



## Bundesministerium für Gesundheit

### **Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV<sup>1</sup>**

**Vom 15. März 2019**

Gemäß § 2 Nummer 3 der AMWHV macht das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die jeweils aktuelle Fassung des EU-GMP-Leitfadens in deutscher Sprache im Bundesanzeiger bekannt. Der EU-GMP-Leitfaden ist der Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate einschließlich seiner Anhänge, mit dem die Kommission der Europäischen Gemeinschaften die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG<sup>2</sup> und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG<sup>3</sup> veröffentlicht hat. Der Leitfaden (Einleitung, Teil I und Teil II) wurden vom BMG mit Datum vom 27. Oktober 2006 in deutscher Sprache (BAnz. S. 6887) bekannt gemacht.

Hiermit werden folgende Änderungen des vom BMG in die deutsche Sprache übersetzten EU-GMP-Leitfadens gemäß § 2 Nummer 3 AMWHV bekannt gemacht:

Anhang 13: Prüfpräparate

Der Leitfaden und die Anhänge in deutscher Sprache sind auch auf der Internetseite des BMG, [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de), abrufbar.

Bonn, den 15. März 2019  
114 - 41031/001

Bundesministerium für Gesundheit

Im Auftrag  
Dr. Oliver Onusseit

<sup>1</sup> Artikel 1 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 7. Juli 2017 (BGBl. I S. 2842).

<sup>2</sup> 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, Ber. 2003 ABl. L 302 vom 20.11.2003, S. 40; 2014 ABl. L 239 vom 12.8.2014, S. 81), zuletzt geändert durch Artikel 117 ÄndVO (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1).

<sup>3</sup> Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), zuletzt geändert durch Anhang Nr. 1.6 ÄndVO (EG) 596/2009 (ABl. L 188 vom 18.6.2009, S. 14, Ber. 2012 ABl. L 86 vom 24.3.2012, S. 25).



## Anhang 13

zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis

### Prüfpräparate

#### Dokumentenhistorie

**Februar 2008:** Überarbeitung zur Bestärkung des Grundsatzes der Unabhängigkeit von Produktion und Qualitätskontrolle in Fällen von wenigen involvierten Mitarbeitern. Änderungen der Nummern 36 und 37 zur Ergänzung der Bestimmungen zu Referenz- und Rückstellmustern in Anhang 19 im Hinblick auf klinische Prüfpräparate. Ein zusätzlicher Hinweis wurde aufgenommen zur Klärung des Begriffs „Rekonstitution“, wie er in Artikel 9.2 der Richtlinie 2005/28/EG verwendet wird. Der Inhalt des in Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG genannten und nach einer separaten öffentlichen Konsultierung vereinbarten Chargenzertifikats ist als Anhang aufgeführt. Einige wenige redaktionelle Änderungen an Nummern erfolgten ohne Konsultation mit dem Ziel der Aktualisierung von Verweisen sowie der Konsistenz mit der im gesamten GMP-Leitfaden verwendeten Terminologie.

**April 2008 bis Januar 2009:** Öffentliche Konsultation

**31. Januar 2010:** Verabschiedung durch die Europäische Kommission

**31. Juli 2010:** Termin des Inkrafttretens

#### Grundsätze

Prüfpräparate sollen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen und den ausführlichen Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (*The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV*) hergestellt werden. Andere von der Europäischen Kommission veröffentlichte Leitlinien sind, soweit einschlägig und dem Entwicklungsstatus des Produkts angemessen, ebenfalls zu berücksichtigen. Verfahren müssen flexibel sein, um bei zunehmendem Wissen über den Prozess Veränderungen zu ermöglichen, und dem jeweiligen Entwicklungsstatus des Produkts angemessen sein.

Bei klinischen Prüfungen kann für Probanden, die an der Prüfung teilnehmen, im Vergleich mit Patienten, die mit bereits zugelassenen Produkten behandelt werden, ein zusätzliches Risiko bestehen. Die Anwendung der Guten Herstellungspraxis (GMP) bei der Herstellung von Prüfpräparaten soll sicherstellen, dass Probanden nicht gefährdet werden und dass die Ergebnisse der klinischen Studien nicht beeinträchtigt werden durch unzureichende Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit, die sich aus unsachgemäßer Herstellung ergeben.

Weiterhin soll sichergestellt werden, dass verschiedene Chargen desselben Prüfpräparats, die in derselben oder in verschiedenen klinischen Prüfungen eingesetzt werden, einheitlich sind, und dass Veränderungen während der Entwicklung eines Prüfpräparats angemessen dokumentiert und begründet werden.

Die Herstellung von Prüfpräparaten ist komplexer als die bereits in Verkehr gebrachter Präparate, bedingt durch den Mangel an etablierten Routineverfahren, die Vielfalt von Studiendesigns für klinische Prüfungen und die sich daraus ergebenden Verpackungsdesigns, die häufige Notwendigkeit zur Randomisierung und Verblindung sowie durch ein erhöhtes Risiko einer Kreuzkontamination und/oder einer Verwechslung von Produkten.

