lieferant die GDP Anforderungen erfüllt, sollte jede Firma - sofern verfügbar - ein GDP-Zertifikat anfordern, die Eudra GMDP-Datenbank prüfen oder die Compliance anhand von regulatorischen Inspektionsberichten nachprüfen.

## Quellen:

[MHRA Explanatory Notes on Good Distribution Practice](#)

[http://www.gmpnavigator.com/dnews\\_4084\\_Implementierung%20von%20Good%20Distribution%20Practices%3A%20MHRA%20ver%F6ffentlich%20erl%E4uternde%20Kommentare\\_8263,S-GDP\\_n.html](http://www.gmpnavigator.com/dnews_4084_Implementierung%20von%20Good%20Distribution%20Practices%3A%20MHRA%20ver%F6ffentlich%20erl%E4uternde%20Kommentare_8263,S-GDP_n.html)

# Kommentare der MHRA zur Umsetzung der GDP-Leitlinie

---

- Zu Kapitel 9.1. Grundsätze (Transport)

Gemäß dem EU GDP Leitfaden liegt die Verantwortung für die Aufrechterhaltung von Temperaturbedingungen innerhalb "akzeptabler Grenzen" während des Transports bei dem liefernden Großhändler. Die MHRA hat die "akzeptable Grenzen" als die Lagertemperaturparameter definiert, die auf den zu transportierenden Arzneimittletiketten aufgebracht sind.

- Zu Kapitel 9.2. Transport

Dieses Kapitel hat zu intensiver Diskussion innerhalb der Industrie geführt, da nicht klar definiert war, wann z. B. ein Hub die Anforderungen des GDP-Leitfaden vollständig erfüllen muss. Dazu sagt die MHRA ganz klar: "wo ein Kühlraum für die Lagerung eines Arzneimittel an einem Hub vorhanden ist, muss der Standort auf einer Großhandelserlaubnis aufgeführt werden und vollständiger GDP-Kontrollen unterstehen." Außerdem gibt die MHRA konkret an, wann man noch von einem "temporären Lager" sprechen kann. Das ist der Fall wenn das Arzneimittel nicht länger als 36 Stunden an dem Ort gelagert wird.

- In einem zweiten auf der MHRA Website veröffentlichten Dokument findet man Hinweise, wie zu verfahren ist, wenn Arzneimittel zunächst vom Großhändler ausgeliefert werden, dann aber aus verschiedenen Gründen vom Empfänger Ort wieder zurück geliefert werden.

## Quellen:

[MHRA Explanatory Notes on Good Distribution Practice](#)

[http://www.gmpnavigator.com/dnews\\_4084\\_Implementierung%20von%20Good%20Distribution%20Practices%3A%20MHRA%20ver%F6ffentlicht%20erl%E4uternde%20Kommentare\\_8263,S-GDP\\_n.html](http://www.gmpnavigator.com/dnews_4084_Implementierung%20von%20Good%20Distribution%20Practices%3A%20MHRA%20ver%F6ffentlicht%20erl%E4uternde%20Kommentare_8263,S-GDP_n.html)

# ...wer muss denn nun GDP-Leitlinien in Niedersachsen beachten?

---

- Die Leitlinien vom 07. März 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln ist über die
- Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung (Arzneimittelhandelsverordnung - AM-HandelsV) AM-HandelsV ins deutsche Recht transferiert worden.
- In § 1a Qualitätssicherungssystem der Arzneimittelhandelsverordnung heißt es:  
**Betriebe und Einrichtungen müssen die EU-Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Arzneimitteln einhalten** und hierfür ein funktionierendes Qualitätssicherungssystem entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben, das die aktive Beteiligung der Geschäftsführung vorsieht. [...]

