

Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung vom 18. April 2007 (BAnz. S. 4826)

Anhang 19
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis¹

Referenzproben und Rückstellmuster

¹ Datum des Inkrafttretens: 1. Juni 2006

| | |
|---|---------------|
| ANHANG 19 | - 1 - |
| 1. ANWENDUNGSBEREICH | - 3 - |
| 2. GRUNDSATZ | - 4 - |
| 3. DAUER DER AUFBEWAHRUNG | - 6 - |
| 4. GRÖÖE DER REFERENZPROBEN UND DER RÜCKSTELLMUSTER | - 7 - |
| 5. LAGERUNGSBEDINGUNGEN | - 8 - |
| 6. SCHRIFTLICHE ÜBEREINKÜNFTE | - 9 - |
| 7. REFERENZPROBEN - ALLGEMEINES | - 10 - |
| 8. RÜCKSTELLMUSTER - ALLGEMEINES | - 11 - |
| 9. REFERENZPROBEN UND RÜCKSTELLMUSTER FÜR PARALLELIMPORTIERTE / PARALLELVERTRIEBENE PRODUKTE | - 12 - |
| 10. REFERENZPROBE UND RÜCKSTELLMUSTER IM FALLE DER GESCHÄFTSSCHLIEBUNG EINES HERSTELLERS | - 13 - |

1. Anwendungsbereich

- 1.1** Dieser Anhang zum Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis von Arzneimitteln („der Leitfaden“) enthält Leitlinien über die Entnahme und Aufbewahrung von Referenzproben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial oder Fertigprodukten und von Rückstellmustern von Fertigprodukten.
- 1.2** Spezifische Anforderungen an Klinische Prüfpräparate werden im Anhang 13 zum Leitfaden aufgeführt.
- 1.3** Dieser Anhang beinhaltet auch Leitlinien für die Entnahme von Rückstellmustern für parallelimportierte/ -vertriebene Arzneimittel.

2. Grundsatz

- 2.1 Proben** werden zu zwei verschiedenen Zwecken aufbewahrt; erstens um eine Probe für die analytische Prüfung und zweitens um eine Probe des vollständig gefertigten Produkts zur Verfügung zu stellen. Proben können deshalb in zwei Kategorien fallen:

Referenzprobe: Eine Probe einer Ausgangsstoff-, Verpackungsmaterial- oder Fertigproduktcharge, die zum Zwecke der Analyse aufbewahrt wird, sollte die Notwendigkeit hierfür während der Haltbarkeitsdauer der betreffenden Charge eintreten. Wenn es deren Stabilität zulässt, sollten Referenzproben von kritischen Zwischenprodukten (z. B. solchen, die analytische Prüfung und Freigabe erfordern) oder von Zwischenprodukten, die außerhalb der Kontrolle des Herstellers transportiert werden, aufbewahrt werden.

Rückstellmuster: Eine Probe einer vollständig verpackten Einheit aus einer Fertigproduktcharge. Sie wird für Identifizierungszwecke gelagert, z. B. der Präsentation, Verpackung, Etikettierung, Packungsbeilage, Chargennummer, Verfalldatum, sollte die Notwendigkeit hierfür während der Haltbarkeitsdauer der betroffenen Charge eintreten. Es kann außergewöhnliche Umstände geben, in denen diese Anforderung ohne die Rückstellung eines Duplikatmusters erfüllt werden kann, z. B. wenn kleine Mengen einer Charge für verschiedene Märkte verpackt werden oder bei der Produktion sehr teurer Arzneimittel.

