

EU-Leitfaden der  
**Guten  
Herstellungs-  
praxis**

für Arzneimittel und  
Wirkstoffe

mit Arzneimittel- und Wirkstoff-  
herstellungsverordnung (AMWHV)

11. Auflage 2017



EDITIO CANTOR VERLAG

# EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe

mit Arzneimittel- und Wirkstoff-  
herstellungsverordnung (AMWHV)

11., überarbeitete und erweiterte Auflage 2017

Zusammengestellt  
und herausgegeben von  
Gert Auterhoff und Siegfried Throm



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

# Inhalt

Vorwort zur 11. Auflage .....	9
Vorwort zur 10. Auflage .....	11
Einführung .....	12
<b>EU-Richtlinien</b>	
<b>Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003</b> zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate .....	15
Fassung in englischer Sprache .....	24
<b>Richtlinie der Kommission vom 23. Juli 1991</b> zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel (91/412/EWG) .....	33
Fassung in englischer Sprache .....	39
<b>Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)</b> vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch das Gesetz zur Umsetzung der Richtlinien (EU) 2015/566 und (EU) 2015/565 zur Einfuhr und Kodierung menschlicher Gewebe und Gewebezubereitungen vom 21. November 2016, das Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016, Art. 48 des Gesetzes zum Abbau verzichtbarer Anordnungen der Schriftform im Verwaltungsrecht des Bundes vom 29. März 2017 und das Gesetz und die Verordnung zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften vom 18. bzw. 7. Juli 2017 .....	45
<b>EU Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis</b>	
Geschichte des Dokuments.....	97
Einleitung .....	98
<b>Teil I</b> .....	100
Geschichte des Dokuments.....	100
<b>Kapitel 1: Pharmazeutisches Qualitätssystem (31. Januar 2013)</b> .....	101
Grundsätze	

Pharmazeutisches Qualitätssystem  
 Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)  
 Qualitätskontrolle  
 Produktqualitätsüberprüfung  
 Qualitäts-Risikomanagement

<b>Kapitel 2: Personal (16. Februar 2014) .....</b>	<b>108</b>
Grundsätze	
Allgemeine Anforderungen	
Personal in Schlüsselstellungen	
Schulung	
Personalhygiene	
Berater (Consultants)	
<b>Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung (01. März 2015).....</b>	<b>113</b>
Grundsätze	
Räumlichkeiten	
– Allgemeine Anforderungen	
– Produktionsbereiche	
– Lagerbereiche	
– Qualitätskontrollbereiche	
– Nebenbereiche	
– Ausrüstung	
<b>Kapitel 4: Dokumentation (30. Juni 2011).....</b>	<b>118</b>
Grundsätze	
Erforderliche GMP Dokumentation (nach Typus)	
– Site Master File	
– Vorschriften (Anweisungen und Anforderungen)	
– Protokolle/Berichtstypen	
Erzeugung und Kontrolle der Dokumentation	
Gute Dokumentationspraxis	
Aufbewahrung der Dokumente	
– Spezifikationen	
– Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial	
– Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware	
– Spezifikationen für Fertigprodukte	
Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen	
Verfahrensbeschreibungen und Protokolle	
– Wareneingang	
– Probenahme	
– Prüfung	
– Sonstiges	
<b>Kapitel 5: Produktion (01. März 2015) .....</b>	<b>127</b>
Grundsätze	
Allgemeine Anforderungen	
Verhütung von Kreuzkontamination bei der Produktion	
Technische Maßnahmen	
Organisatorische Maßnahmen	

Validierung	
Ausgangsstoffe	
Wirkstoffe	
Hilfsstoffe	
Verarbeitungsvorgänge: Zwischenprodukte und Bulkware	
Verpackungsmaterial	
Verpackungsvorgänge	
Fertigprodukte	
Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien	
Produktknappheit durch Fertigungsengpässe	
<b>Kapitel 6: Qualitätskontrolle (01. Oktober 2014) .....</b>	<b>138</b>
Grundsätze	
Allgemeine Anforderungen	
Gute Kontrolllabor-Praxis	
Dokumentation	
Probenahme	
Testung	
Fortlaufendes Stabilitätsprogramm	
Technischer Transfer von Prüfmethoden	
<b>Kapitel 7: Ausgelagerte Tätigkeiten (31. Januar 2013).....</b>	<b>145</b>
Grundsätze	
Allgemeine Anforderungen	
Der Auftraggeber	
Der Auftragnehmer	
Der Vertrag	
<b>Kapitel 8: Beanstandungen, Qualitätsmängel und Produktrückrufe (01. März 2015) .....</b>	<b>148</b>
Grundsätze	
Personal und Organisation	
Verfahren zur Handhabung und Untersuchung von Beanstandungen, einschließlich möglicher Qualitätsmängel	
Untersuchung und Entscheidungsfindung	
Ursachenanalyse und korrigierende und präventive Maßnahmen	
Produktrückruf und anderer potentiell Risikomindernde Maßnahmen	
<b>Kapitel 9: Selbstinspektion .....</b>	<b>153</b>
Grundsätze	
<b>Glossar .....</b>	<b>154</b>
<b>Teil II – Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe (1. September 2014)</b>	
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>158</b>

<b>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</b> .....	217
--	-----

## **Anhänge zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis**

Anhang 1	Herstellung steriler Arzneimittel (01. März 2009) .....	226
Anhang 2	Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use (31. Januar 2013, englischer Text) .....	244
Anhang 3	Herstellung von Radiopharmaka (01. März 2009) .....	272
Anhang 4	Herstellung von Tierarzneimitteln außer immunologischen Tierarzneimitteln ( <i>nicht abgedruckt</i> ) .....	
Anhang 5	Herstellung von immunologischen Tierarzneimitteln ( <i>nicht abgedruckt</i> ) .....	
Anhang 6	Herstellung medizinischer Gase (31. Juli 2010).....	281
Anhang 7	Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln (01. September 2009).....	292
Anhang 8	Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial .....	297
Anhang 9	Herstellung von Liquida, Cremes und Salben .....	299
Anhang 10	Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosiervorrichtung zur Inhalation .....	300
Anhang 11	Computergestützte Systeme (30. Juni 2011) .....	302
Anhang 12	Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung ionisierender Strahlen .....	307
Anhang 13	Herstellung von klinischen Prüfpräparaten (31. Juli 2010, englischer Text).....	314
Anhang 14	Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma (30. November 2011) .....	332
Anhang 15	Qualifizierung und Validierung (01. Oktober 2015 , englischer Text) .....	345
Anhang 16	Zertifizierung durch eine Sachkundige Person und Chargenfreigabe (15. April 2016, englischer Text) .....	358
Anhang 17	Parametrische Freigabe (01. Januar 2002) .....	367
Anhang 18	Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe (ICH Q7A) (Oktober 2005, früherer Anhang 18, jetzt Teil II) .....	
Anhang 19	Referenz- und Rückstellmuster (01. Juni 2006).....	371
Anhang 20	Qualitäts-Risikomanagement (Februar 2008).....	376

