II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN DER EUROPÄISCHEN UNION

EUROPÄISCHE KOMMISSION

Leitlinien

vom 5. November 2013

für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2013/C 343/01)

EINLEITUNG

Diese Leitlinien beruhen auf Artikel 84 und Artikel 85b Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG ([1]).

1994 veröffentlichte die Kommission EU-Leitlinien für die gute Vertriebspraxis ([2]). Im März 2013 wurden überarbeitete Leitlinien veröffentlicht ([3]), mit denen den jüngsten Fortschritten bei den Verfahren für die geeignete Lagerung und den Vertrieb von Arzneimitteln in der Europäischen Union sowie den mit der Richtlinie 2011/62/EU ([4]) eingeführten neuen Anforderungen Rechnung getragen werden sollte.

Mit der vorliegenden Fassung werden sachliche Fehler berichtigt, die in den Unterkapiteln 5.5 und 6.3 der überarbeiteten Leitlinien festgestellt wurden. Außerdem enthält sie ausführlichere Erläuterungen zur Grundlage der Überarbeitung und ein Datum für den Anwendungsbeginn.

Sie ersetzt die im März 2013 veröffentlichen Leitlinien für die gute Vertriebspraxis.

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."

Jede Person, die als Großhändler tätig ist, muss über eine Großhandelsgenehmigung verfügen. Gemäß Artikel 80 Buchstabe g der Richtlinie 2001/83/EG müssen Großhändler die Leitlinien guter Vertriebspraxis einhalten.

Eine Herstellungserlaubnis beinhaltet auch die Genehmigung zum Vertrieb der von der Erlaubnis erfassten Arzneimittel. Hersteller, die ihre eigenen Produkte vertreiben, müssen sich daher ebenfalls an die gute Vertriebspraxis halten.

Für die Definition des Großhandelsvertriebs spielt es keine Rolle, ob der Händler in einem bestimmten Zollgebiet, z. B. einer Freizone oder einem Freilager, niedergelassen oder tätig ist. Alle Verpflichtungen, die sich aus der Großhandelstätigkeit (z. B. Ausfuhr, Lagerung oder Lieferung) ergeben, gelten auch für

([1]) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

([2]) Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. C 63 vom 1.3.1994, S. 4.

([3]) Leitlinien vom 7. März 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln, ABl. C 68 vom 8.3.2013, S. 1.

([4]) Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette, ABl. L 174 vom 1.7.2011, S. 74.

diese Händler. Relevante Abschnitte dieser Leitlinien sollten auch von anderen am Vertrieb von Arzneimitteln beteiligten Wirtschaftsakteuren eingehalten werden.

Auch andere Wirtschaftsakteure, wie Vermittler (Broker), können bei den Vertriebswegen für Arzneimittel eine Rolle spielen. Gemäß Artikel 85b der Richtlinie 2001/83/EG müssen Personen, die Arzneimittel vermitteln, auch bestimmte der für Großhändler geltenden Vorschriften sowie die speziellen Vorschriften für die Vermittlung einhalten.

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 ([1]). 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**

Das System zur Gewährleistung der Qualität sollte die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie Tätigkeiten umfassen, mit denen sichergestellt werden kann, dass Qualität und Unversehrtheit des gelieferten Produkts beibehalten werden und es während Transport und Lagerung in der legalen Lieferkette verbleibt.

Das Qualitätssicherungssystem sollte vollständig dokumentiert und seine Wirksamkeit überwacht werden. Alle Tätigkeiten im Zusammenhang mit dem Qualitätssicherungssystem sollten definiert und dokumentiert werden. Auch sollte ein Qualitäts-Handbuch oder eine ähnliche Dokumentation erstellt werden.

Die Geschäftsführung sollte eine verantwortliche Person benennen, die über eine klar definierte Weisungsbefugnis und Zuständigkeit für die Implementierung und Wahrung des Qualitätssicherungssystems verfügt.

Die Geschäftsführung des Händlers sollte dafür sorgen, dass für alle Teilbereiche des Qualitätssicherungssystems ausreichend kompetentes Personal sowie geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, Ausrüstung und Einrichtungen zur Verfügung stehen.

Bei der Entwicklung bzw. Änderung des Qualitätssicherungssystems sollten Umfang, Struktur und Komplexität der Tätigkeiten des Händlers berücksichtigt werden.

Es sollte ein Änderungskontrollsystem geben. Dieses System sollte auch Grundsätze des Qualitätsrisikomanagements berücksichtigen und verhältnismäßig sowie wirksam sein.

Mit dem Qualitätssicherungssystem sollte gewährleistet werden, dass

i) Arzneimittel in Übereinstimmung mit den Anforderungen der guten Vertriebspraxis beschafft, gelagert, geliefert und exportiert werden;

ii) die Verantwortlichkeiten der Geschäftsführung klar definiert sind;

iii) Produkte innerhalb einer zufriedenstellenden Frist an die richtigen Empfänger geliefert werden;

iv) Aufzeichnungen zeitnah erstellt werden;

v) Abweichungen von den festgelegten Verfahren dokumentiert und untersucht werden;

vi) geeignete Korrektur- bzw. Vorbeugemaßnahmen (Corrective and Preventive Measures — „CAPA“) zur Korrektur bzw. Verhinderung von Abweichungen gemäß den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements ergriffen werden.

1.3 **Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten**

Das Qualitätssicherungssystem sollte sich auch auf die Kontrolle und Überprüfung jeglicher ausgelagerten Tätigkeit im Zusammenhang mit der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln erstrecken. Die entsprechenden Verfahren sollten das Qualitätsrisikomanagement umfassen und Folgendes beinhalten:

i) Bewertung der Eignung und Kompetenz des Auftragnehmers für die Durchführung der Tätigkeit sowie erforderlichenfalls Überprüfung seiner Berechtigung;

ii) Festlegung der Verantwortlichkeiten und der Kommunikationsprozesse für die qualitätsbezogenen Tätigkeiten der beteiligten Parteien;

iii) Überwachung und Überprüfung der Leistung des Auftragnehmers und regelmäßige Bestimmung und Implementierung jeglicher erforderlichen Verbesserungen.

1.4 **Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung**

Die Geschäftsführung sollte über formelle Prozesse für eine regelmäßige Überprüfung des Qualitätssicherungssystems verfügen. Überprüft werden sollte dabei Folgendes:

i) Messung des Erreichens der Ziele des Qualitätssicherungssystems;

ii) Bewertung von Leistungsindikatoren, die zur Überwachung der Wirksamkeit der im Qualitätssicherungssystem vorgesehenen Verfahren verwendet werden können, beispielsweise Beschwerden, Abweichungen, CAPA und Prozessänderungen, Feedback über ausgelagerte Tätigkeiten, Selbstbewertungsprozesse, einschließlich Risikobewertungen und Audits sowie externe Bewertungen wie Inspektionen, Untersuchungsergebnisse und Kundenaudits;

iii) neu auftretende Regelungs-, Anleitungs- oder Qualitätsprobleme, die Auswirkungen auf das Qualitätsmanagementsystem haben können;

iv) Innovationen, mit denen das Qualitätssicherungssystem verbessert werden könnte;

v) Änderungen des Unternehmensumfeldes oder der Unternehmensziele.

([1]) Artikel 80 Buchstabe h der Richtlinie 2001/83/EG.

Die Ergebnisse jeder Überprüfung des Qualitätssicherungssystems durch das Management sollten zeitnah dokumentiert und wirksam intern kommuniziert werden.

1.5 **Qualitätsrisikomanagement**

Unter Qualitätsrisikomanagement versteht man einen systematischen Prozess zur Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung von Risiken in Bezug auf die Qualität von Arzneimitteln. Dieser Prozess kann sowohl proaktiv als auch retrospektiv durchgeführt werden.