Für Fertigprodukte werden die Referenzproben und das Rückstellmuster in vielen Fällen identisch sein, d. h. als vollständig verpackte Einheiten vorliegen. Unter solchen Umständen können Referenzproben und Rückstellmuster als austauschbar gelten

- 2.2** Für den Hersteller, Importeur oder die Betriebsstätte für die Chargenfreigabe ist es notwendig, wie unter Abschnitt 7 und 8 ausgeführt, Referenzproben und/oder Rückstellmuster von jeder Fertigproduktcharge aufzubewahren. Der Hersteller hat außerdem eine Referenzprobe einer Charge des Ausgangsstoffs (vorbehaltlich gewisser Ausnahmen, siehe unter 3.2) und/oder Zwischenprodukts aufzubewahren. Jede Verpackungsbetriebsstätte sollte Referenzproben von jeder Charge Primärpackmittel und bedrucktem Verpackungsmaterial aufbewahren. Die

2. Grundsatz

Verfügbarkeit von bedruckten Materialien als Teil der Referenzprobe und/oder des Rückstellmusters des Fertigprodukts kann akzeptiert werden.

- 2.3** Die Referenzprobe und/oder das Rückstellmuster dienen als Beleg für die Fertigprodukt- oder Ausgangsstoffcharge und können z. B. im Fall einer Qualitätsbeanstandung der Darreichungsform, bei Fragen / Zweifeln bezüglich der Übereinstimmung mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen, bei Etikettier-/Verpackungsfragen oder einem Pharmakovigilanz-Bericht herangezogen werden.
- 2.4** Aufzeichnungen über die Rückverfolgbarkeit von Proben sollten aufbewahrt werden und für die Überprüfung durch die zuständigen Behörden verfügbar sein.

3. Dauer der Aufbewahrung

- 3.1** Referenzproben und Rückstellmuster jeder Charge eines Fertigprodukts sollten für mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums aufbewahrt werden. Die Referenzproben sollten in ihrer endgültigen Primärverpackung oder in einer Verpackung aus dem gleichen Material wie das Primärbehältnis, in dem das Produkt vermarktet wird, aufbewahrt werden (bezüglich Tierarzneimitteln mit Ausnahme von Immunologika, siehe Anhang 4, Abschnitt 8 und 9).
- 3.2** Sofern die Gesetze des Mitgliedsstaates, in dem die Herstellung erfolgt, keine längere Frist vorschreiben, sollten Proben der Ausgangsstoffe (außer im Herstellungsprozess verwendete Lösungsmittel, Gase oder Wasser) für mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Produkts aufbewahrt werden. Diese Frist kann verkürzt werden, wenn die Haltbarkeitsdauer des Materials, wie in der relevanten Spezifikation angegeben, kürzer ist. Verpackungsmaterial sollte für die Dauer der Haltbarkeit des betreffenden Fertigprodukts aufbewahrt werden.

4. Größe der Referenzproben und der Rückstellmuster

- 4.1** Die Referenzprobe sollte ausreichend groß sein, um bei mindestens zwei Anlässen die Ausführung der vollen analytischen Kontrollen an der Charge in Übereinstimmung mit den Zulassungsunterlagen zu erlauben, die von der/den zuständigen Behörde(n) beurteilt und genehmigt worden sind. Wo es notwendig ist, sollten ungeöffnete Packungen für jede Reihe der auszuführenden analytischen Kontrollen verwendet werden. Jede beabsichtigte Ausnahme von dieser Regel sollte der zuständigen Behörde gegenüber begründet und mit ihr abgestimmt werden.
- 4.2** Nationale Anforderungen bezüglich der Referenzprobengröße und, wenn notwendig, der Rückstellmustergröße, sollten, soweit vorhanden, eingehalten werden.
- 4.3** Referenzproben sollten für die Charge des Ausgangsstoffs, des Zwischenprodukts oder des Fertigprodukts, von der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Ebenso können andere Proben entnommen werden, um den am stärksten belasteten Teil eines Prozesses (z. B. Beginn oder Ende eines Prozesses) zu überwachen. Wenn eine Charge in zwei oder mehreren verschiedenen Verpackungsvorgängen verpackt wird, sollte mindestens ein Rückstellmuster von jedem einzelnen Verpackungsvorgang entnommen werden. Jede beabsichtigte Ausnahme von dieser Regel sollte der zuständigen Behörde gegenüber begründet und mit ihr abgestimmt werden.
- 4.4** Es sollte sichergestellt werden, dass alle notwendigen analytischen Materialien und Ausrüstungen bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums der letzten hergestellten Charge verfügbar oder leicht erhältlich sind, um alle in der Spezifikation aufgeführten Tests durchführen zu können.

