

# Kapitel 8 Beanstandungen, Qualitätsmängel und Produktrückrufe

## Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

## Status des Dokuments: Revision

**Grund der Änderung:** Es wurden umfangreiche Änderungen in diesem Kapitel vorgenommen, die nun widerspiegeln, dass bei der Untersuchung von Qualitätsmängeln oder Beanstandungen und Entscheidungen in Zusammenhang mit Produktrückrufen oder Risikomindernden Aktionen Qualitäts-Risikomanagement Grundsätze angewandt werden sollten. Es unterstreicht die Notwendigkeit, den Grund / die Gründe für Qualitätsmängel oder Beanstandungen zu untersuchen und zu ermitteln, und dass angemessene Präventivmaßnahmen in Kraft gesetzt werden, um vor einer Wiederholung des Problems zu schützen und klärt die Erwartungen und Verantwortlichkeiten in Bezug auf die Meldung von Qualitätsmängeln an die zuständigen Behörden.

**Termin des Inkrafttretens:** 1. März 2015

## Grundsätze

Um die öffentliche Gesundheit und die Tiergesundheit zu schützen, sollten angemessene Verfahren vorhanden sein, um Beanstandungen einschließlich möglicher Qualitätsmängel aufzuzeichnen, zu bewerten, zu untersuchen, zu überprüfen und wenn notwendig, effektiv und zeitnah Human- oder Tierarzneimittel und Prüfpräparate aus dem Verteilungsnetzwerk zurück zu rufen. Qualitäts-Risikomanagementgrundsätze sollten bei der Untersuchung und Bewertung der Qualitätsmängel und dem Entscheidungsprozess im Verhältnis zu den Produktrückrufen, den Korrektur- und Vorbeuge- und anderen Risikomindernden Maßnahmen angewandt werden. Anleitungen in Bezug auf diese Grundsätze finden sich in Kapitel 1.

Alle betroffenen zuständigen Behörden sollten zeitnah im Falle eines bestätigten Qualitätsmangels (fehlerhafte Herstellung, Produktverschlechterung, Erkennung einer Fälschung, Nicht-Übereinstimmung mit dem Zulassungs- oder Produktspezifikationsdossier oder andere ernsthafte Qualitätsprobleme) bei einem Arzneimittel oder Prüfpräparat, der einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Vertriebsbeschränkung zur Folge haben könnte, informiert werden. Wenn ein bereits auf dem Markt befindliches Produkt als nicht konform mit der Zulassung erkannt wird, besteht kein Erfordernis, die betroffene zuständige Behörde zu informieren, sofern der Grad der Nicht-Konformität den Einschränkungen des Anhangs 16 in Bezug auf das Vorgehen bei ungeplanten Abweichungen entspricht.

Im Falle ausgelagerter Tätigkeiten sollte ein Vertrag die Rolle und Verantwortlichkeiten des Herstellers, des Zulassungsinhabers und / oder Sponsors und anderer Dritter in Bezug auf die Bewertung, Entscheidungsfindung und Verbreitung von Informationen und der Einführung Risikomindernder Maßnahmen bezüglich des fehlerhaften Produkts beschreiben. Anleitungen in Bezug auf die Verträge finden sich in Kapitel 7. Diese Verträge sollten auch thematisieren, wie diejenigen kontaktiert werden, die für die Handhabung von Qualitätsmängel- und Rückruffragen in jeder Partei verantwortlich sind.

## **Personal und Organisation**

8.1 Es sollte angemessen ausgebildetes und erfahrenes Personal verantwortlich sein für die Durchführung von Untersuchungen über Beanstandungen und Qualitätsmängel und für die Entscheidung über Maßnahmen, um davon ausgehende Risiken zu bewältigen, einschließlich Rückrufe. Diese Personen sollten unabhängig von Vertriebs- und Marketingorganisationen sein, sofern nicht anders gerechtfertigt. Wenn diese Personen nicht die Sachkundige Person, die in die Zertifizierung für die Freigabe der betroffenen Charge oder der betroffenen Chargen involviert ist, einschließen, sollten ihr formal und zeitnah alle Untersuchungen, Risikominimierenden Maßnahmen und Rückrufaktionen zur Kenntnis gebracht werden.

8.2 Es sollte ausreichend ausgebildetes Personal und ausreichende Mittel für die Bearbeitung, Bewertung, Untersuchung und Überprüfung von Beanstandungen und Qualitätsmängeln und zur Einführung aller Risikomindernden Maßnahmen verfügbar sein. Ausreichend ausgebildetes Personal und ausreichende Mittel sollten auch verfügbar sein für die Handhabung der Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden.