Mithilfe des Qualitätsrisikomanagements sollte sichergestellt werden, dass die Bewertung der Risiken für die Qualität auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrung mit den entsprechenden Prozessen beruht und letztlich den Schutz der Patienten fördert. Der diesbezügliche Aufwand und der Umfang der Formalitäten und Dokumentation des Prozesses sollten dem Risikoniveau entsprechen. Beispiele für Prozesse und Anwendungen des Qualitätsrisikomanagements sind in der Leitlinie Q9 der Internationalen Harmonisierungskonferenz („ICH“) zu finden.

KAPITEL 2 — PERSONAL

2.1 **Grundsatz**

Der ordnungsgemäße Vertrieb von Arzneimitteln hängt immer von Menschen ab. Daher ist es wichtig, dass ausreichend fachkundiges Personal zur Verfügung steht, um die Tätigkeiten, für die der Großhändler verantwortlich ist, tatsächlich auszuführen. Die Mitarbeiter sollten sich über die einzelnen Zuständigkeiten — die auch aufgezeichnet werden sollten — im Klaren sein.

2.2 **Verantwortliche Person**

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

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

In der schriftlichen Arbeitsplatzbeschreibung 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.

Der Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person umfasst Folgendes:

i) Sicherstellung der Implementierung und Aufrechterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems;

ii) Konzentration auf die Durchführung genehmigter Tätigkeiten, sowie auf Genauigkeit und Qualität der Aufzeichnungen;

iii) Sicherstellung, dass regelmäßig ein- und weiterführende Schulungsprogramme durchgeführt werden;

iv) Koordinierung und unmittelbare Durchführung jeglicher Arzneimittel-Rückrufaktion;

v) Sicherstellung, dass einschlägige Kundenbeschwerden angemessen bearbeitet werden;

vi) Sicherstellung, dass Zulieferer und Kunden zugelassen sind;

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]).

2.3 **Sonstiges Personal**

Auf allen Ebenen des Großhandelsvertriebs von Arzneimitteln sollte eine angemessene Zahl kompetenter Mitarbeiter zur Verfügung stehen. Die erforderliche Mitarbeiterzahl hängt vom Umfang der Tätigkeiten und dem Tätigkeitsbereich ab.

Die Organisationsstruktur des Großhändlers sollte in einem Organigramm aufgezeichnet sein. Rolle, Zuständigkeiten und Beziehungen aller Mitarbeiter zueinander sollten dabei klar angegeben werden.

Rolle und Verantwortlichkeiten der Mitarbeiter in Schlüsselpositionen sollten — ebenso wie die entsprechenden Vertretungsregeln — in schriftlichen Arbeitsplatzbeschreibungen festgehalten werden.

2.4 **Schulung**

Alle Mitarbeiter, die an den Großhandelstätigkeiten beteiligt sind, sollten hinsichtlich der Anforderungen der guten Vertriebspraxis geschult sein. Sie sollten vor Aufnahme ihrer Tätigkeit über die erforderliche Kompetenz und Erfahrung verfügen.

([1]) Artikel 79 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG.

([2]) Artikel 83 der Richtlinie 2001/83/EG.

Jeder Mitarbeiter sollte vor Übernahme seiner Rolle speziell für diese geschult und danach ständig weitergebildet werden; dies sollte auf der Grundlage schriftlich niedergelegter Verfahren und eines schriftlich festgelegten Schulungsprogramms geschehen. Auch die verantwortliche Person sollte ihre Kompetenzen im Bereich der guten Vertriebspraxis durch regelmäßige Fortbildung immer auf dem neuesten Stand halten.

In den Schulungen sollte auch auf Aspekte der Produktidentifizierung eingegangen werden sowie darauf, wie verhindert werden kann, dass gefälschte Arzneimittel in die Lieferkette gelangen.

Personen, die mit Produkten zu tun haben, für die strengere Handhabungsbedingungen gelten, sollten speziell dafür geschult werden. Zu diesen Produkten gehören z. B. gefährliche Produkte, radioaktives Material, Produkte mit besonders hohem Missbrauchsrisiko (einschließlich Betäubungsmittel und psychotrope Substanzen) und temperaturempfindliche Produkte.

Über alle Schulungen sollten Aufzeichnungen geführt werden, und ihre Wirksamkeit sollte regelmäßig überprüft und dokumentiert werden.

2.5 **Hygiene**

Es sollten den Tätigkeiten angepasste Verfahren für die Personalhygiene eingeführt und eingehalten werden. Diese Verfahren sollten Gesundheit, Hygiene und Kleidung betreffen.

KAPITEL 3 — BETRIEBSRÄUME UND AUSRÜSTUNG

3.1 **Grundsatz**

Großhändler müssen über geeignete und ausreichende Betriebsräume, Anlagen und Ausrüstungen verfügen [1], um eine ordnungsgemäße Lagerung und einen ordnungsgemäßen Vertrieb der Arzneimittel zu gewährleisten. Die Betriebsräume sollten insbesondere sauber, trocken und angemessen temperiert sein.

3.2 **Betriebsräume**

Die Betriebsräume sollten so konzipiert bzw. eingerichtet werden, dass die erforderlichen Lagerbedingungen eingehalten werden. Sie sollten ausreichend sicher und baulich einwandfrei sein sowie über ausreichende Kapazität für die sichere Lagerung und Handhabung der Arzneimittel verfügen. Die Lagerbereiche sollten ausreichend beleuchtet sein, damit alle Tätigkeiten fehlerfrei und sicher durchgeführt werden können.

Unterstehen die Betriebsräume nicht unmittelbar dem Großhändler, sollte ein entsprechender Vertrag bestehen. Die von dem Vertrag umfassten Betriebsräume sollten von einer separaten Großhandelserlaubnis abgedeckt sein.

Arzneimittel sollten in gesonderten, deutlich gekennzeichneten Bereichen gelagert werden, zu denen nur befugtes Personal Zugang hat. Jedes System, das eine physische Trennung ersetzt, wie beispielsweise ein computergestütztes System zur Trennung, sollte eine vergleichbare Sicherheit bieten und validiert sein.

Produkte, über deren weitere Verwendung entschieden werden soll, oder Produkte, die aus dem verkaufsfähigen Bestand entfernt wurden, sollten gesondert gelagert werden, und zwar ebenfalls entweder physisch abgesondert oder mit einem vergleichbaren elektronischen System abgegrenzt. Dies betrifft beispielsweise Produkte, bei denen der Verdacht auf Fälschung besteht, sowie zurückgegebene Produkte. Arzneimittel aus Drittländern, die nicht für den Unionsmarkt bestimmt sind, sollten ebenfalls physisch gesondert gelagert werden. Alle gefälschten Arzneimittel, abgelaufenen, zurückgerufenen und zurückgewiesenen Produkte, die sich in der Lieferkette finden, sollten unverzüglich physisch abgesondert und in einem speziell dafür eingerichteten Bereich abseits von den übrigen Arzneimitteln gelagert werden. In diesen Bereichen sollten geeignete Sicherheitsmaßnahmen Anwendung finden, damit solche Artikel vom verkaufsfähigen Bestand getrennt bleiben. Diese Bereiche sollten deutlich markiert sein.

Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei der Lagerung von Produkten zuteilwerden, die gemäß nationalem Recht speziellen Handhabungsvorschriften unterliegen. Für solche Produkte (z. B. Betäubungsmittel und psychotrope Substanzen) sind möglicherweise besondere Lagerungsvoraussetzungen (und spezielle Genehmigungen) erforderlich.

Radioaktives Material und andere gefährliche Produkte sowie leicht brennbare oder explosive Produkte (z. B. medizinische Gase, Brennstoffe, brennbare Flüssigkeiten oder Feststoffe) sollten ebenfalls in einem oder mehreren speziell dafür vorgesehenen Bereichen gelagert werden, die den lokalen Rechtsvorschriften und geeigneten Sicherheitsmaßnahmen unterliegen.