## **Leitlinien vom 19. März 2015**

für die formalisierte Risikobewertung zur Ermittlung der angemessenen guten Herstellungspraxis für Arzneiträgerstoffe in Humanarzneimitteln (2015/C 95/02).....	396
---	-----

## Vorwort zur 11. Auflage

Die 11. Auflage weist gegenüber der 10. Auflage vom Juni 2016 folgende Änderungen auf:

Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) ist auf den aktuellen Stand gebracht worden. Sie ist im Anschluss an die EG-GMP-Richtlinie für Tierarzneimittel abgedruckt und enthält insbesondere auch die umfangreichen Änderungen, die im Juli 2017 durch das Blut- und Gewebegesetz sowie die gleichnamige Verordnung darin erfolgt sind. Dabei sind diejenigen Passagen, die erst in Kraft treten, wenn die EU-Verordnung zu Klinischen Prüfungen zur Anwendung kommt (voraussichtlich 2019) grau unterlegt worden.

Als weitere Neuerung sind nun am Ende der Broschüre die Leitlinien vom 19. März 2015 für die formalisierte Risikobewertung zur Ermittlung der angemessenen Guten Herstellungspraxis für Arzneiträgerstoffe in Humanarzneimitteln abgedruckt. Diese Risikobewertung muss der Inhaber einer Herstellungserlaubnis durchführen, um sicherzustellen, dass die Arzneiträgerstoffe zur Verwendung in Arzneimitteln geeignet sind.

Bei den einzelnen Kapiteln ist jeweils zu Beginn das Datum der Anwendung der Verordnung genannt.

Seit der Bekanntmachung vom 21. April 2015 mit der deutschen Fassung von Teil II des EU-GMP-Leitfadens sind keine weiteren amtlichen Übersetzungen mehr publiziert worden. Daher sind folgende Anhänge weiterhin nur in Englisch abgedruckt:

Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use

Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products

Annex 15 Qualification and Validation

Annex 16 Certification by a Qualified Person and Batch Release

Oktober 2017

Dr. Gert Auterhoff  
Erzhausen

Dr. Siegfried Throm  
Geschäftsführer Forschung, Entwicklung, Innovation  
vfa – Die Forschenden Pharma-Unternehmen, Berlin

## Vorwort zur 10. Auflage

Im Vergleich zur 9. Auflage von 2009 weist die 10. Auflage insbesondere folgende Änderungen auf:

Auf den Abdruck der *Richtlinie der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel* wurde verzichtet, da die bisher ineinander verwobene Gesetzgebung für Human- und Tierarzneimittel vollständig getrennt wird.

Da noch keine amtlichen deutschen Übersetzungen vorliegen, konnten die folgenden Anhänge nur in der englischen Fassung abgedruckt werden:

- Annex 2. Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use
- Annex 13. Manufacture of Investigational Medicinal Products
- Annex 15. Qualification and Validation
- Annex 16. Certification by a Qualified Person and Batch Release

Auf den Abdruck der ebenfalls nur in Englisch vorliegenden Anhänge 4 und 5, die die Herstellung immunologischer und sonstiger Tierarzneimittel betreffen, wurde mit der Beschränkung auf Humanarzneimittel konsequenterweise ebenfalls verzichtet.

In der 10. Auflage sind folgende, seit Drucklegung der 9. Auflage publizierten Bekanntmachungen des Bundesgesundheitsministeriums zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV berücksichtigt:

- Bekanntmachung vom 8. August 2011 (BAnz. Nr. 125 vom 19. Aug. 2011, S. 2901–2906): deutsche Fassung von Kapitel 4 des EU-GMP Leitfadens und des Anhangs 11
- Bekanntmachung vom 14. Sept. 2011 (BAnz. Nr. 148 vom 29. Sept. 2011, S. 3415–3419): deutsche Fassung von Anhang 6
- Bekanntmachung vom 1. Febr. 2012 (BAnz. Nr. 27 vom 16. Febr. 2012, S. 626–632): deutsche Fassung von Anhang 14
- Bekanntmachung vom 16. April 2012 (BAnz. vom 10. Mai 2012, S. 1–4): deutsche Fassung der Einleitung des EU-GMP Leitfadens
- Bekanntmachung vom 12. August 2014 (BAnz. vom 22. Sept. 2014, S. 1–15): deutsche Fassungen der Kapitel 1, 2, 6, und 7 des EU-GMP Leitfadens
- Bekanntmachung vom 2. Dezember 2014 (BAnz. vom 8. Jan. 2015, S. 1–18): deutsche Fassungen von Kapitel 3, 5 und 8 des EU-GMP Leitfadens
- Bekanntmachung vom 21. April 2015 (BAnz. vom 27. Mai 2015, S. 1–34): deutsche Fassung von Teil II des EU-GMP Leitfadens.

Juni 2016

Dr. Gert Auterhoff  
Erzhausen

Dr. Siegfried Throm  
Geschäftsführer Forschung/Entwicklung/Innovation  
vfa – Die Forschenden Pharma-Unternehmen, Berlin

## Einführung

Mit der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (*EU-GMP-Richtlinie*) (ABl. L 262 vom 14. Oktober 2003, S. 22) wurden die Bestimmungen der Richtlinie 91/356/EWG (*bisherige EU-GMP-Richtlinie*) (ABl. L 193 vom 17. Juli 1991, S. 30) angepasst und auf Prüfpräparate ausgedehnt. Die Richtlinie 2003/94/EG ersetzt somit die Richtlinie 91/356/EWG. Sie geht zurück auf Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. L 311 vom 28. November 2001, S. 67), wonach die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis in Form einer Richtlinie zu erlassen sind. Die Richtlinie 2003/94/EG berücksichtigt auch Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 121 vom 1. Mai 2001, S. 34) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001, der Anforderungen an die Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten enthält.