# GDP

---

Für Inhaber einer Herstellungserlaubnis von Arzneimitteln gelten

- AMWHV
- GMP-Leitfaden

Für Betriebe, die über eine Großhandelserlaubnis verfügen, gelten

- Arzneimittelhandelsverordnung
- Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln („GDP-guideline“)

# GDP

---

- Geltungsbereich bestimmen, in dem man sich bewegt
- Abläufe des betreffenden Betriebs sollten stets dem neuesten Stand von Recht, Wissenschaft und Technik entsprechen
- Es sollte geklärt werden, welche Punkte aus der GDP Abläufe in Betrieben, die mit Arzneimitteln Umgang haben, nützen und nach vorne bringen
- GDP ist nicht nur für Humanarzneimittel gültig, sondern sollte genauso bei Tierarzneimittel angewandt werden

# Warum GDP ?

---

- [...] Der Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln ist ein wichtiger Bestandteil des Managements der integrierten Versorgungskette. Das Vertriebsnetz für Arzneimittel wird immer komplexer und umfasst viele Wirtschaftsakteure. Die **Leitlinien enthalten geeignete Instrumente, die die Großhändler bei ihrer Tätigkeit unterstützen und verhindern sollen, dass gefälschte Arzneimittel in die legale Lieferkette gelangen.** Durch die Einhaltung dieser Leitlinien wird eine **Kontrolle der Vertriebskette sichergestellt und somit die Qualität und Unversehrtheit von Arzneimitteln aufrechterhalten.**
- Gemäß Artikel 1 Absatz 17 der Richtlinie 2001/83/EG gilt als Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln „jede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden mit Herstellern oder deren Kommissionären, Importeuren oder sonstigen Großhändlern oder aber mit Apothekern und Personen abgewickelt, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.“  
[...]

# GMP in den GDP-Leitlinien

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 1 — QUALITÄTSMANAGEMENT

#### 1.1 Grundsatz

Großhändler müssen ein Qualitätssicherungssystem unterhalten, in dem die Verantwortlichkeiten, Abläufe und die Grundsätze des Risikomanagements in Bezug auf ihre Tätigkeiten dargelegt sind ( 2 ). Alle Vertriebstätigkeiten sollten klar definiert und systematisch überprüft werden. Alle kritischen Abschnitte der Vertriebsabläufe und wesentlichen Änderungen sollten begründet und, soweit erforderlich, validiert werden. Zuständig für das Qualitätssicherungssystem sind die Geschäftsführer der Organisation, welche die Leitung übernehmen und sich aktiv beteiligen sollten; die Belegschaft sollte das System unterstützen.

#### 1.2 Das Qualitätssicherungssystem

#### 1.3 Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten

#### 1.4 Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung

#### 1.5 Qualitätsrisikomanagement

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Qualitätssicherung

Qualitätssicherung ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produktes beeinflussen. Sie stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Qualitätssicherung umfasst daher die Gute Herstellungspraxis sowie weitere Faktoren, die über den Rahmen dieses Leitfadens hinausgehen. Durch ein für die Herstellung von Arzneimitteln geeignetes Qualitätssicherungssystem sollte sichergestellt werden, dass

(i) **Arzneimittel unter Berücksichtigung der Anforderungen** der Guten Herstellungspraxis [...]

konzipiert und entwickelt werden;

(ii) Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis beinhalten;

(iii) **Verantwortungsbereiche auf der Leitungsebene eindeutig festgelegt** sind [...]

(viii) **ausreichende Vorkehrungen bestehen, um so weit wie möglich sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, vertrieben und anschließend gehandhabt werden, dass die Qualität während ihrer Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt;**

(ix) ein **Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitätsüberprüfung zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems** eingeführt ist.

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 1 — Qualitätsmanagement

#### 1.1 Grundsatz

#### 1.2 Das Qualitätssicherungssystem

#### 1.3 Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten

#### 1.4 Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung

#### 1.5 Qualitätsrisikomanagement

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Kapitel 1 – Qualitätsmanagement

- Grundsätze
- Qualitätssicherung
- (Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel)
- Qualitätskontrolle
- Produktqualitätsüberprüfung

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 2 — PERSONAL

#### 2.1 Grundsatz

#### 2.2 Verantwortliche Person

#### 2.3 Sonstiges Personal

#### 2.4 Schulung

#### 2.5 Hygiene

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Kapitel 2 – Personal

- Grundsätze
  - Allgemeine Anforderungen
  - Personal in Schlüsselstellungen
  - Schulung
  - Personalhygiene
- 
- Der Hersteller sollte über Personal in ausreichender Zahl und mit der erforderlichen Qualifikation und praktischen Erfahrung verfügen. Die jedem einzelnen zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten nicht so umfangreich sein, dass sich daraus irgendwelche Qualitätsrisiken ergeben (2.1)
  - Angemessen qualifiziertes und geschultes Personal (1.3)
  - Das ausführende Personal ist in der ordnungsgemäßen Ausführung der Verfahren geschult (1.3)