Warenannahme- und Versandstelle sollten so gestaltet sein, dass die Produkte vor Wettereinflüssen geschützt sind. Annahme- und Versandstelle und Lagerbereich sollten angemessen voneinander abgegrenzt sein. Es sollten Verfahren zur Kontrolle der ein- und ausgehenden Waren vorhanden sein. Die Bereiche, in denen eingehende Waren nach der Annahme überprüft werden, sollten gekennzeichnet und angemessen ausgestattet sein.

Der Zugang Unbefugter zu den von der Genehmigung erfassten Betriebsräumen sollte verhindert werden. Zu den üblichen Vorbeugemaßnahmen in diesem Bereich gehören eine personell überwachte Einbruchmeldeanlage und eine angemessene Zugangskontrolle. Besucher sollten begleitet werden.

Betriebs- und Lagerräume sollten sauber und frei von Müll und Staub sein. Es sollten Reinigungsprogramme, -anweisungen und -berichte existieren. Es sollten geeignete Reinigungsutensilien und Reinigungsmittel gewählt werden, damit sich daraus keine Kontamination ergeben kann.

Die Betriebsräume sollten so gestaltet und eingerichtet sein, dass keine Insekten, Nagetiere und anderen Tiere eindringen können. Es sollte ein vorbeugendes Schädlingsbekämpfungsprogramm geben.

[1] Artikel 79 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG.

Die Ruhe-, Wasch- und Erfrischungsräume für das Personal sollten von den Lagerbereichen angemessen abgetrennt sein. Lebensmittel, Getränke, Tabakwaren oder Arzneimittel zum persönlichen Gebrauch des Personals sollten in den Lagerbereichen untersagt sein.

3.2.1 *Temperatur- und Umgebungskontrolle*

Es sollten geeignete Ausrüstungen und Verfahren für die Kontrolle der Umgebung, in der Arzneimittel gelagert werden, eingesetzt werden. Zu beachtende Umgebungsfaktoren sind dabei z. B. Temperatur, Licht, Feuchtigkeit und Sauberkeit der Betriebsräume.

Vor Inbetriebnahme der Räumlichkeiten sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen im Lagerbereich durchgeführt werden. Die Temperaturüberwachungsanlage sollten gemäß den Ergebnissen der Temperaturverteilungsstudie so eingerichtet werden, dass Überwachungsgeräte vor allem in den Bereichen mit den größten Temperaturschwankungen aufgestellt werden. Die Temperaturverteilungsstudie sollte auf der Basis einer entsprechenden Risikobewertung wiederholt werden, bzw. immer dann, wenn erhebliche Veränderungen an den Räumlichkeiten oder der Temperaturüberwachungsanlage vorgenommen werden. In kleineren Betriebsräumen, die nur wenige Quadratmeter groß sind und in denen Raumtemperatur herrscht, sollte eine Bewertung des potenziellen Risikos (z. B. durch Heizkörper) durchgeführt werden, und es sollten entsprechende Temperaturüberwachungsgeräte aufgestellt werden.

3.3 **Ausrüstung**

Alle Ausrüstungsgegenstände, die einen Einfluss auf die Lagerung und den Vertrieb der Arzneimittel haben, sollten nach einem ihrem Zweck entsprechenden Standard konzipiert, platziert und gewartet werden. Für Ausrüstungsgegenstände, die für die Funktionsfähigkeit des Betriebs unbedingt erforderlich sind, sollte ein Wartungsplan aufgestellt werden.

Geräte, die zur Überwachung und Kontrolle der Lagerumgebung der Arzneimittel benutzt werden, sollten regelmäßig — auf der Grundlage einer Risiko- und Zuverlässigkeitsbewertung — kalibriert werden.

Die Kalibrierung der Geräte sollte auf einer nationalen oder internationalen Messnorm beruhen. Es sollten geeignete Alarmsysteme bestehen, die Abweichungen von den prädefinierten Lagerbedingungen melden. Die Alarmstufen sollte angemessen festgelegt und die Ausrüstung regelmäßig auf ordnungsgemäße Funktionsweise überprüft werden.

Die Reparatur, Wartung und Kalibrierung von Geräten sollten so durchgeführt werden, dass die Unversehrtheit der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Über die Reparatur, Wartung und Kalibrierung der wichtigsten Gerätschaften sollten angemessene Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden. Zu diesen wichtigsten Gerätschaften zählen beispielsweise die Kühlräume, die personell überwachte Einbruchmeldeanlage, die Zugangskontrollsysteme, Kühlschränke, Thermo-Hygrometer und andere Temperatur- und Feuchtigkeitsaufzeichnungssysteme, Klimaanlagen und alle Gerätschaften im Zusammenhang mit der weiterführenden Lieferkette.

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.

3.3.2 *Qualifizierung und Validierung*

Großhändler sollten bestimmen, welche Schlüsselqualifizierungen für die Ausrüstung und/oder Schlüsselverfahrensvalidierungen für die korrekte Einrichtung und den korrekten Betrieb erforderlich sind. Art und Umfang solcher Qualifizierungs- und/oder Validierungstätigkeiten (wie Lagerung, „pick-and-pack"-Verfahren) sollten auf der Grundlage eines dokumentierten Risikobewertungsansatzes festgelegt werden.

Ausrüstungen und Verfahren sollten vor der Benutzung bzw. Anwendung sowie nach jeder wesentlichen Änderung oder Wartung qualifiziert bzw. validiert werden.

Es sollten Validierungs- und Qualifizierungsberichte erstellt werden, in denen die Ergebnisse zusammengefasst und etwaige Abweichungen kommentiert werden. Abweichungen von den etablierten Verfahren sollten dokumentiert und Maßnahmen zu ihrer Korrektur und zur Vermeidung eines erneuten Auftretens (Korrektur- und Präventivmaßnahmen) ergriffen werden. Erforderlichenfalls sollten die CAPA-Grundsätze angewendet

werden. Nachweise der zufriedenstellenden Validierung und Abnahme eines Verfahrens oder eines Ausrüstungsgegenstandes sollten von hierfür qualifizierten Mitarbeitern erstellt und genehmigt werden.

KAPITEL 4 — DOKUMENTATION

4.1 **Grundsatz**

Gute Dokumentation ist ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätssicherungssystems. Eine schriftliche Dokumentation vermeidet Irrtümer, die sich in die mündliche Kommunikation einschleichen können, und ermöglicht es, die relevanten Arbeitsgänge beim Vertrieb von Arzneimitteln nachzuvollziehen.

4.2 **Allgemein**

Die Dokumentation umfasst alle schriftlich niedergelegten Verfahren, Anweisungen, Verträge, Berichte und Daten auf Papier oder in elektronischer Form. Die Dokumentation sollte leicht zugänglich/abrufbar sein.

Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten von Angestellten, Beschwerdeführern oder anderen natürlichen Personen gilt die Richtlinie 95/46/EG [1] zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr.

Der Tätigkeitsbereich des Großhändlers sollte umfassend dokumentiert sein und zwar in einer für das Personal verständlichen Sprache. Die Dokumentation sollte klar und eindeutig formuliert sowie fehlerfrei sein.

Verfahren sollten von der verantwortlichen Person genehmigt, abgezeichnet und datiert sein. Die Dokumentation sollte von den entsprechend befugten Personen je nach Bedarf genehmigt, abgezeichnet und datiert sein. Sie sollte nicht handschriftlich verfasst sein, jedoch sollte, wo erforderlich, Platz für entsprechende handschriftliche Einträge gelassen werden.

Jede Änderung der Dokumentation sollte abgezeichnet und datiert sein; die Originalfassung sollte trotz der Änderung weiterhin erkennbar bleiben. Erforderlichenfalls sollte der Grund der Änderung festgehalten werden.

Unterlagen sollten über den in den nationalen Rechtsvorschriften vorgesehenen Zeitraum, mindestens jedoch fünf Jahre lang, aufbewahrt werden. Personenbezogene Daten sollten gelöscht oder anonymisiert werden, sobald ihre Speicherung für die Zwecke der Großhandelstätigkeiten nicht mehr erforderlich ist.