5. Lagerungsbedingungen

- 5.1 Die Lagerung von Fertigprodukt- und Wirkstoff-Referenzproben sollte in Übereinstimmung mit der gültigen Version der Leitlinie zur Erklärung über Lagerungsbedingungen für Arzneimittel und Wirkstoffe² erfolgen.
- 5.2 Die Lagerungsbedingungen sollten mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen übereinstimmen (z. B. Kühlschranklagerung, sofern relevant).

² Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances

6. Schriftliche Übereinkünfte

- 6.1** Wenn der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht dieselbe juristische Person ist wie die Betriebsstätte(n), die für die Chargenfreigabe innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) verantwortlich ist (sind), sollte die Verantwortung für die Entnahme und Lagerung von Referenzproben / Rückstellmustern in einer schriftlichen Übereinkunft zwischen den beiden Parteien in Übereinstimmung mit Kapitel 7 des EG-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis festgelegt werden. Das trifft auch dann zu, wenn eine Herstellungs- oder Chargenfreigabeaktivität an einer anderen Stelle ausgeführt wird als der, die die Gesamtverantwortung für die Charge im EWR-Markt hat. Die Vereinbarungen zwischen den verschiedenen Stellen für die Entnahme und Lagerung von Referenzproben und Rückstellmustern sollten in einer schriftlichen Übereinkunft festgelegt werden.
- 6.2** Die sachkundige Person, die eine Charge für den Verkauf zertifiziert, sollte sicherstellen, dass alle relevanten Referenzproben und Rückstellmuster zu jeder angebrachten Zeit zugänglich sind. Falls erforderlich, sollte ein solcher Zugang in einer schriftlichen Übereinkunft festgelegt werden.
- 6.3** Wo mehr als eine Betriebsstätte in die Herstellung eines Fertigproduktes involviert ist, ist das Vorhandensein schriftlicher Übereinkünfte der Schlüssel zur Kontrolle der Entnahme und Lokalisierung von Referenzprobe und Rückstellmustern.

7. Referenzproben - Allgemeines

- 7.1** Referenzproben sind für die Analyse bestimmt und sollten deshalb einem Labor mit validierten Methoden in geeigneter Weise zur Verfügung stehen. Für Ausgangsstoffe, die für im EWR hergestellte Fertigprodukte verwendet werden, ist dies die ursprüngliche Herstellungsstätte des Fertigprodukts. Für Fertigprodukte, die im EWR hergestellt werden, ist dies die ursprüngliche Herstellungsstätte.
- 7.2** Für Fertigprodukte, die in einem Land außerhalb des EWR hergestellt werden:
- 7.2.1** Wenn ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (MRA) in Kraft ist, können die Referenzproben in der Betriebsstätte des Herstellers entnommen und gelagert werden. Dies sollte in einer schriftlichen Übereinkunft (wie in Absatz 6 erwähnt) zwischen dem Importeur/der Betriebsstätte für die Chargenfreigabe und dem außerhalb des EWR angesiedelten Hersteller festgelegt werden.
- 7.2.2** Wenn kein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung in Kraft ist, sollten Referenzproben des Fertigprodukts bei einem autorisierten Hersteller innerhalb des EWR entnommen und gelagert werden. Diese Proben sollten in Übereinstimmung mit der (den) schriftlichen Übereinkunft (Übereinkünften) zwischen allen betroffenen Parteien entnommen werden. Die Proben sollten vorzugsweise an dem Ort gelagert werden, an dem die Prüfung bei der Einfuhr durchgeführt worden ist.
- 7.2.3** Referenzproben von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial sollten in der ursprünglichen Betriebsstätte, in der sie für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wurden, aufbewahrt werden.