Die Richtlinie 2003/94/EG ist am 3. November 2003 in Kraft getreten und wurde in Deutschland mit der Dritten Verordnung zur Änderung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrv) vom 10. August 2004 (BGBl. I, S. 2155) in nationales Recht umgesetzt. Diese Betriebsverordnung ist Ende 2006 auf Wirkstoffe ausgedehnt und dabei in Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung umbenannt worden (BGBl. I, S. 2523). Sie ist in der aktuellen Fassung auf den Seiten 45ff. abgedruckt.

Die Kommission veröffentlicht darüber hinaus ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit den genannten Grundsätzen stehen; diese werden überarbeitet, wenn sich dies aufgrund des technischen und wissenschaftlichen Fortschritts als erforderlich erweist.

Die EG-Kommission hatte diese Leitlinien im Januar 1989 als Dokument III/2244/87-EN, Rev. 3 „EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products“ in englischer Sprache veröffentlicht. Die deutschsprachige, mit den zuständigen Behörden Österreichs und der Schweiz abgestimmte Übersetzung wurde im Mai 1990 fertiggestellt. Die Dienststellen der Kommission hatten beschlossen, diesen Leitfaden bereits vor der EU-GMP-Richtlinie zu veröffentlichen, um die pharmazeutische Industrie und die nationalen Überwachungsbehörden darüber zu informieren, was von den für die Erstellung der Vorschriften zuständigen Behörden unter Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis verstanden wird.

Die ursprüngliche EU-GMP-Richtlinie, mit der die Grundsätze verbindlich eingeführt wurden, wurde wie eingangs erwähnt von der Richtlinie der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (2003/94/EG) (ABl. L 262 vom 14. Oktober 2003, S. 22) abgelöst. Sie ist nachstehend auf den Seiten 15ff. in deutscher und auf den Seiten 24ff. in englischer Sprache abgedruckt.

Es folgt auf den Seiten 45 bis 96 die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, und ab Seite 97 der „EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis“ mit Teil I und Teil II – *Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe*. Die EU-Kommission hatte hierzu bisher 20 Ergänzende Leitlinien für bestimmte Arzneimittelgruppen, Prüfmethoden,

Herstellungsverfahren bzw. Sachverhalte veröffentlicht. Die 18. Ergänzende Leitlinie „Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe“ (Q7A) der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH) technischer Anforderungen für die Registrierung von Humanarzneimitteln ist aber durch die Umstrukturierung des EU-GMP Leitfadens inzwischen zum Teil II geworden.

Es sind dies die Ergänzenden Leitlinien für die

1. Herstellung steriler Arzneimittel
2. Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use
3. Herstellung von Radiopharmaka
4. Herstellung von Tierarzneimitteln außer immunologischen Tierarzneimitteln
5. Herstellung von immunologischen Tierarzneimitteln
6. Herstellung medizinischer Gase
7. Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln
8. Probenahme von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial
9. Herstellung von Liquida, Cremes und Salben
10. Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen, mit vorgegebener Dosiervorrichtung zur Inhalation
11. Computergestützte Systeme
12. Herstellung von Arzneimitteln unter Verwendung ionisierender Strahlen
13. Herstellung von klinischen Prüfpräparaten
14. Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma

Die Ergänzende Leitlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel war bereits zusammen mit dem EG-GMP Leitfaden am 1. Januar 1992 in Kraft getreten. Sie wurde inzwischen mehrfach überarbeitet. Die Ergänzenden Leitlinien Nr. 2 bis 14 sind seit 1. Januar 1993 bzw. 1. Juli 1993 anzuwenden.

Den vierzehn Ergänzenden Leitlinien wurden im Laufe des Jahres 2001 weitere vier hinzugefügt:

15. Qualifizierung und Validierung
16. Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe
17. Parametrische Freigabe
18. Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe (Q7A) (der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH) technischer Anforderungen für die Registrierung von Humanarzneimitteln).

Am 18. Juli 2001 hatte die Europäische Kommission einen neuen abgestimmten Vorschlag für eine Revision der Arzneimittelgesetzgebung vorgelegt. Danach sollten Arzneimittelhersteller verpflichtet werden, nur solche Wirkstoffe einzusetzen, die nach GMP hergestellt wurden, und es sollten detaillierte GMP-Leitlinien für Wirkstoffe veröffentlicht werden.

Die Europäische Kommission hatte daher die ICH-Leitlinie Q7A als Anhang 18 „Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe“ zum EU-GMP Leitfaden übernommen. Diese sollte als Grundlage für Wirkstoffinspektionen Verwendung finden, die bereits damals im europäischen Rahmen bei zentralisierten Zulassungen oder national von einigen Mitgliedstaaten durchgeführt wurden. Der EU-Leitfaden wurde im Oktober 2005 umstrukturiert zu einem Teil I – Grundlegende Anforderungen an Arzneimittel: Humanarzneimittel und Tierarzneimittel und einem Teil II – Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe

zur Verwendung als Ausgangsstoffe, für den die bisherige 18. Ergänzende Leitlinie verwendet wurde.

Als 19. Ergänzende Leitlinie kam im Dezember 2005 noch eine für „Referenz- und Rückstellmuster“ und im Februar 2008 als 20. Ergänzende Leitlinie eine zum „Qualitäts-Risikomanagement“ hinzu.

Zur Vervollständigung ist in dieser Ausgabe auf den Seiten 45ff. die aktuelle Fassung der Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) (Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 3. November 2006) (BGBl. I, Nr. 51, S. 2523 vom 9. November 2006) abgedruckt, mit der die EG-GMP-Richtlinie 2003/94/EG (Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate) und EG-GMP-Richtlinie 91/412/EWG (Tierarzneimittel) in nationales Recht umgesetzt werden. Diese Verordnung löst die frühere Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 ab.