Jeder Angestellte sollte direkten Zugang zu allen für seine Aufgaben erforderlichen Unterlagen haben.

Es sollte darauf geachtet werden, dass nur gültige und genehmigte Verfahren angewendet werden. Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig sein; Titel, Art und Zweck sollten klar angegeben sein. Sie sollten regelmäßig überprüft und stets auf dem neuesten Stand gehalten werden. Bei den Verfahren sollte eine Versionskontrolle angewendet werden. Nach Überarbeitung eines Dokuments sollte ein System sicherstellen, dass nicht aus Versehen nicht mehr gültige Versionen verwendet werden. Nicht mehr gültige oder überholte Verfahren sollten von den Arbeitsplätzen entfernt und archiviert werden.

Alle Transaktionen mit Arzneimitteln — Eingang, Lieferung oder Vermittlung — sind entweder in der Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen und Lieferscheinen, in computergestützter oder in einer anderen Form aufzuzeichnen.

Die Aufzeichnungen müssen mindestens folgende Angaben enthalten: Datum, Name des Arzneimittels, eingegangene, gelieferte oder vermittelte Menge, Name und Anschrift des Lieferanten, Kunden, Vermittlers bzw. des Empfängers sowie mindestens die Chargennummer des Arzneimittels, das die Sicherheitsmerkmale trägt [2].

Die Aufzeichnungen sollten zeitgleich mit der Durchführung der Tätigkeiten erfolgen.

KAPITEL 5 — BETRIEB

5.1 **Grundsatz**

Bei allen vom Großhändler ausgeführten Tätigkeiten sollte gewährleistet werden, dass die Identität des Arzneimittels nicht verloren geht und dass der Großhandelsvertrieb der Arzneimittel gemäß den Angaben auf der äußeren Umhüllung erfolgt. Der Großhändler sollte sich aller verfügbaren Mittel bedienen, um das Risiko des Eindringens gefälschter Arzneimittel in die legale Lieferkette zu minimieren.

Alle von einem Großhändler in der EU vertriebenen Arzneimittel müssen über eine von der EU oder einem Mitgliedstaat erteilte Zulassung verfügen [3].

Jeder Großhändler, der nicht der Zulassungsinhaber ist und der ein Arzneimittel aus einem anderen Mitgliedstaat einführt, muss dem Zulassungsinhaber und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in den das Arzneimittel eingeführt werden soll, seine Absicht zur Einfuhr des Arzneimittels mitteilen [4]. Alle im Folgenden aufgeführten Schlüsselvorgänge sollten im Qualitätssicherungssystem anhand geeigneter Aufzeichnungen genau beschrieben sein.

5.2 **Qualifizierung der Zulieferer**

Großhändler dürfen sich ihre Bestände an Arzneimitteln nur bei Personen beschaffen, die selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die über eine Herstellungserlaubnis für das betreffende Produkt verfügen [5].

Großhändler, die Arzneimittel aus Drittländern einführen, die zum Inverkehrbringen auf dem EU-Markt bestimmt sind, müssen über eine Herstellungserlaubnis verfügen [6].

[1] ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

[2] Artikel 80 Buchstabe e und Artikel 82 der Richtlinie 2001/83/EG.
[3] Artikel 76 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG.
[4] Artikel 76 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.
[5] Artikel 80 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG.
[6] Artikel 40 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Stammen die Arzneimittel von einem anderen Großhändler, muss der die Produkte empfangende Großhändler überprüfen, ob der Zulieferer die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis einhält und über eine Genehmigung/Erlaubnis verfügt; dies kann beispielsweise durch Konsultation der EU-Datenbank geschehen. Bei Beschaffung des Arzneimittels durch Vermittlung muss der Großhändler überprüfen, ob der Arzneimittelvermittler registriert ist und den Anforderungen von Kapitel 10 genügt ([1]).

Eine geeignete Qualifizierung und Zulassung der Zulieferer sollte vor jeglicher Beschaffung von Arzneimitteln erfolgen. Dies sollte mittels eines Verfahrens kontrolliert werden; die Ergebnisse sollten aufgezeichnet und regelmäßig überprüft werden.

Bevor ein Großhändler ein neues Vertragsverhältnis mit einem neuen Zulieferer eingeht, sollte er eine Due-Diligence-Prüfung durchführen, um Eignung, Kompetenz und Zuverlässigkeit der anderen Partei zu bewerten. Berücksichtigt werden sollte dabei

i) Ansehen oder Zuverlässigkeit des Zulieferers,

ii) Angebot von Arzneimitteln, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Fälschung höher ist,

iii) Angebote über große Mengen an Arzneimitteln, die im Allgemeinen nur in begrenzter Menge zur Verfügung stehen und

iv) unübliche Preise.

5.3 **Qualifizierung der Kunden**

Großhändler müssen sicherstellen, dass sie Arzneimittel nur an Personen liefern, die entweder selbst Inhaber einer Großhandelsgenehmigung sind oder die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.

Im Rahmen der Überprüfung und regelmäßigen Neuüberprüfung können folgende Maßnahmen ergriffen werden: Ersuchen um Kopien der Genehmigungen gemäß nationalem Recht, über die der Kunde verfügt, Überprüfung des Status auf der Website einer Behörde, Ersuchen um Nachweise der Qualifikationen oder Befugnisse nach nationalem Recht.

Großhändler sollte ihre Transaktionen überwachen und jeder Unregelmäßigkeit in den üblichen Verkaufsmustern für Betäubungsmittel, psychotrope Substanzen oder andere Gefahrstoffe nachgehen. Ungewöhnliche Verkaufsmuster, die auf eine Abzweigung von Arzneimitteln oder einen Arzneimittelmissbrauch hindeuten können, sollten untersucht und erforderlichenfalls den zuständigen Behörden gemeldet werden. Großhändler sollten alle erforderlichen Maßnahmen zur Erfüllung der ihnen auferlegten gemeinwirtschaftlichen Verpflichtungen ergreifen.

([1]) Artikel 80 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.

5.4 **Entgegennahme von Arzneimitteln**

Beim Wareneingang soll kontrolliert werden, ob die eingehende Sendung korrekt ist, die Arzneimittel von zugelassenen Zulieferern stammen und dass sie während des Transports nicht sichtbar beschädigt wurden.

Arzneimittel, die eine spezielle Lagerung oder besondere Sicherheitsmaßnahmen erfordern, sollten prioritär behandelt und nach Abschluss der angemessenen Kontrollen sofort in geeignete Lagerräume gebracht werden.

Chargen von Arzneimitteln, die für EU- oder EWR-Länder bestimmt sind, sollten nicht in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, bevor nicht gemäß schriftlich niedergelegten Verfahren sichergestellt ist, dass sie zum Verkauf zugelassen sind. Bei Chargen aus einem anderen Mitgliedstaat sollte vor ihrer Aufnahme in den verkaufsfähigen Bestand der in Artikel 51 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG genannte Kontrollbericht oder ein anderer, auf einem gleichwertigen System beruhender Nachweis der Marktzulassung von angemessen ausgebildetem Personal sorgfältig geprüft werden.

5.5 **Lagerung**

Arzneimittel und erforderlichenfalls Gesundheitsprodukte sollten getrennt von anderen Produkten gelagert werden, welche diese möglicherweise verändern könnten, und sollten vor den negativen Auswirkungen von Licht, Temperatur, Feuchtigkeit und anderen externen Faktoren geschützt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte Produkten gewidmet werden, die besonderer Lagerungsbedingungen bedürfen.

Angelieferte Arzneimittelbehälter sollten, falls erforderlich, vor der Lagerung gereinigt werden.

Das Lagerverfahren muss gewährleisten, dass geeignete Lagerbedingungen eingehalten werden und die Bestände angemessen gesichert werden können.