Weiterhin können unvollständiges Wissen über die Wirkstärke und Toxizität des Prüfpräparats sowie eine unvollständige Prozessvalidierung bestehen, oder es können bereits in Verkehr gebrachte Produkte eingesetzt werden, die umverpackt oder auf irgendeine andere Art verändert wurden.

Aufgrund dieser Herausforderungen muss das Personal umfassendes Verständnis für die Anwendung der Guten Herstellungspraxis (GMP) auf Prüfpräparate besitzen und auf diesem Gebiet gründlich geschult sein. Eine Zusammenarbeit mit Sponsoren ist erforderlich, die die Letztverantwortung für alle Aspekte der klinischen Prüfung einschließlich der Qualität der Prüfpräparate übernehmen. Die erhöhte Komplexität der Herstellungsvorgänge erfordert ein hocheffektives Qualitätssystem.

Dieser Anhang enthält außerdem Leitlinien für Bestellung, Versand und Rücknahme von Prüfpräparaten, die eine Schnittstelle und Ergänzung zu den Leitlinien über die Gute Klinische Praxis darstellen.

#### Hinweis

#### Arzneimittel, die keine Prüfpräparate sind<sup>4</sup>

Außer dem Prüfpräparat, Placebo oder einem Vergleichspräparat können Probanden, die an einer klinischen Prüfung teilnehmen, auch weitere Produkte erhalten. Solche Produkte können als Zusatz- oder Ausweichmedikation aus präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Gründen eingesetzt werden und/oder gebraucht werden, um sicherzustellen, dass Probanden eine angemessene medizinische Versorgung erhalten. Sie können außerdem in Übereinstimmung mit dem Prüfplan eingesetzt werden, um eine physiologische Reaktion zu induzieren. Diese Produkte fallen nicht unter die Definition von Prüfpräparaten und können vom Sponsor oder vom Prüfer bereitgestellt werden.

Der Sponsor sollte sicherstellen, dass diese Produkte mit der Anzeige der/dem Antrag auf Genehmigung zur Durchführung der klinischen Prüfung übereinstimmen und dass sie für die Zwecke der Prüfung von angemessener Qualität sind. Dabei ist die Herkunft der Materialien zu berücksichtigen sowie der Aspekt, ob es sich um zugelassene Produkte handelt oder nicht und ob sie umverpackt wurden. Der fachliche Rat und die Mitwirkung einer sachkundigen Person werden hierbei empfohlen.

<sup>4</sup> Weitere Informationen finden sich in der Leitlinie der Europäischen Kommission zu Prüfpräparaten (IMPs) und anderen in klinischen Prüfungen verwendeten Arzneimitteln.



## Herstellungserlaubnis und Rekonstitution

Sowohl die vollständige oder teilweise Herstellung von Prüfpräparaten als auch die verschiedenen Prozesse der Abfüllung, des Abpackens und der Aufmachung sind Gegenstand der in Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG, bzw. Artikel 9 Absatz 1 der Richtlinie 2005/28/EG genannten Genehmigung. Diese Genehmigung ist jedoch für eine Rekonstitution unter den in Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2005/28/EG genannten Bedingungen nicht erforderlich.

Im Sinne dieser Bestimmung ist unter Rekonstitution der folgende einfache Vorgang zu verstehen:

- Auflösen oder Dispergieren des Prüfpräparats zur Anwendung des Produkts an einem Probanden,
- oder Verdünnen oder Mischen des Prüfpräparats/der Prüfpräparate mit einer anderen Substanz/anderen Substanzen, die als Hilfsmittel für die Anwendung dienen.

Unter einer Rekonstitution ist nicht das Zusammenmischen verschiedener Bestandteile einschließlich des Wirkstoffs zur Herstellung des Prüfpräparats zu verstehen.

Ein Prüfpräparat muss bereits vorhanden sein, bevor ein Vorgang als Rekonstitution definiert werden kann. Der Vorgang der Rekonstitution ist so unmittelbar wie möglich vor der Anwendung durchzuführen. Dieser Vorgang ist im Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung in den Unterlagen zum Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) und dem Prüfplan oder in vor Ort vorhandenen damit in Beziehung stehenden Dokumenten zu beschreiben.

## Glossar

### Auftrag

Anweisung, eine bestimmte Anzahl an Einheiten eines oder mehrerer Prüfpräparate herzustellen, zu verpacken und/oder zu versenden.

### Hersteller/Importeur von Prüfpräparaten

Jede Person, die an Tätigkeiten beteiligt ist, für die die in Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG genannte Genehmigung erforderlich ist.

### Klinische Prüfung

Jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu entdecken oder nachzuweisen und/oder Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.