Mit der „Bekanntmachung zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV“ vom 12. März 2008 (BAnz. Nr. 52 vom 4. April 2008, S. 1217) veröffentlichte das Bundesgesundheitsministerium die deutsche Übersetzung des revidierten Anhangs 1 Herstellung steriler Arzneimittel; es folgten entsprechende Bekanntmachungen vom 18. Juli 2008 (BAnz. Nr. 115 vom 1. August 2008, S. 2798) mit den Übersetzungen der Neufassungen der Einleitung und des Kapitels I des EU-GMP Leitfadens sowie des neuen Anhangs 20 Qualitäts-Risikomanagement und schließlich vom 6. August 2009 (BAnz. Nr. 124 vom 21. August 2009, S. 2890) mit den überarbeiteten Fassungen der Anhänge 3 Herstellung von Radiopharmaka und 7 Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln. Im Zeitraum August 2011 bis April 2015 wurden mit sieben Bekanntmachungen aktualisierte Fassungen von Teilen des EU-GMP-Leitfadens publik gemacht.

Dezember 2009, aktualisiert im Oktober 2017

Dr. Gert Auterhoff  
Erzhausen

Dr. Siegfried Throm  
Geschäftsführer Forschung/Entwicklung/Innovation  
vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen  
Berlin

RICHTLINIE 2003/94/EG DER KOMMISSION  
vom 8. Oktober 2003

zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien  
der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel  
und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel<sup>1</sup>, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2003/63/EG der Kommission<sup>2</sup>, insbesondere auf Artikel 47, in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Alle in der Gemeinschaft hergestellten oder in die Gemeinschaft eingeführten Humanarzneimittel, einschließlich der zur Ausfuhr bestimmten Arzneimittel, müssen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis hergestellt werden.
- (2) Diese Grundsätze und Leitlinien sind in der Richtlinie 91/356/EWG der Kommission vom 13. Juni 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel<sup>3</sup> enthalten.
- (3) Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>4</sup> sieht vor, dass in Übereinstimmung mit dem Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis ausführliche Anleitungen zu den Einzelheiten niedergelegt werden, die bei der Bewertung von zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten im Hinblick auf die Freigabe der Chargen in der Gemeinschaft zu berücksichtigen sind.
- (4) Daher ist es erforderlich, die Bestimmungen der Richtlinie 91/356/EWG auf die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate zu erstrecken und anzupassen.
- (5) Da die meisten Bestimmungen der Richtlinie 91/356/EWG angepasst werden müssen, sollte die Richtlinie zur besseren Übersichtlichkeit ersetzt werden.

<sup>1</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

<sup>2</sup> ABl. L 159 vom 27.6.2003, S. 46.

<sup>3</sup> ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

<sup>4</sup> ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

- (6) Zur Sicherstellung der Übereinstimmung mit den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis sollten ausführliche Bestimmungen zu Inspektionen durch die zuständigen Behörden sowie zu bestimmten Pflichten des Herstellers festgelegt werden.
- (7) Alle Hersteller sollten ein wirksames Qualitätsmanagementsystem ihrer Herstellungsvorgänge gewährleisten, wozu ein pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem einzuführen und zu unterhalten ist.
- (8) Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis in Bezug auf Qualitätsmanagement, Personal, Räumlichkeiten und Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Auftragsherstellung, Beanstandungen und Produktrückruf sowie Selbstinspektionen sollten festgelegt werden.
- (9) Zum Schutz der an klinischen Prüfungen beteiligten Menschen und zur Rückverfolgung von Prüfpräparaten sind besondere Bestimmungen zur Etikettierung dieser Produkte erforderlich.
- (10) Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des gemäß Artikel 121 der Richtlinie 2001/83/EG eingerichteten Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel –

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

#### *Artikel 1*

##### **Geltungsbereich**

Diese Richtlinie enthält die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel, deren Herstellung einer Genehmigung nach Artikel 40 der Richtlinie 2001/83/EG bedarf, sowie für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, deren Herstellung einer Genehmigung nach Artikel 13 der Richtlinie 2001/20/EG bedarf.

#### *Artikel 2*

##### **Begriffsbestimmungen**

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet der Begriff:

1. „Arzneimittel“: ein Produkt im Sinne von Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG;
2. „Prüfpräparat“: ein Produkt im Sinne von Artikel 2 Buchstabe d) der Richtlinie 2001/20/EG;
3. „Hersteller“: alle Personen, die an Tätigkeiten beteiligt sind, für die eine Genehmigung nach Artikel 40 Absätze 1 und 3 der Richtlinie 2001/83/EG oder eine Genehmigung nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG erforderlich ist;
4. „sachkundige Person“: eine Person im Sinne von Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder im Sinne von Artikel 13 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG;
5. „pharmazeutische Qualitätssicherung“: die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel und/oder Prüfpräparate die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen;

6. „Gute Herstellungspraxis“: der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass Produkte gleichbleibend nach den Qualitätsstandards produziert und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung entsprechen;
7. „Verblindung“: das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparats in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Sponsors;
8. „Entblindung“: die Enthüllung der Identität eines verblindeten Präparats.

### *Artikel 3*

#### **Inspektionen**

- (1) Die Mitgliedstaaten gewährleisten durch die wiederholten Inspektionen nach Artikel 111 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG sowie durch die Inspektionen nach Artikel 15 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG, dass die Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis, wie sie in der vorliegenden Richtlinie festgelegt sind, beachten. Darüber hinaus berücksichtigen die Mitgliedstaaten die von der Kommission veröffentlichte Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch.
- (2) Zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis berücksichtigen die Hersteller und die zuständigen Behörden die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, die die Kommission im „Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate“ veröffentlicht.

### *Artikel 4*

#### **Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis**

- (1) Der Hersteller stellt sicher, dass die Herstellungsvorgänge in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis und der Herstellungsgenehmigung durchgeführt werden. Diese Bestimmung gilt auch für Arzneimittel, die ausschließlich für den Export bestimmt sind.
- (2) Bei aus Drittländern eingeführten Arzneimitteln und Prüfpräparaten vergewissert sich der Importeur, dass die Produkte gemäß Standards hergestellt wurden, die den von der Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis zumindest gleichwertig sind. Darüber hinaus stellt der Importeur von Arzneimitteln sicher, dass der Hersteller dieser Produkte über eine ordnungsgemäße Herstellungserlaubnis verfügt. Der Importeur von Prüfpräparaten stellt sicher, dass die Hersteller dieser Produkte bei den zuständigen Behörden gemeldet und von diesen zu diesem Zweck zugelassen sind.