Die Lagerbestände sollten nach dem Prinzip „first expired — first out“ (FEFO — die Waren, deren Verfalldatum zuerst überschritten wird, verlassen das Lager zuerst) verwaltet werden. Ausnahmen sollten dokumentiert werden.

Arzneimittel sollten so gehandhabt und gelagert werden, dass ein Austreten, Zu-Bruch-Gehen, eine Kontaminierung oder Verwechselung weitestgehend vermieden werden. Arzneimittel sollten nicht direkt auf dem Boden gelagert werden, es sei denn, die Verpackung ist für eine solche Lagerung gedacht (beispielsweise bestimmte Flaschen für medizinische Gase).

Arzneimittel, deren Verfalldatum/Haltbarkeit überschritten ist, sollten sofort entweder physisch oder mittels gleichwertiger elektronischer Trennung aus dem verkaufsfähigen Bestand entfernt werden.

Es sollten regelmäßige Inventuren durchgeführt werden, wobei jeweils die nationalen rechtlichen Anforderungen zu berücksichtigen sind. Unregelmäßigkeiten im Bestand sollten untersucht und dokumentiert werden.

5.6 **Vernichtung veralteter Ware**

Arzneimittel, die vernichtet werden sollen, sollten angemessen gekennzeichnet, gesondert gelagert und gemäß einem schriftlich niedergelegten Verfahren gehandhabt werden.

Die Vernichtung von Arzneimitteln sollte im Einklang mit den nationalen Anforderungen an Handhabung, Transport und Entsorgung solcher Produkte geschehen.

Über alle vernichteten Arzneimittel sollten für einen bestimmten Zeitraum Aufzeichnungen aufbewahrt werden.

5.7 **Warenkommissionierung**

Es sollte Kontrollen geben, mit denen gewährleistet werden kann, dass das richtige Produkt entnommen wird. Jedes entnommene Produkt sollte noch über eine angemessen lange Haltbarkeit verfügen.

5.8 **Lieferung**

Allen Lieferungen muss ein Dokument (z. B. der Lieferschein) beiliegen, auf dem Datum, Name und pharmazeutische Form des Arzneimittels, Chargennummer des Arzneimittels zumindest bei den Arzneimitteln, die die Sicherheitsmerkmale tragen, gelieferte Menge, Name und Anschrift des Lieferanten, Name und Lieferanschrift des Empfängers (hier tatsächliche Anschrift der Lagerräumlichkeiten, falls es sich dabei nicht um die gleiche Anschrift handelt) sowie eventuell erforderliche Transport- und Lagerbedingungen angegeben sind [1]. Aufzeichnungen sollten so geführt werden, dass der tatsächliche Lagerort eines Produkts jederzeit erkennbar ist.

5.9 **Ausfuhr in Drittländer**

Die Ausfuhr von Arzneimitteln in Drittländer fällt unter den Begriff des Großhandelsvertriebs [2]. Eine Person, die Arzneimittel exportiert, muss über eine Großhandelsgenehmigung oder eine Herstellungserlaubnis verfügen. Dies gilt auch, wenn der exportierende Großhändler seine Tätigkeiten von einer Freizone aus durchführt.

Die Vorschriften für den Großhandel sind auf die Ausfuhr von Arzneimitteln vollumfänglich anwendbar. Arzneimittel, die zur Ausfuhr bestimmt sind, benötigen jedoch keine Zulassung der EU oder eines Mitgliedstaats [3]. Die Großhändler müssen die notwendigen Vorkehrungen treffen, damit diese Arzneimittel nicht auf den Unionsmarkt geraten. Liefern Großhändler Arzneimittel an Personen in Drittländern, haben sie dafür zu sorgen, dass eine solche Lieferung nur an Personen erfolgt, die ermächtigt oder befugt sind, Arzneimittel zum Großhandel oder zur Abgabe an die Öffentlichkeit gemäß den anwendbaren Rechts- und Verwaltungsvorschriften des betreffenden Drittlandes zu erhalten.

KAPITEL 6 — BESCHWERDEN, RÜCKGABEN, VERDACHT AUF GEFÄLSCHTE ARZNEIMITTEL, ARZNEIMITTELRÜCKRUFE

6.1 **Grundsatz**

Alle Beschwerden, Rückgaben, Verdachtsfälle gefälschter Arzneimittel und Rückrufe sind zu dokumentieren und gemäß schriftlich niedergelegten Verfahren zu bearbeiten. Die entsprechenden Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden zugänglich gemacht werden. Bevor zurückgegebene Arzneimittel wieder zum Verkauf freigegeben werden, sollte eine Bewertung der Produkte erfolgen. Um Arzneimittelfälschungen wirksam bekämpfen zu können, müssen alle Teilnehmer der Lieferkette einem einheitlichen Ansatz folgen.

6.2 **Beschwerden**

Beschwerden sollten in allen ursprünglich angegebenen Einzelheiten aufgezeichnet werden. Dabei sollte nach Beschwerden über die Qualität des Arzneimittels und Beschwerden über den Vertrieb unterschieden werden. Von einer Beschwerde über die Qualität eines Arzneimittels und einen möglichen Produktmangel sollten der Hersteller und/oder der Zulassungsinhaber umgehend in Kenntnis gesetzt werden. Jeder Beschwerde über den Vertrieb sollte gründlich nachgegangen werden, um die Ursache des Beschwerdegrundes festzustellen.

Für die Bearbeitung von Beschwerden sollte eine Person benannt werden, der auch genügend Personal zur Unterstützung zur Verfügung gestellt werden sollte.

Wenn nötig, sollten nach Untersuchung und Bewertung der Beschwerde geeignete Folgemaßnahmen ergriffen werden (einschließlich CAPA), zu denen erforderlichenfalls auch eine Meldung an die nationalen Behörden gehören kann.

6.3 **Zurückgegebene Arzneimittel**

Zurückgegebene Arzneimittel sind gemäß einem schriftlich niedergelegten, risikobasierten Prozess zu handhaben, bei dem das betroffene Produkt, eventuell erforderliche besondere Lagerbedingungen und die seit der ursprünglichen Versendung verstrichene Zeit berücksichtigt werden. Rückgaben sollten gemäß nationalem Recht und im Einklang mit den zwischen den Parteien bestehenden Vertragsbestimmungen erfolgen.

Arzneimittel, die die Betriebsräume des Händlers verlassen haben, sollten nur dann wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

i) Die Arzneimittel befinden sich noch in ihrer ungeöffneten und unbeschädigten Sekundärverpackung und sind in gutem Zustand; ihr Verfalldatum ist nicht überschritten und sie sind nicht Gegenstand eines Rückrufs;

ii) Arzneimittel, die von einem Kunden, der nicht über eine Großhandelsgenehmigung verfügt, oder von Apotheken, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, zurückgegeben werden, sollten nur dann erneut in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, sofern sie innerhalb einer akzeptablen Frist (z. B. zehn Tage) zurückgegeben werden;

iii) der Kunde hat nachgewiesen, dass die Arzneimittel gemäß den für sie geltenden besonderen Lagerbedingungen transportiert, gelagert und gehandhabt wurden;

iv) sie wurden von einer ausreichend geschulten, sachkundigen und entsprechend befugten Person untersucht und bewertet;

[1] Artikel 82 der Richtlinie 2001/83/EG.
[2] Artikel 1 Absatz 17 der Richtlinie 2001/83/EG.
[3] Artikel 85a der Richtlinie 2001/83/EG.

v) der Händler hat angemessene Nachweise (Kopien der Lieferscheine oder Verweise auf Rechnungsnummern usw.) über die tatsächliche Auslieferung des Produkts an den entsprechenden Kunden; die Chargennummern der Produkte, die die Sicherheitsmerkmale tragen, sind bekannt, und es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass das Produkt gefälscht wurde.