- 8.3 Der Einsatz interdisziplinär besetzter Teams sollte in Betracht gezogen werden, einschließlich geschulten Qualitätsmanagementpersonals.
- 8.4 In Situationen, in denen die Handhabung von Beanstandungen und Qualitätsmängeln zentral innerhalb einer Organisation erfolgt, sollten die jeweiligen Rollen und Verantwortlichkeiten der betroffenen Partei dokumentiert werden. Ein zentrales Management sollte jedoch nicht zu Verzögerungen in der Untersuchung und dem Management der Angelegenheit führen.

## **Verfahren zur Handhabung und Untersuchung von Beanstandungen, einschließlich möglicher Qualitätsmängel**

- 8.5 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorhanden sein, die die zu ergreifenden Maßnahmen nach Erhalt einer Beanstandung beschreiben. Alle Beanstandungen sollten dokumentiert und bewertet werden, um festzustellen, ob sie einen möglichen Qualitätsmangel oder ein anderes Problem darstellen.
- 8.6 Besondere Aufmerksamkeit sollte darauf gerichtet werden, ob eine Beanstandung oder ein vermuteter Qualitätsmangel durch eine Fälschung verursacht wurde.
- 8.7 Da nicht alle von einer Firma erhaltenen Beanstandungen aktuelle Qualitätsmängel darstellen können, sollten Beanstandungen, die auf keinen potentiellen Qualitätsmangel hinweisen, angemessen dokumentiert und der zuständigen Gruppe oder Person, die für die Untersuchung und das Beschwerdemanagement zuständig ist, in der Weise wie vermutete Nebenwirkungen mitgeteilt werden.
- 8.8 Es sollten Verfahren vorhanden sein, mit denen eine Anfrage zur Qualitätsuntersuchung einer Arzneimittelcharge erleichtert wird, um eine Untersuchung zu einem gemeldeten Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses zu unterstützen.
- 8.9 Wenn eine Untersuchung eines Qualitätsmangels ausgelöst wird, sollten Verfahren vorhanden sein mindestens zu folgendem:
- i. Beschreibung des berichteten Qualitätsmangels.

- ii. Bestimmung des Umfangs des Qualitätsmangels. Die Überprüfung oder Testung von Referenz- / und oder Rückstellproben sollte als Teil davon gesehen werden, und in bestimmten Fällen sollte eine Überprüfung des Herstellungsprotokolls, des Zertifizierungsprotokolls und der Vertriebsprotokolle der Charge (besonders bei temperaturempfindlichen Produkten) durchgeführt werden.
- iii. Notwendigkeit einer Anfrage nach einer Probe oder der Rückgabe des fehlerhaften Produktes vom Beschwerdeführer und, wenn eine Probe vorgesehen ist, die Notwendigkeit einer angemessenen Evaluierung durchzuführen.
- iv. Beurteilung des Risikos / der Risiken, die von dem Qualitätsmangel ausgeht / ausgehen, basierend auf der Schwere und dem Ausmaß des Qualitätsmangels.
- v. Entscheidungsprozess hinsichtlich des potentiellen Bedarfs Risikomindernder Maßnahmen, die im Vertriebsnetz zu ergreifen sind, wie beispielsweise Chargen- oder Produktrückruf oder andere Aktionen.
- vi. Bewertung der Auswirkung, die jede Rückrufaktion haben kann auf die Verfügbarkeit des Arzneimittels für Patienten / Tiere in den betroffenen Märkten und die Notwendigkeit, die zuständigen Behörden über diese Auswirkung zu benachrichtigen.
- vii. Interne und externe Kommunikationen, die in Bezug auf den Qualitätsmangel und seine Untersuchung gemacht werden sollten.
- viii. Identifizierung der potentiellen Ursache(n) des Qualitätsmangels.
- ix. Notwendigkeit für angemessene korrigierende und präventive Maßnahmen (CAPAs), die für das Problem zu identifizieren und einzuführen sind, und für die Bewertung und Wirksamkeit solcher CAPAs.

## **Untersuchung und Entscheidungsfindung**

8.10 Die in Zusammenhang mit möglichen Qualitätsmängeln gemeldeten Informationen sollten einschließlich aller Originaldetails aufgezeichnet werden. Die Validität und das Ausmaß aller berichteter Qualitätsmängel sollten in Übereinstimmung mit den Qualitäts-Risikomanagementgrundsätzen dokumentiert und bewertet werden, um Entscheidungen

bezüglich des Ausmaßes der Untersuchung und der zu ergreifenden Maßnahmen zu unterstützen.