### *Artikel 5*

#### **Übereinstimmung mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen/die Zulassung**

- (1) Der Hersteller stellt sicher, dass alle Vorgänge zur Herstellung von Arzneimitteln, die einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bedürfen, in Übereinstimmung mit den Informationen erfolgen, die im Antrag auf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in der von den zuständigen Behörden gebilligten Form angegeben sind. Bei Prüfpräparaten stellt der Hersteller sicher, dass alle Vorgänge zur Herstellung in Übereinstimmung mit den Informationen erfolgen, die der Sponsor gemäß Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG in der von den zuständigen Behörden gebilligten Form erteilt.

- (2) Der Hersteller überprüft seine Herstellungsverfahren regelmäßig unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts und der Entwicklung des Prüfpräparats.  
Ist eine Änderung am Genehmigungsdossier oder am Inhalt des Antrags gemäß Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG erforderlich, wird den zuständigen Behörden auf Ersuchen ein Änderungsantrag unterbreitet.

#### *Artikel 6*

### **Qualitätssicherungssystem**

Der Hersteller muss ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem einführen und unterhalten, das die aktive Beteiligung der Geschäftsführung und des Personals der betroffenen Abteilungen vorsieht.

#### *Artikel 7*

### **Personal**

- (1) Zur Verwirklichung der Ziele der pharmazeutischen Qualitätssicherung muss der Hersteller in jedem Betrieb über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen.
- (2) Die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, einschließlich der sachkundigen Person(en), die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zuständig sind, müssen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Organisationsschemata und Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach den betriebsinternen Verfahren zu genehmigen.
- (3) Den in Absatz 2 genannten Mitarbeitern sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.
- (4) Das Personal muss zu Anfang und danach fortlaufend geschult werden; die Wirksamkeit der Schulung muss geprüft werden, und die Schulung muss sich insbesondere auf Theorie und Anwendung des Qualitätssicherungskonzepts und der Guten Herstellungspraxis sowie gegebenenfalls auf die besonderen Anforderungen an die Herstellung von Prüfpräparaten erstrecken.
- (5) Hygieneprogramme, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind, müssen erstellt und befolgt werden. Diese Programme enthalten insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und über die Bekleidung des Personals.

#### *Artikel 8*

### **Räumlichkeiten und Ausrüstungen**

- (1) Räumlichkeiten und Ausrüstung werden so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt, nachgerüstet und instandgehalten, dass sie sich für die beabsichtigten Zwecke eignen.
- (2) Räumlichkeiten und Ausrüstung werden so ausgelegt, gestaltet und genutzt, dass das Risiko von Fehlern minimal und eine gründliche Reinigung und Wartung möglich ist, um Verunreinigungen, Kreuzkontamination und ganz allgemein jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.
- (3) Räumlichkeiten und Ausrüstung zur Verwendung für hinsichtlich der Produktqualität kritische Herstellungsvorgänge werden auf ihre Eignung hin überprüft (Qualifizierung) und validiert.

## Artikel 9

### Dokumentation

- (1) Jeder Hersteller muss ein Dokumentationssystem auf der Grundlage von Spezifikationen, Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen sowie Verfahrensbeschreibungen und Protokolle über die jeweils ausgeführten Herstellungsvorgänge einrichten und unterhalten. Die Unterlagen müssen klar und deutlich, fehlerfrei und auf dem neuesten Stand sein. Neben den speziellen Unterlagen über die Herstellung jeder Charge liegen vorher erstellte Vorschriften für allgemeine Herstellungsvorgänge und -bedingungen vor. Die Gesamtheit dieser Unterlagen ermöglicht die Rückverfolgung des Werdegangs jeder Charge sowie der im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen.  
In Bezug auf Arzneimittel müssen die chargenbezogenen Unterlagen mindestens ein Jahr über das Verfallsdatum der entsprechenden Charge oder mindestens fünf Jahre über die Ausstellung der Bescheinigung gemäß Artikel 51 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG hinaus aufbewahrt werden, wobei der längere Zeitraum gilt.  
In Bezug auf Prüfpräparate werden die chargenbezogenen Unterlagen mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder formellem Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt. Der Sponsor oder – falls nicht identisch – der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass die für die Genehmigung für das Inverkehrbringen erforderlichen Unterlagen entsprechend Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG aufbewahrt werden, sofern dies für eine spätere Genehmigung für das Inverkehrbringen erforderlich ist.
- (2) Werden Daten nicht schriftlich, sondern mit elektronischen, fotografischen oder anderen Datenverarbeitungssystemen aufgezeichnet, so muss der Hersteller das System zunächst validieren, indem er nachweist, dass die Daten während des voraussichtlichen Aufbewahrungszeitraums ordnungsgemäß gespeichert werden. Die mit solchen Systemen gespeicherten Daten müssen schnell in lesbarer Form verfügbar gemacht werden können und werden den zuständigen Behörden auf Verlangen vorgelegt. Die elektronisch gespeicherten Daten werden durch Maßnahmen wie Duplizierung oder Back-up und Übertragung in ein anderes Speichersystem gegen Datenverlust oder -beschädigung geschützt und Prüfungspfade werden eingerichtet.

## Artikel 10

### Produktion

- (1) Die einzelnen Herstellungsvorgänge werden nach vorher erstellten Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchgeführt. Es stehen angemessene und ausreichende Mittel für die Durchführung der Inprozesskontrollen zur Verfügung. Alle Abweichungen im Prozess und Produktmängel werden dokumentiert und gründlich untersucht.
- (2) Es werden die erforderlichen technischen oder organisatorischen Maßnahmen getroffen, um Kreuzkontamination und Verwechslungen zu vermeiden. Bei Prüfpräparaten wird der Handhabung der Produkte im Verlauf und nach Abschluss einer Verblindung besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

- (3) Bei Arzneimitteln werden jedes neue Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und jede wesentliche Änderung eines bestehenden Verfahrens validiert. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens werden regelmäßig revalidiert.
- (4) Bei Prüfpräparaten wird der Herstellungsprozess als Ganzes validiert, insofern dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung getragen wird. Zumindest die kritischen Prozessphasen, wie Sterilisierung, werden validiert. Alle Schritte für die Auslegung und die Entwicklung eines Herstellungsprozesses werden vollständig dokumentiert.