# GMP in den GDP-Leitlinien

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 2 — PERSONAL

#### 2.1 Grundsatz

#### 2.2 Verantwortliche Person

Der Großhändler muss eine verantwortliche Person benennen. Diese verantwortliche Person sollte über alle von den betreffenden Mitgliedstaaten rechtlich vorgeschriebenen Qualifikationen und Voraussetzungen verfügen ( 1 ). Ein Hochschulabschluss in Pharmazie ist wünschenswert. Die verantwortliche Person sollte auch über angemessene Kompetenz und Erfahrung sowie über Kenntnisse und eine Ausbildung in der guten Vertriebspraxis verfügen.

Sie sollte ihre Zuständigkeiten persönlich wahrnehmen und jederzeit erreichbar sein. Die verantwortliche Person kann bestimmte Aufgaben delegieren, nicht aber ihre Verantwortung.

In der Aufgabenbeschreibung für die verantwortliche Person sollte klar festgelegt sein, dass sie die Befugnis hat, die für die Wahrnehmung ihrer Zuständigkeiten erforderlichen Entscheidungen zu treffen. Der Großhändler sollte der verantwortlichen Person die zur Erfüllung ihrer Aufgaben erforderliche Weisungsbefugnis und die erforderlichen Ressourcen und Zuständigkeiten übertragen.

Die verantwortliche Person sollte ihre Aufgaben so ausführen, dass der Großhändler die Einhaltung der guten Vertriebspraxis nachweisen kann und dass die gemeinwirtschaftlichen Verpflichtungen erfüllt werden.

Die Zuständigkeiten der verantwortlichen Person sollten Folgendes umfassen:

- i) Zuständigkeit für die Implementierung und Aufrechterhaltung des Qualitätsmanagementsystems;
- ii) Konzentration auf die Durchführung genehmigter Tätigkeiten, sowie auf Genauigkeit und Qualität der Aufzeichnungen;
- iii) Gewährleistung der Durchführung und Weiterführung der Aus- und Fortbildungsprogramme;
- iv) Koordinierung und unmittelbare Durchführung jeglicher Arzneimittel-Rückrufaktion;
- v) Sicherstellung, dass einschlägige Kundenbeschwerden angemessen bearbeitet werden;
- vi) Genehmigung von Zulieferern und Kunden;
- vii) Genehmigung aller ausgelagerten Tätigkeiten, die Auswirkungen auf die gute Vertriebspraxis haben könnten;
- viii) Sicherstellung, dass in angemessen regelmäßigen Abständen Selbstinspektionen nach einem vorab festgelegten Programm durchgeführt und die erforderlichen Korrekturmaßnahmen ergriffen werden;
- ix) Führen angemessener Aufzeichnungen über sämtliche delegierten Aufgaben;
- x) Entscheidung über den endgültigen Verbleib zurückgegebener, zurückgewiesener, zurückgerufener oder gefälschter Arzneimittel;
- xi) Genehmigung sämtlicher Wiederaufnahmen in den verkaufsfähigen Bestand;
- xii) Gewährleistung, dass alle in den nationalen Rechtsvorschriften festgelegten zusätzlichen Auflagen für bestimmte Produkte eingehalten werden

#### 2.3 Sonstiges Personal

#### 2.4 Schulung

#### 2.5 Hygiene

Sofern die betreffende Person über die rechtlich vorgeschriebenen Qualifikationen und Voraussetzungen verfügt, ist ein anderer Berufsabschluss wie der in den gesetzlichen Vorgaben verankerten wünschenswerten Version denkbar.

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

KAPITEL 3 — Betriebsräume und Ausrüstung

3.1 Grundsatz

3.2 Betriebsräume

3.3 Ausrüstung

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Kapitel 3 – Räumlichkeiten und Ausrüstung

- Grundsätze
- Räumlichkeiten
- Allgemeine Anforderungen
- Produktionsbereiche
- Lagerbereiche
- Qualitätskontrollbereiche
- Nebenbereiche
- Ausrüstung

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 2 — Betriebsräume und Ausrüstung

#### 3.3 Ausrüstung

##### 3.3.1 Computergestützte Systeme

Bevor ein computergestütztes System in Betrieb genommen wird, sollte durch eine geeignete Validierung oder durch Verifikationsstudien nachgewiesen sein, dass das System in der Lage ist, die gewünschten Ergebnisse genau, kontinuierlich und reproduzierbar zu erreichen.