Arzneimittel, die eine Lagerung bei besonderen (beispielsweise niedrigen) Temperaturen erfordern, dürfen darüber hinaus nur dann in den verkaufsfähigen Bestand zurückgeführt werden, wenn dokumentierte Nachweise vorliegen, dass das Produkt während des gesamten Zeitraum unter den genehmigten Langerbedingungen gelagert wurde. Gab es irgendwelche Abweichungen, ist eine Risikobewertung durchzuführen, mit der die Unversehrtheit des Produkts nachgewiesen werden kann. Nachweise sollten vorliegen über:

i) Lieferung an den Kunden;

ii) Untersuchung des Produkts;

iii) Öffnen der Transportverpackung;

iv) Zurücklegen des Produkts in die Verpackung;

v) Abholung und Rückgabe an den Händler;

vi) Rückführung in die Kühleinrichtung des Händlers.

Produkte, die wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen wurden, sollten nach dem System „first expired — first out“ (FEFO) gehandhabt werden.

Gestohlene Arzneimittel, die wieder aufgefunden werden, können nicht wieder in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen und an Kunden verkauft werden.

6.4 **Gefälschte Arzneimittel**

Großhändler müssen die zuständige Behörde und den Zulassungsinhaber sofort über jedes Produkt unterrichten, das sie als gefälscht erkennen oder von dem sie vermuten, dass es gefälscht ist [1]. Ein entsprechendes Verfahren sollte vorhanden sein. Solche Fälle sollten in allen Einzelheiten aufgezeichnet und untersucht werden.

Alle gefälschten Arzneimittel, die sich in der Lieferkette finden, sollten unverzüglich physisch abgesondert und in einem speziell dafür eingerichteten Bereich, abseits von den übrigen Arzneimitteln, gelagert werden. Alle einschlägigen Maßnahmen, die in Bezug auf solche Produkte ergriffen werden, sollten dokumentiert und die Aufzeichnungen aufbewahrt werden.

6.5 **Arzneimittelrückrufe**

Die Wirksamkeit der Vorkehrungen für Produktrückrufaktionen sollte regelmäßig bewertet werden (mindestens einmal pro Jahr).

Rückrufaktionen sollten jederzeit und zügig eingeleitet werden können.

Der Händler muss die Anweisungen einer Rückrufnachricht befolgen, die, falls erforderlich, von den zuständigen Behörden genehmigt werden sollte.

Jede Rückrufaktion sollte zeitgleich mit der Durchführung dokumentiert werden. Die entsprechenden Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden leicht zugänglich gemacht werden.

Die Aufzeichnungen über den Vertrieb sollten den für den Rückruf zuständigen Personen leicht zugänglich sein und ausreichende Angaben zu den Händlern und direkt belieferten Kunden enthalten (Anschriften, Telefon- und/oder Faxnummern während und außerhalb der Geschäftszeiten, Chargennummern mindestens der Produkte, die die rechtlich vorgeschriebenen Sicherheitsmerkmale tragen, gelieferte Mengen) sowie Angaben über exportierte Produkte und Arzneimittelproben.

Der Fortschritt der Rückrufaktion sollte für die Zwecke eines Abschlussberichts aufgezeichnet werden.

KAPITEL 7 — AUSGELAGERTE TÄTIGKEITEN/TÄTIGKEITEN IM AUFTRAG

7.1 **Grundsatz**

Alle Tätigkeiten, die in den Erfassungsbereich des Leitfadens über die gute Vertriebspraxis fallen und ausgelagert werden, sollten genau definiert, abgestimmt und kontrolliert werden, damit Missverständnisse, die die Unversehrtheit des Produkts beeinträchtigen könnten, vermieden werden. Zwischen dem Auftraggeber und dem Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag geschlossen werden, in dem die Pflichten jeder Partei klar festgelegt sind.

7.2 **Auftraggeber**

Der Auftraggeber ist für die ausgelagerte Tätigkeit verantwortlich.

Der Auftraggeber ist dafür verantwortlich, die Fähigkeit des Auftragnehmers zur erfolgreichen Durchführung der Arbeiten zu bewerten und mittels Vertragsgestaltung und Audits sicherzustellen, dass die Grundsätze und Leitlinien der guten Vertriebspraxis eingehalten werden. Vor Aufnahme der ausgelagerten Tätigkeiten sowie bei jeder Änderung der ausgelagerten Tätigkeiten sollte ein Audit des Auftragnehmers durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Audits sollte auf Risikobasis je nach Art der ausgelagerten Tätigkeiten festgelegt werden. Audits sollten jederzeit gestattet sein.

Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer alle Informationen zu Verfügung stellen, die zur Durchführung der ausgelagerten Tätigkeiten gemäß den spezifischen Produktanforderungen und anderen einschlägigen Anforderungen erforderlich sind.

7.3 **Auftragnehmer**

Der Auftragnehmer sollte über angemessene Betriebsräume, Ausrüstung, Fachkenntnis und Erfahrung sowie über fachkundiges Personal zur Durchführung der in Auftrag gegebenen Tätigkeiten verfügen.

Der Auftragnehmer sollte die ihm im Rahmen des Vertrags übertragenen Aufgaben nur dann an eine dritte Partei weitervergeben, wenn der Auftraggeber diese Vereinbarung zuvor bewertet und gutgeheißen hat und die Drittpartei entweder vom Auftraggeber oder vom Auftragnehmer auditiert worden ist. Die

[1] Artikel 80 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG.

zwischen dem Auftragnehmer und einer dritten Partei getroffenen Abmachungen sollten gewährleisten, dass die Informationen über den Großhandelsvertrieb ebenso zu Verfügung gestellt werden wie in dem ursprünglichen Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer vorgesehen.

Der Auftragnehmer sollte keinerlei Tätigkeiten ausführen, die die Qualität der im Namen des Auftraggebers gehandhabten Produkte beeinträchtigen könnten.

Der Auftragnehmer hat dem Auftraggeber gemäß den Anforderungen des Vertrags jede Information weiterzuleiten, die einen Einfluss auf die Qualität des Produkts haben könnte.

KAPITEL 8 — SELBSTINSPEKTIONEN

8.1 **Grundsatz**

Zur Überwachung der Umsetzung und Einhaltung der Grundsätze der guten Vertriebspraxis und um erforderliche Korrekturmaßnahmen vorschlagen zu können, sollten regelmäßig Selbstinspektionen durchgeführt werden.

8.2 **Selbstinspektionen**

Es sollte ein Selbstinspektionsprogramm durchgeführt werden, in dessen Rahmen alle Aspekte der guten Vertriebspraxis und die Einhaltung der Rechtsvorschriften, Leitlinien und Verfahren innerhalb eines bestimmten Zeitraums überprüft werden. Selbstinspektionen können in mehrere einzelne Selbstinspektionen geringeren Umfangs unterteilt werden.

Selbstinspektionen sollten von hierfür benannten, kompetenten Unternehmensmitarbeitern genau und unvoreingenommen durchgeführt werden. Von externen Experten durchgeführte Audits können ebenfalls nützlich sein; sie können jedoch die Selbstinspektion nicht ersetzen.

Es sollten Aufzeichnungen über alle Selbstinspektionen geführt werden. Die Berichte sollten alle im Rahmen der Inspektion gemachten Beobachtungen enthalten. Der Geschäftsführung und anderen zuständigen Personen sollte eine Kopie des Berichts weitergeleitet werden. Werden Unregelmäßigkeiten und/oder Mängel festgestellt, sollten die Gründe hierfür untersucht werden; die ergriffenen Korrektur- oder Präventivmaßnahmen (CAPA) sollten dokumentiert und weiterverfolgt werden.

KAPITEL 9 — TRANSPORT

9.1 **Grundsatz**

Der liefernde Großhändler ist für den Schutz der Arzneimittel vor Bruch, Beeinträchtigung und Diebstahl verantwortlich und muss sicherstellen, dass die Temperaturbedingungen sich während des 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 Planung des Transports sollte ein risikobasierter Ansatz zugrunde liegen.

9.2 **Transport**

Die erforderlichen Lagerbedingungen für Arzneimittel sollten während des Transportweges innerhalb der vom Hersteller oder auf der äußeren Umhüllung angegebenen Grenzen gehalten werden.