#### *Artikel 11* Qualitätskontrolle

- (1) Der Hersteller muss ein Qualitätskontrollsystem einrichten und unterhalten, das von einer Person mit den erforderlichen Qualifikationen geleitet wird, die von der Herstellung unabhängig ist.  
Diese Person verfügt über ein oder mehrere Kontrolllaboratorien mit ausreichender personeller Besetzung und angemessener Ausstattung, um die erforderlichen Untersuchungen und Prüfungen der Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien und die Prüfung von Zwischen- und Fertigprodukten vornehmen zu können oder kann darauf zugreifen.
- (2) In Bezug auf Arzneimittel, einschließlich Importe aus Drittländern, ist eine Beauftragung von Vertragslaboratorien gemäß Artikel 12 der vorliegenden Richtlinie und gemäß Artikel 20 Buchstabe b) der Richtlinie 2001/83/EG zulässig.  
In Bezug auf Prüfpräparate stellt der Sponsor sicher, dass die Vertragslaboratorien den Anforderungen des Antrags gemäß Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG in der von der zuständigen Behörde gebilligten Form genügen. Bei Importen aus Drittländern sind analytische Prüfungen nicht obligatorisch.
- (3) Bei der abschließenden Kontrolle des Fertigprodukts vor seiner Freigabe für den Verkauf oder Vertrieb bzw. für die Verwendung in klinischen Prüfungen muss das Qualitätskontrollsystem zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Produktionsbedingungen, die Ergebnisse der Inprozesskontrollen, die Überprüfung der Herstellungsunterlagen und die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, berücksichtigen.
- (4) Rückstellmuster von jeder Charge eines Fertigarzneimittels müssen mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfallsdatums hinaus aufbewahrt werden.  
Bei Prüfpräparaten werden ausreichende Rückstellmuster einer jeden Charge einer Zubereitung in unverpackter Form und Hauptbestandteile der Verpackung der einzelnen Fertigproduktchargen mindestens zwei Jahre nach dem Abschluss oder formellen Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt, wobei der längere Zeitraum gilt.  
Sofern nach den Rechtsvorschriften des Herstellungsmitgliedstaats keine längeren Aufbewahrungszeiten erforderlich sind, werden Proben der im Herstellungsprozess verwendeten Ausgangsstoffe (außer Lösungsmitteln, Gasen oder Wasser) mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Produkts aufbewahrt. Dieser Zeitraum kann verkürzt werden, wenn die

in der entsprechenden Spezifikation angegebene Haltbarkeit des Stoffes kürzer ist. Sämtliche Rückstellmuster werden den zuständigen Behörden zur Verfügung gehalten.

Bei bestimmten Produkten, die für den Einzelfall oder in kleinen Mengen hergestellt werden oder deren Lagerung besondere Probleme bereiten könnte, können mit Zustimmung der zuständigen Behörde andere Festlegungen über die Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und ihre Aufbewahrung getroffen werden.

#### *Artikel 12*

##### **Auftragsherstellung**

- (1) Für jeden Herstellungsvorgang oder jeden damit verbundenen Vorgang, der im Auftrag ausgeführt wird, muss ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer bestehen.
- (2) In dem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt und insbesondere die Einhaltung der Regeln der Guten Herstellungspraxis durch den Auftragnehmer sowie die Art und Weise, in der die sachkundige Person, die für die Freigabe jeder Charge zuständig ist, ihrer Verantwortung nachzukommen hat, geregelt sein.
- (3) Der Auftragnehmer darf keine ihm vom Auftraggeber vertraglich übertragene Arbeit ohne dessen schriftliche Genehmigung an Dritte weitervergeben.
- (4) Der Auftragnehmer hält die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis ein und unterwirft sich den in Artikel 111 der Richtlinie 2001/83/EG und in Artikel 15 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Inspektionen durch die zuständigen Behörden.

#### *Artikel 13*

##### **Beanstandungen, Produktrückruf und Entblindung in Notfallsituationen**

- (1) Bei Arzneimitteln muss der Hersteller ein System einführen, um Beanstandungen systematisch aufzuzeichnen und zu überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit die Arzneimittel jederzeit schnell vom Markt zurückgerufen werden können. Der Hersteller verzeichnet und untersucht jede Beanstandung eines Mangels. Der Hersteller unterrichtet die zuständige Behörde über jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, und gibt, soweit möglich, außerdem die Empfängerländer an.  
Bei jedem Rückruf sind die Erfordernisse des Artikels 123 der Richtlinie 2001/83/EG zu beachten.
- (2) Bei Prüfpräparaten muss der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufzeichnen und überprüfen und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen treffen, damit die Prüfpräparate jederzeit schnell vom Markt zurückgerufen werden können. Der Hersteller verzeichnet und untersucht jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führt, und unterrichtet die zuständige Behörde davon.  
Bei Prüfpräparaten werden sämtliche Prüfstellen ermittelt und soweit möglich, auch die Empfängerländer angegeben.  
Bei Prüfpräparaten, für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde, informiert der Hersteller des Prüfpräparats in Zusammen-

arbeit mit dem Sponsor den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über jegliche Mängel, die mit dem zugelassenen Arzneimittel in Verbindung stehen könnten.

- (3) Der Sponsor bringt ein Verfahren zur raschen Entblindung verblindeter Produkte zur Anwendung, wenn dies für eine sofortige Rücknahme nach Absatz 2 erforderlich ist. Der Sponsor stellt sicher, dass die Identität eines verblindeten Produkts nur soweit enthüllt wird, wie dies erforderlich ist.

#### *Artikel 14*

##### **Selbstinspektion**

Die Selbstinspektion ist Teil des Qualitätssicherungssystems des Herstellers und erfolgt regelmäßig, um die Anwendung und Beachtung der Regeln der Guten Herstellungspraxis zu überwachen und um Vorschläge für eventuell notwendige Korrekturmaßnahmen zu machen. Über die Selbstinspektionen und die anschließend ergriffenen Korrekturmaßnahmen werden Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt.