### Product Specification File

Ein Referenzdossier, das alle Informationen enthält, die notwendig sind, um die genauen schriftlichen Anweisungen für Verarbeitung, Verpackung, Qualitätskontrolle, Chargenfreigabe und Versand eines klinischen Prüfpräparats auszuarbeiten, oder das auf Unterlagen verweist, in denen diese Informationen zu finden sind.

### Prüfer

Eine Person, die für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich ist. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von einem Team vorgenommen, so ist der Prüfer der verantwortliche Leiter der Teams und kann als Hauptprüfer bezeichnet werden.

### Prüfpräparat

Eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffs oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird; ferner ein zugelassenes Produkt, wenn es in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder bereitgestellt wird (andere Darreichungsform oder Verpackung) oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet eingesetzt oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über die zugelassene Form verwendet wird.

### Randomisierung

Der Vorgang, bei dem die Probanden nach dem Zufallsprinzip Behandlungs- oder Kontrollgruppen zugewiesen werden, um systematische Fehler zu verringern.

### Randomisierungscode

Eine Auflistung, in der die Behandlungszuordnung im Randomisierungsprozess eines jeden Probanden identifiziert werden kann.

### Sponsor

Eine Person, ein Unternehmen, eine Institution oder Organisation, die bzw. dass die Verantwortung für die Einleitung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt.

### Verblindung

Ein Verfahren, bei dem eine oder mehrere an der Prüfung beteiligten Parteien in Unkenntnis über die Behandlungszuordnung/en sind. Man spricht von Einfachblindstudie, wenn der/die Proband/en nicht über die Behandlungszuordnung/en informiert ist/sind, und von Doppelblindstudie, wenn Proband/en, Prüfer, Monitor und, in einigen Fällen, der/die Datenauswerter nicht über die Behandlungszuordnung/en informiert sind. In Bezug auf ein Prüfpräparat bedeutet Verblindung die absichtliche Unkenntlichmachung der Identität des Produkts in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Sponsors. Entblindung bedeutet die Offenlegung der Identität verblindeter Produkte.



## Vergleichspräparat

Ein Prüfpräparat oder ein bereits in Verkehr gebrachtes Produkt (d. h. wirksame Vergleichsmedikation) oder Placebo, das als Referenz in einer klinischen Prüfung verwendet wird.

## Versand

Der Vorgang der Verpackung für den Versand und der Versendung von bestellten Arzneimitteln für klinische Prüfungen.

## Qualitätsmanagement

1. Das vom Hersteller oder Importeur entwickelte, eingeführte und überprüfte Qualitätssystem sollte in schriftlichen Verfahren, die dem Sponsor zugänglich sind, beschrieben werden und die für Prüfpräparate anwendbaren Grundsätze und Richtlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) berücksichtigen.
2. Die Produktspezifikationen und Herstellungsanweisungen können im Verlauf der Entwicklung geändert werden, aber eine vollständige Kontrolle und Rückverfolgbarkeit der Änderungen ist aufrechtzuerhalten.

## Personal

3. Jedwedes Personal, das mit Prüfpräparaten zu tun hat, sollte hinsichtlich der für derartige Produkte spezifischen Anforderungen angemessen geschult sein.

Auch in Fällen, in denen die Anzahl der beteiligten Mitarbeiter gering ist, sollten bei jeder Charge unterschiedliche Personen für Produktion und Qualitätskontrolle verantwortlich sein.

4. Die sachkundige Person sollte sicherstellen, dass die vorhandenen Systeme GMP-Anforderungen erfüllen. Sie sollte ferner fundierte Kenntnisse über die pharmazeutische Entwicklung und die Abläufe klinischer Prüfungen besitzen. Leitlinien für die sachkundige Person im Zusammenhang mit der Zertifizierung von klinischen Prüfpräparaten finden sich in den Nummern 38 bis 41.

## Räume und Ausrüstung

5. Die Toxizität, die Wirksamkeit und das sensibilisierende Potenzial von Prüfpräparaten sind möglicherweise nicht vollständig bekannt. Dies verstärkt die Notwendigkeit der Minimierung aller Risiken einer Kreuzkontamination. Das Design von Ausrüstung und Räumen, Inspektions-/Prüfmethoden und die nach der Reinigung akzeptablen Grenzwerte für Rückstände sollten die Art dieser Risiken widerspiegeln. Wo dies angemessen ist, sollte auch die Kampagnenproduktion bedacht werden. Bei Entscheidungen bezüglich der Wahl des Reinigungsmittels sollte die Löslichkeit des Produkts berücksichtigt werden.

## Dokumentation

### Spezifikationen und Anweisungen

6. Spezifikationen (für Ausgangsstoffe, Primärpackmittel, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte), Herstellungsvorschriften sowie Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen sollten so umfassend sein wie möglich und den aktuellen Stand der Kenntnisse widerspiegeln. Sie sollten während der Entwicklung regelmäßig neu bewertet und bei Bedarf auf den neusten Stand gebracht werden.