Eine schriftliche, detaillierte Beschreibung des Systems (einschließlich gegebenenfalls Diagramme) sollte vorliegen und stets auf dem neuesten Stand gehalten werden. In dem Dokument sollten die Grundlagen, Ziele, Sicherheitsmaßnahmen, der Erfassungsbereich des Systems und seine wichtigsten Funktionalitäten beschrieben sein, sowie wie es verwendet wird und wie es sich in andere Systeme einbinden lässt.

Daten sollten nur von hierzu befugten Personen in das computergestützte System eingegeben oder geändert werden.

Die Daten sollten physisch oder elektronisch gesichert sein und gegen versehentliche oder unbefugte Änderung geschützt sein. Es sollte regelmäßig überprüft werden, dass Zugang zu den gespeicherten Daten besteht. Die Daten sollten durch regelmäßige Sicherheitskopien geschützt werden. Sicherheitskopien sollten für den in den nationalen Rechtsvorschriften hierfür vorgesehenen Zeitraum, wenigstens jedoch fünf Jahre lang, an einem separaten und gesicherten Ort aufbewahrt werden.

Es sollten Verfahren für den Fall eines Systemausfalls oder -zusammenbruchs festgelegt werden, einschließlich Systemen für die Wiederherstellung der Daten.

Computervalidierung ist zwingend erforderlich.

Temperatur- und Umgebungskontrolle ist ebenfalls zwingend erforderlich.

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 4 — Dokumentation

#### 4.1 Grundsatz

#### 4.2 Allgemein

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Kapitel 4 – Dokumentation

- Grundsätze
- Allgemeine Anforderungen
- Erforderliche Unterlagen
- Herstellungsvorschriften und  
Verarbeitungsanweisungen
- Verpackungsanweisungen
- Protokolle der Chargenfertigung
- Protokolle der  
Chargenverpackung
- Verfahrensbeschreibung und  
Protokolle

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 5 — Betrieb

#### 5.1 Grundsatz

#### 5.2 Qualifizierung der Zulieferer

#### 5.3 Qualifizierung der Kunden

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Kapitel 5 – Dokumentation

- Grundsätze
- Allgemeine Anforderungen
- Erforderliche Unterlagen
- Herstellungsvorschriften und  
Verarbeitungsanweisungen
- Verpackungsanweisungen
- Protokolle der Chargenfertigung
- Protokolle der  
Chargenverpackung
- Verfahrensbeschreibung und  
Protokolle

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

KAPITEL 6 — Beschwerden,  
Rückgaben, Verdacht auf gefälschte  
Arzneimittel, Arzneimittelrückrufe

6.1 Grundsatz

6.2 Beschwerden

6.3 zurückgegebene Arzneimittel

6.4 gefälschte Arzneimittel

6.5 Arzneimittelrückrufe

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Kapitel 8 – Beanstandungen und  
Produktrückruf

- Grundsätze
- Beanstandungen
- Rückrufe

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

KAPITEL 7 — Ausgelagerte  
Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag

7.1 Grundsatz

7.2 Auftraggeber

7.3 Auftragnehmer

KAPITEL 8 — Selbstinspektionen

8.1 Grundsatz

8.2 Selbstinspektionen

## Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

Kapitel 7 – Herstellung und  
Prüfung im Lohnauftrag

- Grundsätze
- Allgemeine Anforderungen
- Der Auftraggeber
- Der Auftragnehmer
- Der Vertrag

Kapitel 8 – Selbstinspektionen

- Grundsätze

# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 9 — Transport

#### 9.1 Grundsatz

#### 9.2 Transport

#### 9.3 Behälter, Verpackung, Etikettierung

#### 9.4 Produkte für die besondere Bedingungen gelten

Der liefernde Inhaber einer Großhandelserlaubnis ist für den Schutz der Arzneimittel vor Bruch, Beeinträchtigung und Diebstahl verantwortlich und muss sicherstellen, dass die Temperaturbedingungen sich während des gesamten Transports in einem akzeptablen Bereich bewegen.