- 8.11 Wenn ein Qualitätsmangel in einer Charge festgestellt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Überprüfung anderer Chargen und in einigen Fällen anderer Produkte erwogen werden, um festzustellen, ob diese auch betroffen sind. Insbesondere sollten andere Chargen untersucht werden, die Teile der fehlerhaften Charge oder fehlerhaften Komponenten enthalten können.
- 8.12 Die Untersuchungen von Qualitätsmängeln sollten eine Nachprüfung früherer Berichte über Qualitätsmängel oder anderer relevanter Informationen auf etwaige spezifische oder wiederkehrende Probleme, die Aufmerksamkeit und möglicherweise weiterer Regulierungsmaßnahmen bedürfen, einschließen.
- 8.13 Die während oder nach der Untersuchung von Qualitätsmängeln getroffenen Entscheidungen sollten den Risikograd, der von dem Qualitätsmangel ausgeht, sowie die Schwere jeder Nicht-Übereinstimmung gegenüber des Zulassungs-/ Produktspezifikationsdossier oder GMP widerspiegeln. Solche Entscheidungen sollten zeitgerecht erfolgen, um sicher zu stellen, dass die Patienten- oder Tiersicherheit aufrecht erhalten bleibt in einer Weise, die in Einklang mit dem Risikoniveau steht, das von solchen Ereignissen ausgeht.
- 8.14 Weil umfassende Informationen über die Art und das Ausmaß des Qualitätsmangels nicht immer in einem frühen Stadium der Untersuchung verfügbar sein können, sollte der Entscheidungsprozess dennoch gewährleisten, dass angemessene Risikomindernde Maßnahmen zu einem angemessenen Zeitpunkt während der Untersuchung getroffen werden. Alle Entscheidungen und Maßnahmen, die im Ergebnis von Qualitätsmängeln ergriffen wurden, sollten dokumentiert werden.
- 8.15 Qualitätsmängel sollten vom Hersteller zeitnah dem Zulassungsinhaber / Sponsor und allen betroffenen zuständigen Behörden gemeldet werden, wenn der Qualitätsmangel einen Produktrückruf oder eine ungewöhnliche Vertriebsbeschränkung zur Folge haben könnte.

## **Ursachenanalyse und korrigierende und präventive Maßnahmen**

- 8.16 Ein angemessener Grad der Ursachenanalyse sollte während der Untersuchung von Qualitätsmängeln angewandt werden. In Fällen, in denen die tatsächliche(n) Ursache(n) des

Qualitätsmangels nicht festgestellt werden kann / können, sollte überlegt werden, die wahrscheinlichste(n) Ursache(n) zu identifizieren und diese anzugehen.

- 8.17 Wenn menschliches Versagen vermutet oder identifiziert wird als Ursache des Qualitätsmangels, sollte dies formal begründet werden und Vorsicht geboten sein, dass Prozess-, Verfahrens- oder systembasierte Fehler, sofern vorhanden, nicht übersehen werden.
- 8.18 Angemessene CAPAs sollten identifiziert und als Reaktion auf den Qualitätsmangel eingesetzt werden. Die Wirksamkeit solcher Aktionen sollte überwacht und bewertet werden.
- 8.19 Die Berichte über Qualitätsmängel sollten überprüft und Trendanalysen regelmäßig durchgeführt werden für jeden Hinweis spezifischer oder wiederkehrender Probleme, die Aufmerksamkeit erfordern.

## **Produktrückruf und anderer potentiell Risikomindernde Maßnahmen**

- 8.20 Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und, wenn nötig, aktualisierte Vorschriften zur Verfügung stehen, um Rückrufmaßnahmen oder andere Risikomindernde Maßnahmen durchzuführen.
- 8.21 Nachdem ein Produkt auf den Markt gebracht wurde, sollte jede Suche aus dem Verteilungsnetz als Folge eines Qualitätsmangels als Rückruf gesehen und als solcher durchgeführt werden. (Dies gilt nicht für die Suche (oder Rücksendung) von Proben des Produkts aus dem Verteilungsnetz, um die Untersuchung zu einem Qualitätsmangelfall oder -bericht zu erleichtern).
- 8.22 Rückrufaktionen sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können. In bestimmten Fällen kann die Einleitung von Rückrufaktionen zum Schutz der Öffentlichkeit oder der Tiergesundheit nötig sein vor Ergründung der Ursache(n) und des vollen Ausmaßes des Qualitätsmangels.
- 8.23 Die Chargen-/ Produktvertriebsprotokolle sollten den für Rückrufe verantwortlichen Personen ohne weiteres zur Verfügung stehen und ausreichende Informationen über Großhändler und direkt belieferte Kunden (einschließlich Adressen, Telefon- und / oder Faxnummern während und außerhalb der Arbeitszeit sowie der gelieferten Chargen und Mengen) enthalten, auch für exportierte Produkte und Ärztemuster.