Jede neue Fassung sollte die neuesten Daten, die aktuell genutzte Technologie und die regulatorischen Anforderungen sowie Arzneibuchanforderungen berücksichtigen und sollte die Rückverfolgbarkeit zum Vorläuferdokument ermöglichen. Alle Änderungen sollten gemäß einem schriftlich festgelegten Verfahren vorgenommen werden, das jedwede Auswirkungen auf die Produktqualität, wie z. B. Stabilität und Bioäquivalenz, berücksichtigen sollte.

7. Begründungen für Änderungen sollten aufgezeichnet werden, und die Konsequenzen, die sich hinsichtlich der Produktqualität und für alle laufenden klinischen Prüfungen aus einer Änderung ergeben, sollten untersucht und dokumentiert werden<sup>5</sup>.

## Auftrag

8. Der Auftrag sollte die Verarbeitung und/oder Verpackung einer bestimmten Anzahl von Einheiten und/oder deren Versand beinhalten und dem Hersteller vom Sponsor oder in seinem Namen erteilt werden. Er sollte schriftlich erfolgen (kann aber elektronisch übermittelt werden) und ausreichend präzise sein, um jedwede Unklarheit zu vermeiden. Er sollte formal genehmigt sein und sich, soweit erforderlich, auf das Product Specification File und den betreffenden Prüfplan beziehen.

## Product Specification File

9. Das Product Specification File (vgl. Glossar) sollte während der fortschreitenden Produktentwicklung laufend auf den neusten Stand gebracht werden, wobei die Rückverfolgbarkeit zu vorangegangenen Fassungen sicherzustellen ist.

Es sollte folgende Dokumente enthalten oder auf sie verweisen:

- Spezifikationen und analytische Methoden für Ausgangsstoffe und Packmittel, Zwischenprodukte, Bulkwaren und Fertigprodukte
- Herstellungsverfahren
- Inprozesskontrollen und -methoden

<sup>5</sup> Ausführungen zu Änderungen, die einen Antrag auf signifikante Änderung für die bei den zuständigen Behörden eingereichten Unterlagen zum Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) erforderlich machen, finden sich in der CHMP-Leitlinie zu den Anforderungen für die Dokumentation zur chemischen und pharmazeutischen Qualität von Prüfpräparaten in klinischen Prüfungen.



- Kopie des genehmigten Etiketts
- erforderlichenfalls entsprechende Prüfpläne und Randomisierungs-codes
- erforderlichenfalls entsprechende technische Vereinbarungen mit Auftraggebern
- Stabilitätsdaten
- Lagerungs- und Versandbedingungen

Die obige Liste erhebt keinen Anspruch auf Ausschließlichkeit und Vollständigkeit. Die Inhalte variieren in Abhängigkeit vom Produkt und dem Entwicklungsstadium. Die Informationen sollen die Grundlage für die Bewertung der Eignung einer bestimmten Charge für die Zertifizierung und Freigabe durch die sachkundige Person sein und sollen ihr daher zugänglich sein. In Fällen, in denen verschiedene Herstellungsschritte an verschiedenen Standorten unter der Verantwortung verschiedener sachkundiger Personen durchgeführt werden, ist es zulässig, getrennte Unterlagen zu führen, die sich auf Informationen beschränken, die für die Aktivitäten am jeweiligen Standort relevant sind.

## **Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen**

10. Für jeden Herstellungsschritt oder jede Lieferung sollten klare und angemessene schriftliche Anweisungen und Aufzeichnungen vorliegen. Wiederholt sich ein Vorgang nicht, ist es möglicherweise nicht erforderlich, Master-Herstellungsvorschriften und -Verarbeitungsanweisungen zu erstellen. Aufzeichnungen sind besonders wichtig für die Erstellung der Endfassung der Dokumente, die nach Erteilung der Zulassung in der Routineproduktion verwendet werden sollen.
11. Die Informationen im Product Specification File sollen zur Erstellung der detaillierten schriftlichen Anweisungen bezüglich Verarbeitung, Verpackung, Qualitätskontrollprüfung, Lagerungsbedingungen und Versand verwendet werden.

## **Verpackungsanweisungen**

12. Prüfpräparate werden im Normalfall für jeden in die klinische Prüfung einbezogenen Probanden individuell verpackt. Die Anzahl der zu verpackenden Einheiten, einschließlich der für die Durchführung der Qualitätskontrolle notwendigen Einheiten und jedweder aufzubewahrender Rückstellmuster, sollte vor Beginn der Verpackungsvorgänge festgelegt werden. Es sollten ausreichende Bilanzierungen stattfinden, um sicherzustellen, dass in jedem Herstellungsschritt die korrekte Menge jedes benötigten Produkts berücksichtigt wurde.