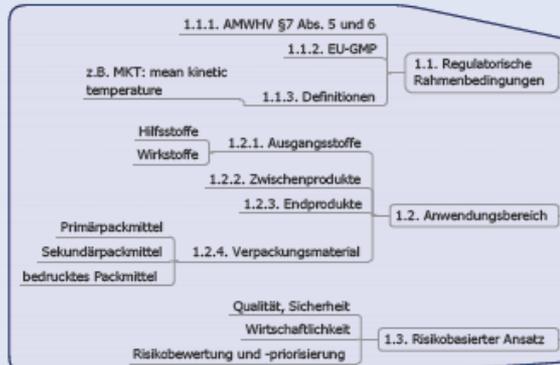
Unabhängig von der Transportweise sollte es möglich sein nachzuweisen, dass die Arzneimittel keinerlei Bedingungen ausgesetzt wurden, die ihre Qualität oder Unversehrtheit beeinträchtigen könnten.

Der risikobasierte Ansatz ist neben allen weiteren zu erfüllenden Vorschriften der springende Punkt.

# Sicherstellung des Transports von Arzneimitteln, Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Packmitteln

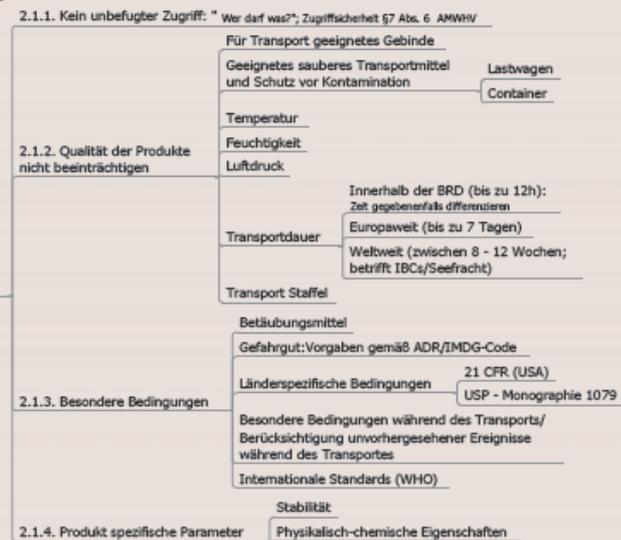
## Transport

### 1. Grundsätze

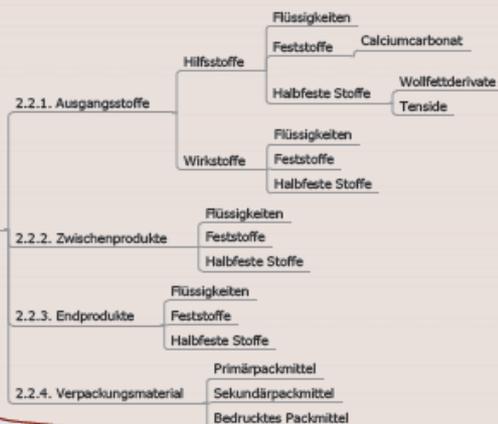


### 2. Risikoanalyse

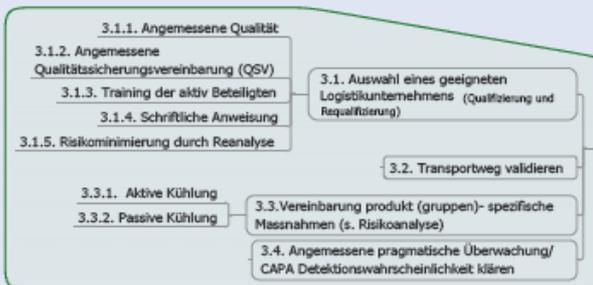