8. Rückstellmuster - Allgemeines

- 8.1** Ein Rückstellmuster sollte eine Fertigproduktcharge, so wie sie im EWR vertrieben wird, repräsentieren und muss möglicherweise untersucht werden, um die Übereinstimmung mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder EU-Recht in Bezug auf Merkmale nicht-technischer Art zu bestätigen. Deshalb sollten sich Rückstellmuster in jedem Fall innerhalb des EWR befinden. Sie sollten vorzugsweise in der Betriebsstätte gelagert werden, in der sich die sachkundige Person (QP) befindet, die die Fertigproduktcharge zertifiziert.
- 8.2** In Übereinstimmung mit dem oben genannten Abschnitt 8.1 sollten separate Rückstellmuster innerhalb des EWR aufbewahrt werden, wenn ein MRA in Kraft ist und Referenzproben bei einem Hersteller in einem Land außerhalb des EWR (siehe Abschnitt 7.2.2) zurückgestellt werden.
- 8.3** Rückstellmuster sollten in dem Betrieb eines autorisierten Herstellers gelagert werden, um der zuständigen Behörde schnellen Zugang zu erlauben.
- 8.4** Wenn mehr als eine Herstellungsstätte innerhalb des EWR an Herstellung / Import / Verpackung / Prüfung / Chargenfreigabe eines Produkts entsprechend beteiligt ist, sollte die Verantwortung für Entnahme und Lagerung von Rückstellmustern in einer schriftlichen Übereinkunft / schriftlichen Übereinkünften zwischen den betroffenen Parteien festgelegt werden.

9. Referenzproben und Rückstellmuster für parallelimportierte / parallelvertriebene Produkte

- 9.1** Wenn die Sekundärverpackung nicht geöffnet wird, muss nur das verwendete Verpackungsmaterial zurückgestellt werden, da kein oder nur ein geringes Risiko für Produktvermischungen besteht.
- 9.2** Wenn die Sekundärverpackung geöffnet wird, um z. B. den Umkarton oder die Packungsbeilage zu ersetzen, sollte ein das Produkt enthaltendes Rückstellmuster pro Verpackungsvorgang entnommen werden, da ein Risiko für Produktvermischungen während des Zusammenstellungsprozesses besteht. Es ist wichtig, schnell identifizieren zu können, wer im Falle einer Vermischung verantwortlich ist (der ursprüngliche Hersteller oder der Parallelimport-Zusammensteller), da es das Ausmaß eines sich daraus ergebenden Rückrufs beeinflusst.

10. Referenzprobe und Rückstellmuster im Falle der Geschäftsschließung eines Herstellers

- 10.1** Wenn ein Hersteller schließt und die Herstellungserlaubnis aufgegeben wird, entzogen wird oder erlischt, ist es wahrscheinlich, dass viele Arzneimittelchargen, die von diesem Hersteller hergestellt worden sind und deren Verfalldatum noch nicht abgelaufen ist, auf dem Markt verbleiben. Damit diese Chargen auf dem Markt bleiben können, sollte der Hersteller detaillierte Vorkehrungen für den Transfer der Referenzproben und Rückstellmuster (und der relevanten GMP-Dokumentation) zu einer autorisierten Lagerstätte treffen. Der Hersteller sollte die zuständige Behörde überzeugen, dass die Vorkehrungen für die Lagerung zufrieden stellend sind und dass die Proben erforderlichenfalls jederzeit zugänglich sind und analysiert werden können.
- 10.2** Falls der Hersteller nicht in der Lage ist, die notwendigen Vorkehrungen zu treffen, kann dies an einen anderen Hersteller delegiert werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) ist für eine solche Delegation und die Bereitstellung aller notwendigen Informationen für die zuständige Behörde verantwortlich. Zusätzlich sollte der MAH die zuständige Behörde jedes Mitgliedsstaates, in dem nicht abgelaufene Chargen auf dem Markt sind, in Bezug auf die Angemessenheit der vorgeschlagenen Vorkehrungen für die Lagerung von Referenzproben und Rückstellmustern konsultieren.
- 10.3** Diese Anforderungen treffen auch auf die Schließung eines Herstellers außerhalb des EWR zu. In diesem Falle hat der Importeur die besondere Verantwortung sicherzustellen, dass zufrieden stellende Maßnahmen ergriffen werden und die zuständige(n) Behörde(n) konsultiert wird/werden.