## **Chargenprotokolle für Verarbeitung, Prüfung und Verpackung**

13. Chargenprotokolle sollten so detailliert geführt werden, dass die Reihenfolge der Arbeitsschritte genau nachvollziehbar ist. Diese Protokolle sollten alle wichtigen Anmerkungen enthalten, die die verwendeten Verfahren und sämtliche vorgenommene Änderungen rechtfertigen, das Wissen über das Produkt vergrößern und die Herstellungsverfahren weiterentwickeln.
14. Chargenherstellungsprotokolle sollten mindestens über die in der Richtlinie 2003/94/EG genannten Zeiträume aufbewahrt werden.

## **Herstellung**

### **Verpackungsmaterialien**

15. Spezifikationen und Qualitätskontrollprüfungen sollten Maßnahmen zum Schutz gegen die unbeabsichtigte Entblindung aufgrund von Veränderungen im Erscheinungsbild verschiedener Chargen von Verpackungsmaterialien beinhalten.

### **Herstellungsvorgänge**

16. Während der Produktentwicklung sollten kritische Parameter und Inprozesskontrollen, die in erster Linie zur Kontrolle des Prozesses verwendet werden, identifiziert werden. Vorläufige Herstellungsparameter und Inprozesskontrollen können aus vorheriger Erfahrung, einschließlich derjenigen aus der früheren Entwicklungsarbeit, abgeleitet werden. Sorgfältige Überlegungen seitens des Personals in Schlüsselstellungen sind erforderlich, um die notwendigen Anweisungen zu formulieren und diese laufend an die bei der Herstellung gewonnenen Erfahrungen anzupassen. Identifizierte und kontrollierte Parameter sollten vor dem Hintergrund des zum fraglichen Zeitpunkt verfügbaren Wissens zu rechtfertigen sein.
17. Herstellungsprozesse für Prüfpräparate müssen nicht in dem gleichen Umfang validiert werden wie Prozesse der Routineherstellung, aber es wird erwartet, dass Räume und Ausrüstung qualifiziert sind. Bei sterilen Produkten sollte die Validierung der Sterilisationsverfahren die gleichen Standards erfüllen wie bei Produkten, die zum Inverkehrbringen zugelassen sind.

Ebenso sollte, wenn notwendig, zur Gewährleistung der Sicherheit von biotechnologisch abgeleiteten Produkten die Inaktivierung/Beseitigung von Viren und anderen Verunreinigungen biologischen Ursprungs gezeigt werden, indem die wissenschaftlichen Prinzipien und Techniken, die in den vorhandenen Richtlinien für dieses Gebiet definiert sind, befolgt werden.

18. Die Validierung aseptischer Prozesse ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden, wenn die Chargengröße klein ist; in diesen Fällen kann die Anzahl der abgefüllten Einheiten bereits die maximale Anzahl der bei der Herstellung abgefüllten Einheiten sein. Sofern dies praktikabel ist und auch ansonsten der Prozess-Simulation entspricht, sollte eine größere Anzahl von Einheiten mit Nährmedium befüllt werden, um größeres Vertrauen in die erhaltenen Resultate zu schaffen. Die Abfüllung und das Verschließen sind häufig manuelle oder halbautomatisierte Tätig-



keiten und stellen große Herausforderungen für die Sterilität dar; deshalb sollte der Ausbildung der Mitarbeiter und der Validierung der aseptischen Technik der einzelnen Mitarbeiter verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

## Auf das Vergleichspräparat anwendbare Grundsätze

19. Wenn ein Produkt verändert wird, sollten Daten vorliegen (z. B. zur Haltbarkeit, vergleichenden Freisetzung, Bioverfügbarkeit), die zeigen, dass diese Veränderungen die ursprünglichen Qualitätsmerkmale des Produkts nicht wesentlich beeinflussen.
20. Das für das Vergleichspräparat angegebene Verfalldatum bezieht sich auf das Produkt in seiner Originalverpackung und könnte eventuell nicht mehr zutreffend sein, wenn es in ein anderes Behältnis umgepackt wurde, das möglicherweise keinen gleichwertigen Schutz bietet oder mit dem Produkt nicht kompatibel ist. Ein geeignetes Aufbrauchsdatum, das die Art des Produkts, die Eigenschaften des Behältnisses und die Lagerungsbedingungen, denen das Produkt ausgesetzt sein kann, berücksichtigt, sollte vom Sponsor oder im Auftrag des Sponsors festgelegt werden. Dieses Datum sollte gerechtfertigt sein und darf nicht nach dem Verfalldatum der Originalverpackung liegen. Verfalldatum und Dauer der klinischen Prüfung sollten miteinander vereinbar sein.