#### 2.1. Allgemeine Aspekte



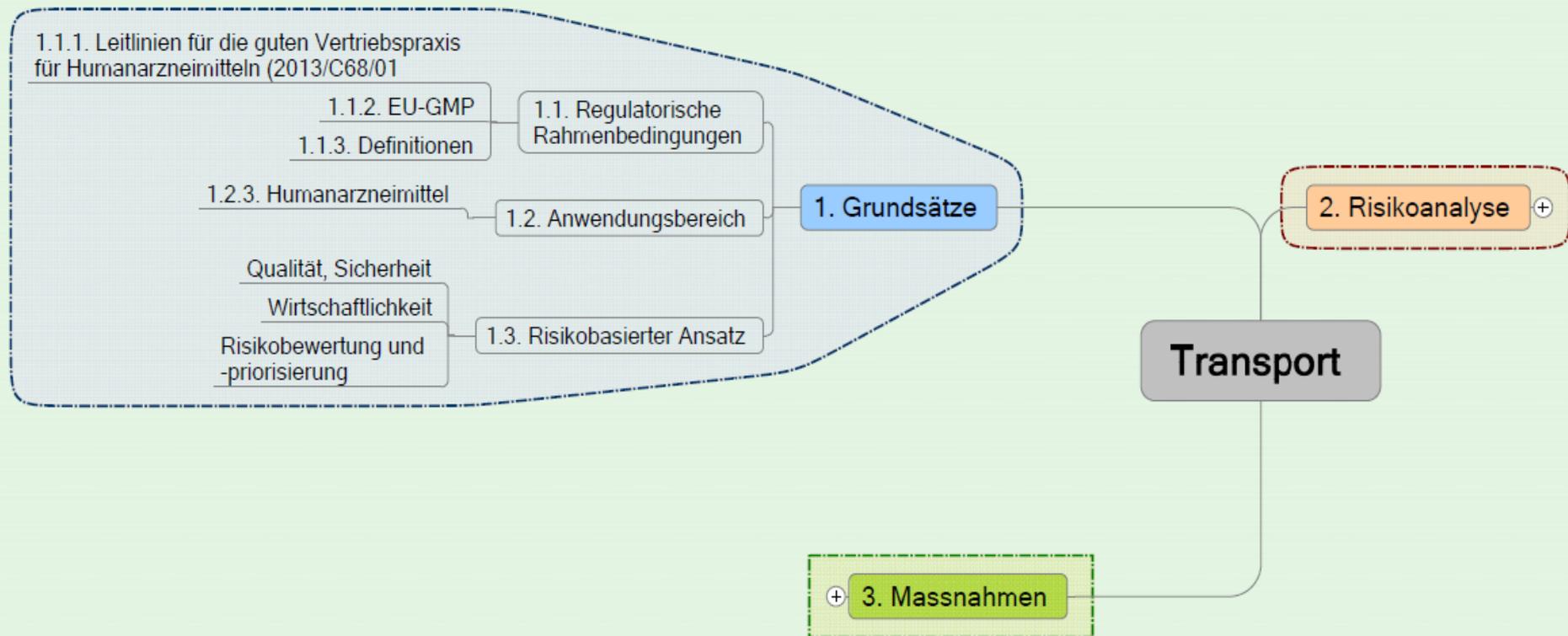
#### 2.2. Spezielle Aspekte



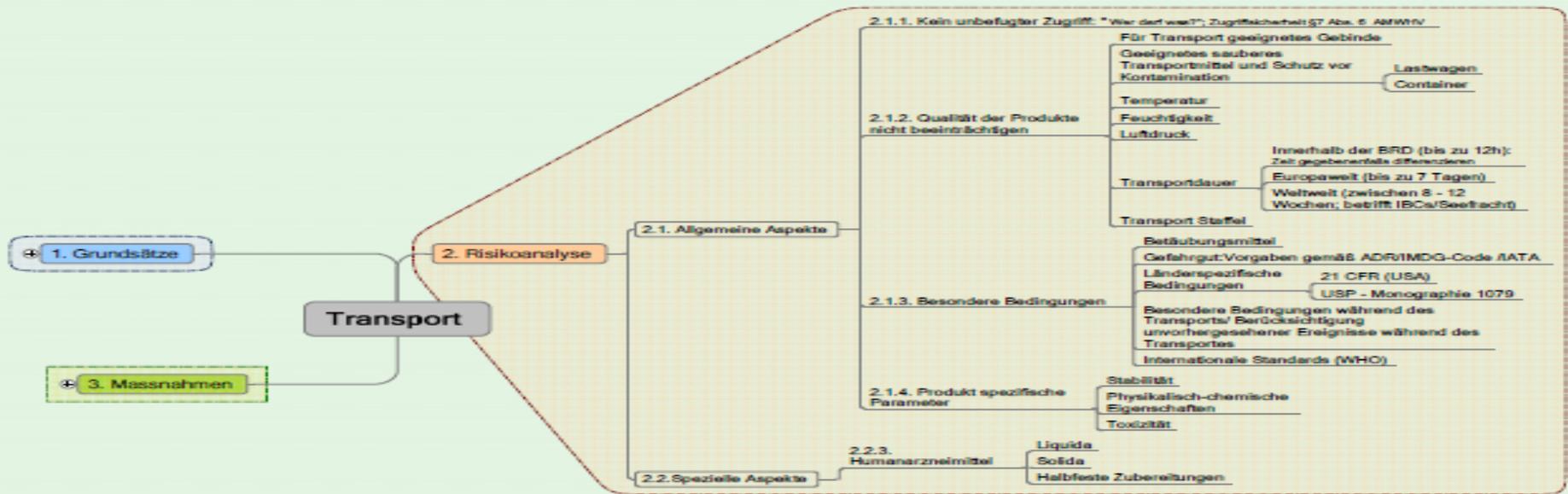
### 3. Massnahmen



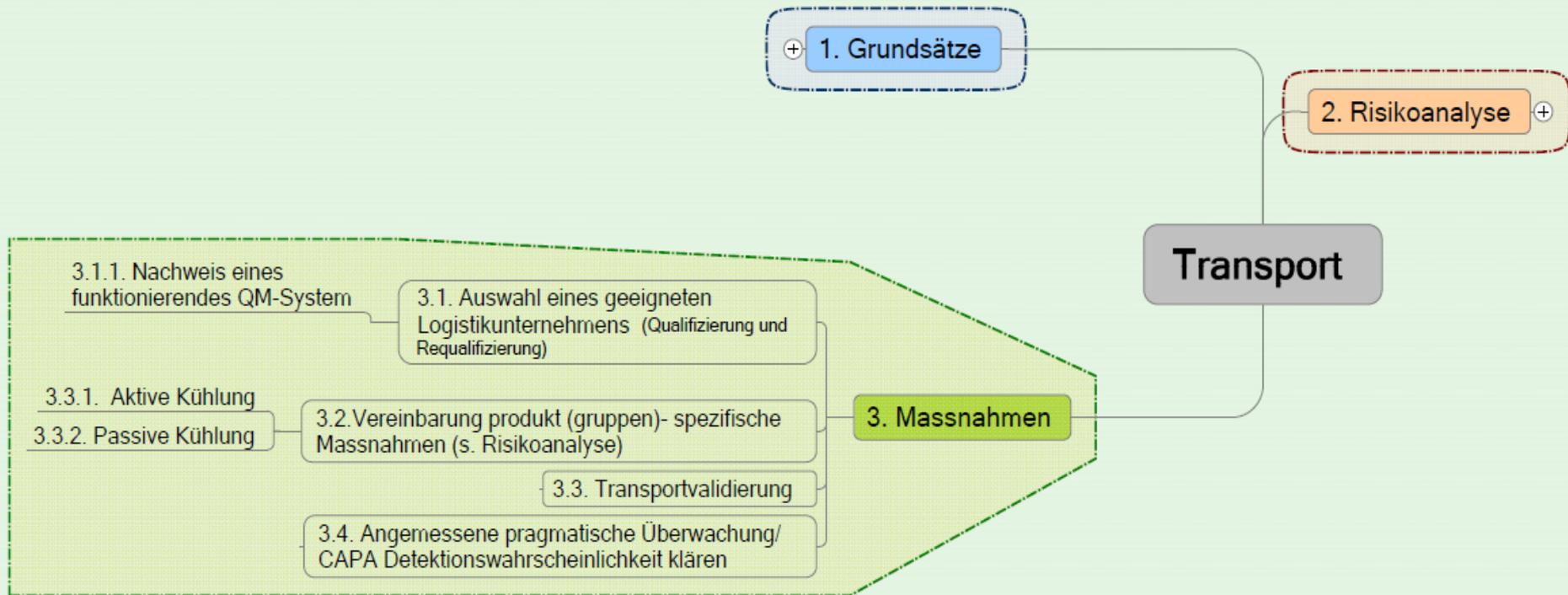
# Leitlinien für die gute Vertriebspraxis für Humanarzneimittel - Kapitel 9: Transport - Sicherstellung des Transports von Humanarzneimitteln