#### *Artikel 15*

##### **Kennzeichnung**

Bei Prüfpräparaten erfolgt die Kennzeichnung derart, dass der Schutz des Prüfungsteilnehmers und die Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist, die Identifizierung des Produkts und der Prüfung ermöglicht und eine ordnungsgemäße Verwendung des Prüfpräparats erleichtert wird.

#### *Artikel 16*

##### **Aufhebung der Richtlinie 91/356/EWG**

Die Richtlinie 91/356/EWG wird aufgehoben.

Bezugnahmen auf die aufgehobene Richtlinie gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Richtlinie.

#### *Artikel 17*

##### **Umsetzung**

- (1) Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie spätestens am 30. April 2004 nachzukommen. Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Rechtsvorschriften mit und fügen eine Entsprechungstabelle dieser Rechtsvorschriften und der vorliegenden Richtlinie bei. Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.
- (2) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der wichtigsten innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

#### *Artikel 18*

##### **Inkrafttreten**

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

*Artikel 19*  
**Adressaten**

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 8. Oktober 2003

*Für die Kommission*

**Erkki LIIKANEN**  
*Mitglied der Kommission*

COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC  
of 8 October 2003

**laying down the principles and guidelines of good manufacturing  
practice in respect of medicinal products for human use and  
investigational medicinal products for human use**

(Text with EEA relevance)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,  
Having regard to Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of  
the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal  
products for human use<sup>1</sup>, as last amended by Commission Directive  
2003/63/EC<sup>2</sup>, and in particular Article 47 thereof,

Whereas:

- (1) All medicinal products for human use manufactured or imported into the  
Community, including medicinal products intended for export, are to be  
manufactured in accordance with the principles and guidelines of good  
manufacturing practice.
- (2) Those principles and guidelines are set out in Commission Directive  
91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines  
of good manufacturing practice for medicinal products for human use<sup>3</sup>.
- (3) Article 13(3) of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and  
of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regula-  
tions and administrative provisions of the Member States relating to the  
implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials  
on medicinal products for human use<sup>4</sup> requires that detailed guidance  
be drawn up, in accordance with the guidelines on good manufacturing  
practice, on the elements to be taken into account when evaluating inves-  
tigational medicinal products for human use with the object of releasing  
batches within the Community.
- (4) It is therefore necessary to extend and adapt the provisions of Directive  
91/356/EEC to cover good manufacturing practice of investigational medi-  
cinal products.
- (5) Since most of the provisions of Directive 91/356/EEC need to be adjusted,  
for the sake of clarity that Directive should be replaced.

---

<sup>1</sup> OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.

<sup>2</sup> OJ L 159, 27.6.2003, p. 46.

<sup>3</sup> OJ L 193, 17.7.1991, p. 30.

<sup>4</sup> OJ L 121, 1.5.2001, p. 34.

- (6) In order to ensure conformity with the principles and guidelines of good manufacturing practice, it is necessary to lay down detailed provisions on inspections by the competent authorities and on certain obligations of the manufacturer.
- (7) All manufacturers should operate an effective quality management system of their manufacturing operations, which requires the implementation of a pharmaceutical quality assurance system.
- (8) Principles and guidelines of good manufacturing practice should be set out in relation to quality management, personnel, premises and equipment, documentation, production, quality control, contracting out, complaints and product recall, and self-inspection.
- (9) In order to protect the human beings involved in clinical trials and to ensure that investigational medicinal products can be traced, specific provisions on the labelling of those products are necessary.
- (10) The measures provided for in this Directive are in accordance with the opinion of the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use, set up under Article 121 of Directive 2001/83/EC,

HAS ADOPTED THIS DIRECTIVE:

#### *Article 1*

##### **Scope**

This Directive lays down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use whose manufacture requires the authorisation referred to in Article 40 of Directive 2001/83/EC and in respect of investigational medicinal products for human use whose manufacture requires the authorisation referred to in Article 13 of Directive 2001/20/EC.

#### *Article 2*

##### **Definitions**

For the purposes of this Directive, the following definitions shall apply:

1. 'medicinal product' means any product as defined in Article 1(2) of Directive 2001/83/EC;
2. 'investigational medicinal product' means any product as defined in Article 2(d) of Directive 2001/20/EC;
3. 'manufacturer' means any person engaged in activities for which the authorisation referred to in Article 40(1) and (3) of Directive 2001/83/EC or the authorisation referred to in Article 13(1) of Directive 2001/20/EC is required;
4. 'qualified person' means the person referred to in Article 48 of Directive 2001/83/EC or in Article 13(2) of Directive 2001/20/EC;
5. 'pharmaceutical quality assurance' means the total sum of the organised arrangements made with the object of ensuring that medicinal products or investigational medicinal products are of the quality required for their intended use;

6. 'good manufacturing practice' means the part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled in accordance with the quality standards appropriate to their intended use;
7. 'blinding' means the deliberate disguising of the identity of an investigational medicinal product in accordance with the instructions of the sponsor;
8. 'unblinding' means the disclosure of the identity of a blinded product.

#### *Article 3*

##### **Inspections**

1. By means of the repeated inspections referred to in Article 111(1) of Directive 2001/83/EC and by means of the inspections referred to in Article 15(1) of Directive 2001/20/EC, the Member States shall ensure that manufacturers respect the principles and guidelines of good manufacturing practice laid down by this Directive. Member States shall also take into account the compilation, published by the Commission, of Community procedures on inspections and exchange of information.
2. For the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice, the manufacturers and the competent authorities shall take into account the detailed guidelines referred to in the second paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC, published by the Commission in the 'Guide to good manufacturing practice for medicinal products and for investigational medicinal products'.

#### *Article 4*

##### **Conformity with good manufacturing practice**

1. The manufacturer shall ensure that manufacturing operations are carried out in accordance with good manufacturing practice and with the manufacturing authorisation. This provision shall also apply to medicinal products intended only for export.
2. For medicinal products and investigational medicinal products imported from third countries, the importer shall ensure that the products have been manufactured in accordance with standards which are at least equivalent to the good manufacturing practice standards laid down by the Community.

In addition, an importer of medicinal products shall ensure that such products have been manufactured by manufacturers duly authorised to do so. An importer of investigational medicinal products shall ensure that such products have been manufactured by a manufacturer notified to the competent authorities and accepted by them for that purpose.