## Verblindung

21. Wo Produkte verblindet werden, sollten Systeme vorhanden sein, die sicherstellen, dass die Verblindung erreicht und beibehalten wurde, und die gleichzeitig eine Identifizierung der verblindeten Produkte erlauben, falls dies nötig sein sollte. Dies schließt die Chargenbezeichnung der Produkte vor der Verblindung ein. Auch sollte eine schnelle Identifizierung des Produkts in einer Notfallsituation möglich sein.

## Randomisierungscode

22. Verfahren für die Erstellung, Sicherheit, Verteilung, Handhabung und Aufbewahrung von Randomisierungs-codes für die Verpackung von Prüfpräparaten sowie das Vorgehen zur Entschlüsselung des Codes sind zu beschreiben. Entsprechende Aufzeichnungen sind aufzubewahren.

## Verpackung

23. Während der Verpackung von Prüfpräparaten kann es notwendig sein, verschiedene Produkte gleichzeitig auf derselben Verpackungslinie zu bearbeiten. Das Risiko einer Produktuntermischung muss durch den Einsatz geeigneter Verfahren und/oder gegebenenfalls spezieller Ausrüstung sowie durch eine entsprechende Schulung des eingesetzten Personals so gering wie möglich gehalten werden.
24. Verpackung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten sind wahrscheinlich komplexer und anfälliger für Fehler (die auch schwieriger zu entdecken sind) als die von bereits in Verkehr gebrachten Präparaten, insbesondere bei verblindeten Produkten von ähnlichem Aussehen. Vorsichtsmaßnahmen gegen eine fälschliche Etikettierung, wie Etikettenbilanzierung, Line-Clearance, Inprozesskontrollen durch angemessen geschulte Mitarbeiter sollten entsprechend verstärkt werden.
25. Die Verpackung muss sicherstellen, dass das Prüfpräparat während des Transports und der Zwischenlagerung in einwandfreiem Zustand bleibt. Jedes Öffnen oder jede Manipulation der äußeren Umhüllung während des Transports sollte leicht zu erkennen sein.

## Kennzeichnung

26. Eine Zusammenfassung der nachfolgenden Nummern 26 bis 30 findet sich in Tabelle 1 am Ende dieses Dokuments.

Die Kennzeichnung sollte den Bestimmungen der Richtlinie 2003/94/EG entsprechen.

Folgende Angaben sind auf den Etiketten aufzubringen, es sei denn, ihr Fehlen kann gerechtfertigt werden, z. B. durch den Einsatz eines zentralen elektronischen Randomisierungssystems:

- a) Name, Adresse und Telefonnummer des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts oder des Prüfers (dem Hauptansprechpartner für Informationen zu Produkt, klinischer Prüfung und Entblindung im Notfall)
- b) Darreichungsform, Art der Anwendung, Anzahl der Dosierungseinheiten sowie im Falle unverblindeter Prüfungen Name/Bezeichnung und Konzentration/Stärke
- c) Chargen- und/oder Codenummer zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang
- d) Prüfungsnummer zur Identifizierung der Prüfung, der Prüfstelle und des Prüfers sowie des Sponsors, sofern nicht an anderer Stelle angegeben
- e) Identifikationsnummer des Probanden/der Behandlung und, sofern relevant, der Visite
- f) Name des Prüfers (sofern nicht bereits in Buchstabe a oder Buchstabe d angegeben)
- g) Hinweise zur Anwendung (es kann auf eine Packungsbeilage oder ein anderes erklärendes Dokument für den Probanden oder für die Person, die das Produkt verabreicht, verwiesen werden)
- h) „Nur zur klinischen Prüfung bestimmt“ oder ähnlicher Hinweis