Kommt es während des Transports zu Abweichungen, wie einer Temperaturabweichung, oder zu einer Beschädigung des Produkts, sollten der Händler und der Empfänger der betroffenen Arzneimittel davon unterrichtet werden. Außerdem sollte es ein Verfahren für die Untersuchung und die Handhabung von Abweichungen von der Referenztemperatur geben.

Es liegt in der Verantwortung des Großhändlers sicherzustellen, dass die für den Vertrieb, die Lagerung oder die Handhabung von Arzneimitteln verwendeten Fahrzeuge und Ausrüstungen für die betreffende Verwendung geeignet und so ausgerüstet sind, dass die Produkte keinen Bedingungen ausgesetzt werden, durch die ihre Qualität beeinträchtigt oder ihre Verpackung beschädigt werden könnte.

Für Betrieb und Wartung aller Fahrzeuge und Geräte, die im Vertriebsprozess verwendet werden, sollte es schriftlich niedergelegte Verfahren geben, die auch die Reinigung und Sicherheitsvorkehrungen erfassen.

Um festzustellen, wo Temperaturkontrollen erforderlich sind, sollte eine Risikobewertung der Transportwege durchgeführt werden. Ausrüstungen zur Temperaturüberwachung beim Transport in Fahrzeugen und/oder Behältern sollten regelmäßig — mindestens einmal pro Jahr — gewartet und kalibriert werden

Für Arzneimittel sollten, soweit möglich, diesem Zweck vorbehaltene Fahrzeuge und Ausrüstungen verwendet werden. Werden Fahrzeuge und Ausrüstungen benutzt, die nicht diesem Zweck vorbehalten sind, sollten Verfahren bestehen, mit denen gewährleistet werden kann, dass die Qualität der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Es sollte an die auf dem Lieferschein angegebene Adresse und zu Händen oder an die Betriebsräume des Empfängers geliefert werden. Arzneimittel sollten nicht in anderen Betriebsräumen abgegeben werden.

Für dringende Lieferungen außerhalb der üblichen Bürozeiten sollten Personen benannt sein und schriftlich niedergelegte Verfahren bestehen.

Übernimmt eine dritte Partei den Transport, sollte der mit dieser abgeschlossene Vertrag die Anforderungen des Kapitels 7 beinhalten. Transportdienstleister sollten vom Großhändler auf die für die Sendung geltenden Transportbedingungen hingewiesen werden. Umfasst der Transportweg das Abladen, Umladen oder die Zwischenlagerung an einem Verkehrsumschlagplatz, sollte der Überwachung der Temperatur, der Sauberkeit und der Sicherheit jedes Zwischenlagers besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um die Dauer von Zwischenlagerungen bis zur nächsten Transportetappe zu minimieren.

9.3 **Behälter, Verpackung und Etikettierung**

Arzneimittel sollten in Behältern transportiert werden, die keine negativen Auswirkungen auf die Qualität der Produkte haben und einen angemessenen Schutz vor äußeren Einflüssen und Kontamination bieten.

Die Wahl der Behälter und der Verpackung sollte je nach Lagerungs- und Transportanforderungen der Arzneimittel erfolgen, d. h. danach, wie viel Platz für die Arzneimittelmenge benötigt wird, welche äußeren Temperaturen zu erwarten sind, wie lange der Transport höchstens dauert (einschließlich Zwischenlagerung beim Zoll), sowie nach dem Qualifikationsstatus der Verpackung und dem Validierungsstatus der Versandbehälter.

Behälter sollten mit Etiketten versehen sein, die ausreichende Informationen über die Handhabungs- und Lagerbedingungen sowie Vorsichtsmaßnahmen enthalten, damit sichergestellt ist, dass die Produkte jederzeit korrekt gehandhabt werden und gesichert sind. Anhand der Behälter sollten sich ihr Inhalt und ihre Herkunft bestimmen lassen.

9.4 **Produkte, für die besondere Bedingungen gelten**

Bei Arzneimittellieferungen, die Produkte enthalten, die besonderen Bedingungen unterliegen, wie Betäubungsmittel oder psychotrope Substanzen, sollte der Großhändler für eine sichere und geschützte Lieferkette gemäß den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaates sorgen. Für die Lieferung solcher Produkte sollte es zusätzliche Kontrollsysteme geben. Für den Fall eines Diebstahls sollte es ein spezifisches Protokoll geben.

Arzneimittel, die hochaktives oder radioaktives Material enthalten, sollten in sicheren, geschützten und hierfür bestimmten Behältern und Fahrzeugen transportiert werden. Die einschlägigen Sicherheitsmaßnahmen sollten den internationalen Abkommen und den nationalen Rechtsvorschriften entsprechen.

Für temperaturempfindliche Produkte sollten qualifizierte Ausrüstungen (z. B. Thermalverpackungen, temperierte Behälter oder Fahrzeuge mit Temperaturkontrolle) verwendet werden, damit auf dem Weg vom Hersteller zum Großhändler und zum Kunden ordnungsgemäße Transportbedingungen gewährleistet sind.

Werden Fahrzeuge mit Temperaturkontrolle verwendet, sollten die Ausrüstungen zur Überwachung der Temperatur während des Transports in regelmäßigen Abständen gewartet und kalibriert werden. Es sollte eine Temperaturverteilungsstudie unter repräsentativen Bedingungen durchgeführt werden, bei der auch die jahreszeitlich bedingten Schwankungen berücksichtigt werden.

Auf Verlangen eines Kunden sollten ihm Angaben vorgelegt werden, aus denen hervorgeht, dass die Lagerbedingungen in Bezug auf die Temperatur für die Produkte eingehalten wurden.

Werden Kühlakkus in Isolierbehältern verwendet, müssen sie so platziert werden, dass die Arzneimittel nicht in direkten Kontakt mit den Kühlakkus kommen. Das Personal muss in den Verfahren für die Montage von Isolierbehältern (unterschiedlich je nach Jahreszeit) und der Wiederverwendung von Kühlakkus geschult sein.

Es sollte ein System zur Kontrolle der Wiederverwendung der Kühlakkus geben, mit dem ausgeschlossen werden kann, dass versehentlich unzureichend gekühlte Akkus verwendet werden. Es sollte eine angemessene physische Trennung von tiefgekühlten und gekühlten Kühlelementen bestehen.

Für den Lieferungsprozess empfindlicher Produkte und die Kontrolle jahreszeitlich bedingter Temperaturschwankungen sollte es ein schriftlich niedergelegtes Verfahren geben.

KAPITEL 10 — BESONDERE VORSCHRIFTEN FÜR VERMITTLER [1]

10.1 **Grundsatz**

Ein „Vermittler“ ist eine Person, die Tätigkeiten durchführt, die im Zusammenhang mit dem An- oder Verkauf von Arzneimitteln stehen, mit Ausnahme des Großhandelsvertriebs, die nicht mit physischem Umgang verbunden sind und die darin bestehen, unabhängig und im Namen einer anderen juristischen oder natürlichen Person zu verhandeln [2].

Vermittler unterliegen einer Registrierungspflicht. Sie müssen über eine ständige Anschrift verfügen und ihre Kontaktangaben in dem Mitgliedstaat, in dem sie registriert sind, vorlegen [3]. Sie müssen der zuständigen Behörde Änderungen dieser Angaben unverzüglich melden.

Definitionsgemäß beschaffen, liefern oder lagern Vermittler keine Arzneimittel. Daher gelten die Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG an Betriebsräume, Einrichtungen und Ausrüstung für sie nicht. Alle anderen für Großhändler geltenden Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG gelten jedoch auch für Vermittler.

10.2 **Das Qualitätssicherungssystem**

Das Qualitätssicherungssystem eines Vermittlers sollte schriftlich niedergelegt, genehmigt und stets aktuell sein. Darin sollten die Verantwortlichkeiten, Prozesse und das Risikomanagement im Zusammenhang mit ihrer Tätigkeit festgelegt sein.