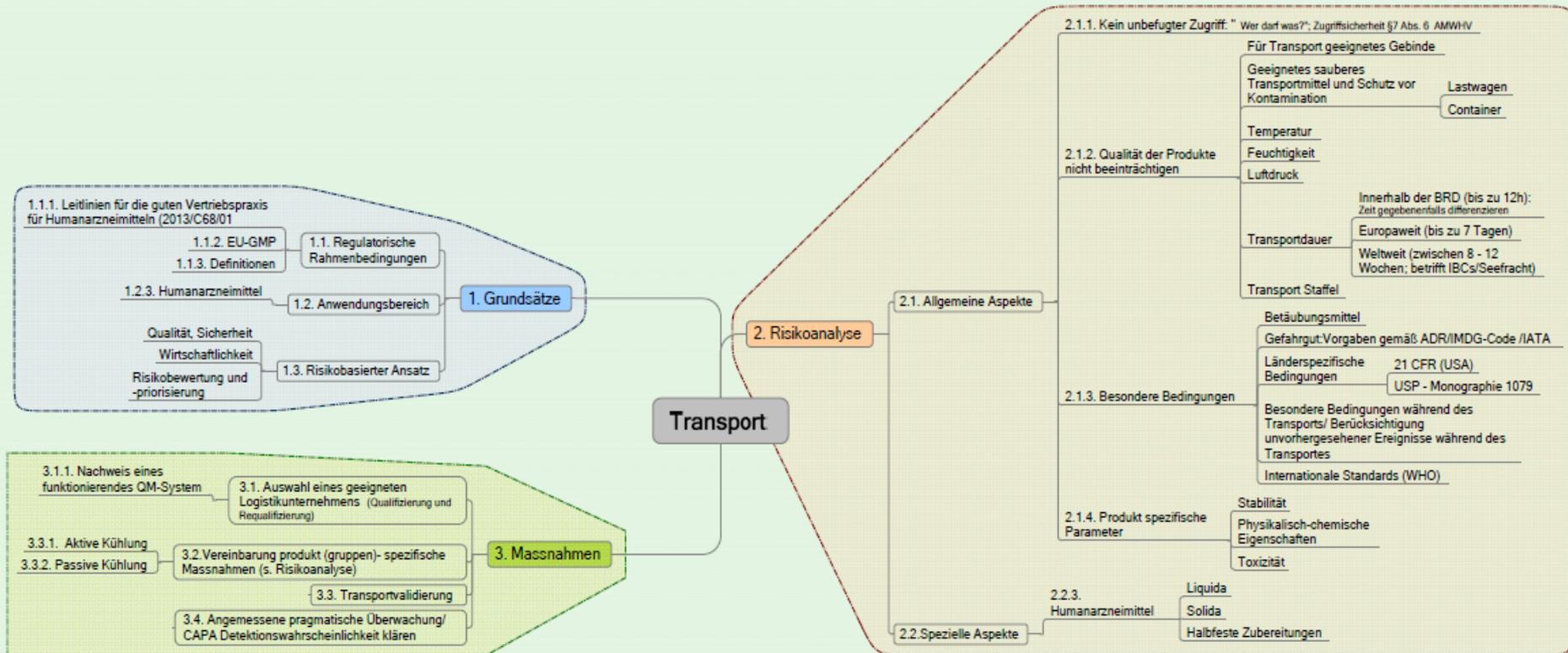
# Leitlinien für die gute Vertriebspraxis für Humanarzneimittel - Kapitel 9: Transport - Sicherstellung des Transports von Humanarzneimitteln



# Leitlinien für die gute Vertriebspraxis für Humanarzneimittel - Kapitel 9: Transport - Sicherstellung des Transports von Humanarzneimitteln



# Leitlinien für die gute Vertriebspraxis für Humanarzneimittel - Kapitel 9: Transport - Sicherstellung des Transports von Humanarzneimitteln



# GMP in den GDP-Leitlinien

---

## GDP-Leitlinie

### KAPITEL 10 — Besondere Vorschriften

#### 10.1 Grundsatz

#### 10.2 Qualitätssicherungssystem

#### 10.3 Personal

#### 10.4 Dokumentation

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**