- i) Lagerungsbedingungen
  - j) Dauer der Verwendbarkeit (Aufbrauch-, Verfall- oder Nachprüfdatum, sofern zutreffend), im Format Monat/Jahr und so, dass jede Mehrdeutigkeit vermieden wird
  - k) „Für Kinder unzugänglich aufbewahren“; ausgenommen sind Prüfpräparate, die nicht von den Probanden mit nach Hause genommen werden.
27. Die Adresse und Telefonnummer des wichtigsten Ansprechpartners für Informationen zu Produkt, klinischer Prüfung und Entblindung im Notfall müssen nicht auf dem Etikett aufgeführt werden, wenn dem Probanden eine Packungsbeilage oder eine Karte mit den betreffenden Informationen ausgehändigt wurde, und wenn der Proband instruiert wurde, diese jederzeit bei sich zu führen.
28. Alle Angaben müssen in der Amtssprache/den Amtssprachen des Landes erfolgen, in dem das Prüfpräparat eingesetzt werden soll. Die Angaben nach Nummer 26 sollten sowohl auf der Primärverpackung als auch auf der Sekundärverpackung angegeben sein (mit Ausnahme der in den Nummern 29 und 30 genannten Fälle). Die Anforderungen bezüglich der Angaben auf den Etiketten des Primärbehältnisses und der äußeren Umhüllung sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Verwendung weiterer Sprachen ist zulässig.
29. Erhält der Proband oder die Person, die die Medikation verabreicht, das Produkt in einer Primärverpackung zusammen mit einer dabei verbleibenden Sekundärverpackung, und enthält die Sekundärverpackung die in Nummer 26 aufgeführten Angaben, so sollten auf dem Etikett der Primärverpackung (oder jeglicher verschlossener Dosierhilfe, die die Primärverpackung enthält) die folgenden Informationen angegeben sein:
- a) Name des Sponsors, des Auftragsforschungsinstitutes oder des Prüfers
  - b) Darreichungsform, Art der Anwendung (kann bei peroralen festen Arzneiformen entfallen), Anzahl der Dosierungseinheiten sowie, im Falle unverblindeter Prüfungen, Name/Bezeichnung und Konzentration/Stärke
  - c) Chargen- und/oder Codenummer zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang
  - d) Prüfungsnummer zur Identifizierung der Prüfung, der Prüfstelle und des Prüfers sowie des Sponsors, sofern nicht an anderer Stelle angegeben
  - e) Identifikationsnummer des Probanden/der Behandlung und, sofern relevant, der Visite.
30. Liegt die Primärverpackung in Form von Durchdrückpackungen oder kleinen Einheiten, wie beispielsweise Ampullen, vor, auf denen für die Angaben gemäß Nummer 26 kein Platz ist, sollte eine Sekundärverpackung mit einem Etikett mit den entsprechenden Informationen vorhanden sein. Die Primärverpackung sollte dennoch folgende Angaben enthalten:
- a) Name des Sponsors, des Auftragsforschungsinstitutes oder des Prüfers
  - b) Art der Anwendung (kann bei peroralen festen Arzneiformen entfallen), Anzahl der Dosierungseinheiten sowie, im Falle unverblindeter Prüfungen, Name/Bezeichnung und Konzentration/Stärke
  - c) Chargen- und/oder Codenummer zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang
  - d) Prüfungsnummer zur Identifizierung der Prüfung, der Prüfstelle und des Prüfers sowie des Sponsors, sofern diese Informationen nicht anderswo angegeben sind
  - e) Identifikationsnummer des Probanden/der Behandlung und, sofern relevant, der Visite.
31. Symbole oder Piktogramme können verwendet werden, um bestimmte oben aufgeführte Informationen zu verdeutlichen. Zusätzliche Informationen, Warnhinweise und/oder Hinweise zur Handhabung können aufgebracht werden.
32. Für klinische Prüfungen mit den in Artikel 14 der Richtlinie 2001/20/EG festgelegten Merkmalen sollten die folgenden Angaben auf der Originalverpackung ergänzt werden, aber das Originaletikett nicht verdecken:
- a) Name des Sponsors, der Auftragsforschungsinstitution oder des Prüfers
  - b) Prüfungsnummer, die eine Identifizierung der Prüfstelle, des Prüfers und des Probanden erlaubt.
33. Sollte eine Änderung des Verfalldatums notwendig werden, ist ein zusätzliches Etikett auf dem Prüfpräparat anzubringen. Auf diesem zusätzlichen Etikett ist das neue Verfalldatum anzugeben und die Chargenbezeichnung zu wiederholen. Es kann das alte Verfalldatum überdecken, aus Gründen der Qualitätskontrolle nicht aber die ursprüngliche Chargenbezeichnung.

Dieser Vorgang sollte an einer entsprechend befugten Herstellungsstätte durchgeführt werden. Jedoch kann er, wenn dies gerechtfertigt ist, in der Prüfstelle durch den Apotheker der Prüfstelle oder unter seiner Aufsicht oder durch einen anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufs in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen des jeweiligen Landes durchgeführt werden. Wo dies nicht möglich ist, kann dies durch den/die klinischen Monitor/e durchgeführt werden, der/die entsprechend geschult sein sollte/n.

Dieser Vorgang sollte in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, spezifischen und Standard-Arbeitsanweisungen und gegebenenfalls vertraglich geregelt durchgeführt werden und sollte von einer zweiten Person kontrolliert werden. Diese zusätzliche Etikettierung sollte sowohl in der Dokumentation zur klinischen Prüfung als auch in den Chargenprotokollen korrekt dokumentiert werden.



## Qualitätskontrolle

34. Da Verfahren möglicherweise nicht standardisiert oder vollständig validiert sind, kommt Prüfungen eine größere Bedeutung zu, um sicherzustellen, dass jede Charge ihrer Spezifikation entspricht.
35. Die Qualitätskontrolle sollte in Übereinstimmung mit den Unterlagen über die Produktspezifikation und in Übereinstimmung mit den gemäß Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG eingereichten Angaben durchgeführt werden. Eine Verifizierung der Effektivität der Verblindung sollte durchgeführt und aufgezeichnet werden.
36. 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 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 für jeden Verpackungsvorgang/Prüfungszeitraum. Sie wird für Identifizierungszwecke gelagert, z. B. der Präsentation, Verpackung, Etikettierung, Packungsbeilage, Chargennummer, Verfalldatum, sollte die Notwendigkeit hierfür eintreten.