Das Qualitätssicherungssystem sollte auch einen Notfallplan umfassen, der die wirksame Durchführung jeder Aktion zur Rücknahme eines Arzneimittels vom Markt gewährleistet, die vom Hersteller oder von den zuständigen Behörden angeordnet wird bzw. in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder dem Zulassungsinhaber für das betreffende Arzneimittel erfolgt [4]. Der Vermittler muss die zuständige Behörde sofort unterrichten, wenn er den Verdacht hat, dass Arzneimittel, die in der Lieferkette angeboten werden, gefälscht sind [5].

10.3 **Personal**

Jeder Mitarbeiter, der an den Vermittlungstätigkeiten beteiligt ist, sollte in Bezug auf das geltende EU- und nationale Recht und die Probleme mit gefälschten Arzneimitteln geschult sein.

10.4 **Dokumentation**

Es gelten die allgemeinen Aufzeichnungsvorschriften des Kapitels 4.

---

[1] Artikel 85b Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.
[2] Artikel 1 Absatz 17a der Richtlinie 2001/83/EG.
[3] Artikel 85b der Richtlinie 2001/83/EG.
[4] Artikel 80 Buchstabe d der Richtlinie 2001/83/EG.
[5] Artikel 85b Absatz 1 Unterabsatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Außerdem sollte es zumindest die folgenden Verfahren und Anweisungen sowie die dazugehörigen Aufzeichnungen über deren Ausführung geben:

i) Verfahren für die Bearbeitung von Beschwerden;

ii) Verfahren für die Unterrichtung der zuständigen Behörden und Zulassungsinhaber über Arzneimittel, bei denen der Verdacht einer Fälschung besteht;

iii) Verfahren für Produktrückrufe;

iv) Verfahren, mit denen sichergestellt wird, dass die vermittelten Arzneimittel über eine Zulassung verfügen;

v) Verfahren, mit denen überprüft werden kann, ob die zuliefernden Großhändler über eine Großhandelsgenehmigung und die zuliefernden Hersteller oder Importeure über eine Herstellungserlaubnis verfügen und die Kunden in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln befugt sind;

vi) der Vermittler muss für alle Vermittlungs-Transaktionen mit Arzneimitteln Aufzeichnungen in Form von Einkaufs-/Verkaufsrechnungen, in computergestützter Form oder in irgendeiner sonstigen Form aufbewahren, aus denen mindestens folgende Angaben hervorgehen: Datum, Name des Arzneimittels, vermittelte Menge, Name und Anschrift des Zulieferers und des Kunden, sowie mindestens die Chargennummer der Produkte, die die Sicherheitsmerkmale tragen.

Aufzeichnungen sollten den zuständigen Behörden während des in den nationalen Rechtsvorschriften vorgesehenen Zeitraums, mindestens jedoch fünf Jahre lang, zu Prüfungszwecken zur Verfügung gehalten werden.

KAPITEL 11 — SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Diese Leitlinien ersetzen die am 1. März 1994 veröffentlichten Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln [1] und die Leitlinien vom 7. März 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln [2].

Diese Leitlinien werden ab dem Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* angewendet.

[1] ABl. C 63 vom 1.3.1994, S. 4.
[2] ABl. C 68 vom 8.3.2013, S. 1.

ANHANG

Glossar

Begriffe	Begriffsbestimmung
Gute Vertriebspraxis	Die gute Vertriebspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, mit dessen Hilfe gewährleistet wird, dass die Qualität von Arzneimitteln während sämtlicher Etappen der Lieferkette — vom Herstellungsort bis zur Apotheke oder zu der zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigten oder befugten Person — erhalten bleibt.
Ausfuhrverfahren	Ausfuhrverfahren erlauben es Gemeinschaftsgütern, das Zollgebiet der Union zu verlassen. Für die Zwecke der Leitlinien wird die Lieferung von Arzneimitteln aus einem EU-Mitgliedstaat an einen Vertragsstaat des Europäischen Wirtschaftsraums nicht als Ausfuhr betrachtet.
Gefälschtes Arzneimittel ([1])	Jedes Arzneimittel, bei dem Folgendes gefälscht wurde: a) seine Identität, einschließlich seiner Verpackung und Kennzeichnung, seines Namens oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf jegliche Inhaltsstoffe, einschließlich der Arzneiträgerstoffe und des Gehalts dieser Inhaltsstoffe; b) seine Herkunft, einschließlich Hersteller, Herstellungsland, Herkunftsland und Zulassungsinhaber; oder c) seine Herkunft, einschließlich der Aufzeichnungen und Dokumente in Zusammenhang mit den genutzten Vertriebswegen.
Freizonen und Freilager ([2])	Freizonen und Freilager sind Teile des Zollgebiets der Gemeinschaft oder in diesem Zollgebiet gelegene Räumlichkeiten, die vom übrigen Zollgebiet getrennt sind und in denen a) Gemeinschaftswaren für die Erhebung der Einfuhrabgaben und Anwendung der handelspolitischen Maßnahmen bei der Einfuhr als nicht im Zollgebiet der Gemeinschaft befindlich angesehen werden, sofern sie nicht in den zollrechtlich freien Verkehr oder ein anderes Zollverfahren übergeführt oder unter anderen als den im Zollrecht vorgesehenen Voraussetzungen verwendet oder verbraucht werden; b) für bestimmte Gemeinschaftswaren aufgrund des Verbringens in die Freizone oder das Freilager die Maßnahmen anwendbar werden, die grundsätzlich an die Ausfuhr der betreffenden Waren anknüpfen, sofern dies in einer besonderen Gemeinschaftsregelung vorgesehen ist.
Lagerung	Lagerung von Arzneimitteln.
Transport	Das Verbringen von Arzneimitteln von einem Ort an einen anderen, ohne dass sie unterwegs für ungerechtfertigte Zeiträume zwischengelagert werden.
Beschaffung	Das Erlangen und Beziehen, der Erwerb oder Kauf von Arzneimitteln von Herstellern, Importeuren oder anderen Großhändlern.
Qualifizierung	Nachweis, dass Ausrüstungsgegenstände korrekt funktionieren und mit ihnen tatsächlich die erwarteten Ergebnisse erreicht werden können. Der Begriff der „Validierung“ wird mitunter so weit ausgelegt, dass er auch das Qualifizierungskonzept umfasst. (Definiert in EudraLex, Band 4, im Glossar zu den Leitlinien für die gute Herstellungspraxis)

Begriffe	Begriffsbestimmung
Lieferung	Alle Tätigkeiten der Bereitstellung, des Verkaufs oder der Schenkung von Arzneimitteln an Großhändler, Apotheker oder Personen, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind.
Qualitätsrisikomanagement	Ein systematisches Verfahren für die Bewertung, Kontrolle und Überprüfung von Risiken in Bezug auf die Qualität des Arzneimittels über den gesamten Lebenszyklus des Produkts hinweg.
Qualitätssicherungssystem	Die Summe aller Teile eines Systems zur Umsetzung der Qualitätspolitik eines Unternehmens und Gewährleistung des Erreichens der Qualitätsziele. (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln, Q9)
Validierung	Nachweis, dass jedes Verfahren, jeder Prozess, jeder Ausrüstungsgegenstand, jedes Material, jede Tätigkeit oder jedes System tatsächlich zum Erreichen der erwarteten Ziele führt. (Vgl. auch „Qualifizierung“) (Definiert in EudraLex, Band 4, im Glossar zu den Leitlinien für die gute Herstellungspraxis)

([1]) Artikel 1 Absatz 33 der Richtlinie 2001/83/EG.
([2]) Artikel 166 bis 181 der Verordnung (EWG) Nr. 2913/92 des Rates vom 12. Oktober 1992 zur Festlegung des Zollkodex der Gemeinschaften (ABl. L 302 vom 19.10.1992, S. 1).