- 8.24 Im Falle von Prüfmustern sollten alle Prüfzentren identifiziert und die Zielländer angegeben werden. Im Falle eines Prüfpräparates, für das eine Zulassung erteilt wurde, sollte der Hersteller des Prüfpräparates in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über den Qualitätsmangel informieren, der in Zusammenhang mit dem zugelassenen Arzneimittel stehen könnte. Der Sponsor sollte ein Verfahren durchführen zur zügigen Entblindung verblindeter Produkte, wenn dies erforderlich ist für einen sofortigen Rückruf. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass das Verfahren die Identität des verblindeten Produkts nur soweit wie nötig offenlegt.
- 8.25 Nach Rücksprache mit der betroffenen zuständigen Behörde sollte unter Berücksichtigung des potentiellen Risikos für die Öffentliche Gesundheit oder die Tiergesundheit und jeder Auswirkung, die die geplante Rückrufaktion haben kann, überlegt werden, wie weit in das Vertriebsnetz eine Rückrufaktion ausgedehnt werden sollte. Die zuständige Behörde sollte auch in Situationen informiert werden, in denen keine Rückrufaktion geplant ist für eine fehlerhafte Charge, weil die Charge abgelaufen ist (wie etwa bei Produkten mit kurzer Haltbarkeit).
- 8.26 Alle betroffenen zuständigen Behörden sollten im Voraus informiert werden, wenn beabsichtigt ist, Produkte zurückzurufen. In sehr schweren Fällen (z.B. mit dem Potential einer ernsthaften Beeinträchtigung der Patienten- oder Tiergesundheit) können schnelle Risikomindernde Maßnahmen (wie ein Produktrückruf) im Vorgriff auf die Mitteilung an die zuständigen Behörden vorgenommen werden. Wo immer möglich sollte versucht werden, diese im Voraus mit den zuständigen Behörden zu vereinbaren.
- 8.27 Es sollte auch überlegt werden, ob die vorgesehene Rückrufaktion unterschiedliche Märkte in unterschiedlicher Weise beeinträchtigen kann, und falls dies der Fall ist, sollten geeignete Markt spezifische Risikomindernde Maßnahmen entwickelt und mit den betroffenen zuständigen Behörden diskutiert werden. Unter Berücksichtigung der therapeutischen Anwendung sollte das Risiko einer Verknappung des Arzneimittels, für das keine zugelassene Alternative vorhanden ist, bedacht werden vor der Entscheidung über Risikomindernde Maßnahmen, wie eines Rückrufs. Jede Entscheidung, die Risikomindernde Maßnahme nicht auszuführen, die normalerweise erforderlich wäre, sollte im Voraus mit der zuständigen Behörde vereinbart werden.
- 8.28 Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, solange eine Entscheidung über ihr Schicksal aussteht. Es sollte eine

formale Anordnung aller zurückgerufenen Chargen gemacht und dokumentiert werden. Die Begründung für jede Entscheidung, zurückgerufene Chargen umzuarbeiten sollte dokumentiert und mit der zuständigen Behörde diskutiert werden. Der Haltbarkeitsbereich für alle umgearbeiteten Chargen, die vorgesehen sind, auf den Markt gebracht zu werden, sollte auch berücksichtigt werden.

- 8.29 Der Fortschritt der Rückrufaktion sollte bis zum Ende und eines Abschlussberichts, einschließlich einer Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Menge des betroffenen Produkts / der betroffenen Charge, aufgezeichnet werden.
- 8.30 Die Wirksamkeit der vorgehaltenen Rückrufvorkehrungen sollte regelmäßig bewertet werden, um sicher zu stellen, dass sie robust und bereit für den Einsatz sind. Solche Bewertungen sollten sich auf beide Situationen, innerhalb und außerhalb der Dienststunden, erstrecken, und es sollte überlegt werden, während der Bewertungsdurchführung Schein-Rückrufaktionen durchzuführen. Diese Bewertung sollte dokumentiert und gerechtfertigt werden.
- 8.31 Zusätzlich zu den Rückrufen können andere potentiell Risikomindernde Maßnahmen in betracht gezogen werden, um Risiken durch Qualitätsmängel zu bewältigen. Solche Aktionen können die Ausgabe von Vorsichts-Kommunikationen mit Fachkräften des Gesundheitswesens sein in Bezug auf die Verwendung einer Charge die potentiell fehlerhaft ist. Das sollte in einer Einzelfallbeurteilung Betracht gezogen und mit den zuständigen Behörden diskutiert werden.