#### *Article 5*

##### **Compliance with marketing authorisation**

1. The manufacturer shall ensure that all manufacturing operations for medicinal products subject to a marketing authorisation are carried out in accordance with the information provided in the application for marketing authorisation as accepted by the competent authorities. In the case of investigational medicinal products, the manufacturer shall ensure that all manufacturing operations are carried out in accordance with the information provided by the sponsor pursuant to Article 9(2) of Directive 2001/20/EC as accepted by the competent authorities.

2. The manufacturer shall regularly review his manufacturing methods in the light of scientific and technical progress and the development of the investigational medicinal product.

If a variation to the marketing authorisation dossier or an amendment to the request referred to in Article 9(2) of Directive 2001/20/EC is necessary, the application for modification shall be submitted to the competent authorities.

#### *Article 6*

##### **Quality assurance system**

The manufacturer shall establish and implement an effective pharmaceutical quality assurance system, involving the active participation of the management and personnel of the different departments.

#### *Article 7*

##### **Personnel**

1. At each manufacturing site, the manufacturer shall have a sufficient number of competent and appropriately qualified personnel at his disposal to achieve the pharmaceutical quality assurance objective.
2. The duties of the managerial and supervisory staff, including the qualified persons, responsible for implementing and operating good manufacturing practice, shall be defined in job descriptions. Their hierarchical relationships shall be defined in an organisation chart. Organisation charts and job descriptions shall be approved in accordance with the manufacturer's internal procedures.
3. The staff referred to in paragraph 2 shall be given sufficient authority to discharge their responsibility correctly.
4. The personnel shall receive initial and ongoing training, the effectiveness of which shall be verified, covering in particular the theory and application of the concept of quality assurance and good manufacturing practice, and, where appropriate, the particular requirements for the manufacture of investigational medicinal products.
5. Hygiene programmes adapted to the activities to be carried out shall be established and observed. These programmes shall, in particular, include procedures relating to health, hygiene practice and clothing of personnel.

#### *Article 8*

##### **Premises and equipment**

1. Premises and manufacturing equipment shall be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the intended operations.
2. Premises and manufacturing equipment shall be laid out, designed and operated in such a way as to minimise the risk of error and to permit effective cleaning and maintenance in order to avoid contamination, cross contamination and, in general, any adverse effect on the quality of the product.
3. Premises and equipment to be used for manufacturing operations, which are critical to the quality of the products, shall be subjected to appropriate qualification and validation.

*Article 9*  
**Documentation**

1. The manufacturer shall establish and maintain a documentation system based upon specifications, manufacturing formulae and processing and packaging instructions, procedures and records covering the various manufacturing operations performed. Documents shall be clear, free from error and kept up to date. Pre-established procedures for general manufacturing operations and conditions shall be kept available, together with specific documents for the manufacture of each batch. That set of documents shall enable the history of the manufacture of each batch and the changes introduced during the development of an investigational medicinal product to be traced.

For a medicinal product, the batch documentation shall be retained for at least one year after the expiry date of the batches to which it relates or at least five years after the certification referred to in Article 51(3) of Directive 2001/83/EC, whichever is the longer period.

For an investigational medicinal product, the batch documentation shall be retained for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. The sponsor or marketing authorisation holder, if different, shall be responsible for ensuring that records are retained as required for marketing authorisation in accordance with the Annex I to Directive 2001/83/EC, if required for a subsequent marketing authorisation.

2. When electronic, photographic or other data processing systems are used instead of written documents, the manufacturer shall first validate the systems by showing that the data will be appropriately stored during the anticipated period of storage. Data stored by those systems shall be made readily available in legible form and shall be provided to the competent authorities at their request. The electronically stored data shall be protected, by methods such as duplication or back-up and transfer on to another storage system, against loss or damage of data, and audit trails shall be maintained.

*Article 10*  
**Production**

1. The different production operations shall be carried out in accordance with pre-established instructions and procedures and in accordance with good manufacturing practice. Adequate and sufficient resources shall be made available for the in-process controls. All process deviations and product defects shall be documented and thoroughly investigated.
2. Appropriate technical or organisational measures shall be taken to avoid cross contamination and mix-ups. In the case of investigational medicinal products, particular attention shall be paid to the handling of products during and after any blinding operation.
3. For medicinal products, any new manufacture or important modification of a manufacturing process of a medicinal product shall be validated. Critical phases of manufacturing processes shall be regularly re-validated.
4. For investigational medicinal products, the manufacturing process shall be validated in its entirety in so far as is appropriate, taking into account

the stage of product development. At least the critical process steps, such as sterilisation, shall be validated. All steps in the design and development of the manufacturing process shall be fully documented.

#### *Article 11*

#### **Quality control**

1. The manufacturer shall establish and maintain a quality control system placed under the authority of a person who has the requisite qualifications and is independent of production.  
That person shall have at his disposal, or shall have access to, one or more quality control laboratories appropriately staffed and equipped to carry out the necessary examination and testing of the starting materials and packaging materials and the testing of intermediate and finished products.
2. For medicinal products, including those imported from third countries, contract laboratories may be used if authorised in accordance with Article 12 of this Directive and point (b) of Article 20 of Directive 2001/83/EC. For investigational medicinal products, the sponsor shall ensure that the contract laboratory complies with the content of the request referred to in Article 9(2) of Directive 2001/20/EC, as accepted by the competent authority. When the products are imported from third countries, analytical control shall not be mandatory.
3. During the final control of the finished product before its release for sale or distribution or for use in clinical trials, the quality control system shall take into account, in addition to analytical results, essential information such as the production conditions, the results of in-process controls, the examination of the manufacturing documents and the conformity of the product to its specifications, including the final finished pack.
4. Samples of each batch of finished medicinal product shall be retained for at least one year after the expiry date.  
For an investigational medicinal product, sufficient samples of each batch of bulk formulated product and of key packaging components used for each finished product batch shall be retained for at least two years after completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used, whichever period is the longer.  
Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials, other than solvents, gases or water, used in the manufacturing process shall be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. All those samples shall be maintained at the disposal of the competent authorities.  
Other conditions may be defined, by agreement with the competent authority, for the sampling and retaining of starting materials and certain products manufactured individually or in small quantities, or when their storage could raise special problems.