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

Referenzproben und Rückstellmuster von Prüfpräparaten, einschließlich verblindeter Präparate, sollten nach dem Abschluss oder nach dem formellen Abbruch der letzten klinischen Prüfung, in der die Charge verwendet wurde, noch mindestens zwei Jahre lang aufbewahrt werden – je nachdem welcher Zeitraum länger ist.

Es sollte in Betracht gezogen werden, Rückstellmuster bis zur Erstellung des klinischen Prüfberichts aufzubewahren, um bei widersprüchlichen Studienergebnissen und daraus folgenden Untersuchungen die Produktidentität bestätigen zu können.

37. Der Aufbewahrungsort für Referenzproben und Rückstellmuster sollte in einer technischen Vereinbarung zwischen Sponsor und Hersteller(n) festgelegt werden. Ein zeitnahe Zugriff durch die zuständigen Behörden sollte möglich sein.

Referenzproben des Fertigprodukts sollten innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) oder in einem Drittland gelagert werden, für das geeignete Abkommen zwischen der Gemeinschaft und dem Exportland vorliegen, um zu gewährleisten, dass der Hersteller des Prüfpräparats Standards der Guten Herstellungspraxis anwendet, die denen der Gemeinschaft mindestens gleichwertig sind. In Ausnahmefällen können die Referenzproben des Fertigprodukts durch den Hersteller in einem anderen Drittland gelagert werden. Ein solcher Fall sollte in einer technischen Vereinbarung zwischen dem Sponsor, dem Importeur mit Sitz im EWR und dem Hersteller im Drittland begründet und dokumentiert werden.

Die Referenzprobe sollte ausreichend groß sein, um für mindestens zwei Gelegenheiten die Durchführung vollständiger analytischer Prüfungen der Charge gemäß den Unterlagen zum Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD), die für die Genehmigung der Durchführung der klinischen Studie eingereicht wurden, zu erlauben.

Bei Rückstellmustern können Informationen zur Endverpackung als schriftliche oder elektronische Aufzeichnungen aufbewahrt werden, falls diese Aufzeichnungen ausreichende Informationen zur Verfügung stellen. In letzterem Fall sollte das System den Anforderungen des Anhangs 11 entsprechen.

## Chargenfreigabe

38. Die Freigabe von Prüfpräparaten (vgl. Nummer 43) sollte erst erfolgen, wenn die sachkundige Person bescheinigt hat, dass die Anforderungen des Artikels 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG erfüllt wurden (vgl. Nummer 39). Die sachkundige Person sollte die in Nummer 40 aufgelisteten Elemente, wie jeweils anwendbar, berücksichtigen.
39. Die Pflichten der sachkundigen Person in Bezug auf Prüfpräparate werden von verschiedenen Umständen beeinflusst, die eintreten können und im Folgenden aufgeführt sind. Die Tabelle 2 fasst die Elemente zusammen, die für die häufigsten Umstände berücksichtigt werden müssen:
- Das Prüfpräparat wurde innerhalb der EU hergestellt, ist aber nicht Gegenstand einer EU-Zulassung: Die Pflichten sind in Artikel 13 Absatz 3a der Richtlinie 2001/20/EG festgelegt.
  - Das Prüfpräparat stammt aus dem freien Markt innerhalb der EU in Übereinstimmung mit Artikel 80 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG und ist Gegenstand einer EU-Zulassung, unabhängig davon, wo es hergestellt wurde: Die Pflichten entsprechen den oben beschriebenen, allerdings kann die Zertifizierung darauf beschränkt werden, dass versichert wird, dass die Prüfpräparate der Anzeige/dem Genehmigungsantrag zur Durchführung einer





klinischen Prüfung und jedweder nachfolgenden Verarbeitung zum Zwecke der Verblindung, studienspezifischen Verpackung und Kennzeichnung entsprechen. Die Unterlagen über die Produktspezifikation sind in ihrem Umfang gleichermaßen eingeschränkt (vgl. Nummer 9).

- c) Das Prüfpräparat wird direkt aus einem Drittland importiert: Die Pflichten sind in Artikel 13 Absatz 3b der Richtlinie 2001/20/EG beschrieben. Werden Prüfpräparate aus einem Drittland importiert und unterliegen sie Vereinbarungen, die zwischen der EU und diesem Land getroffen wurden, wie z. B. einem Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (Mutual Recognition Agreement – MRA), gelten gleichwertige Standards der Guten Herstellungspraxis, sofern eine solche Vereinbarung für das betreffende Prüfpräparat maßgeblich ist.

In Abwesenheit eines MRA sollte die sachkundige Person basierend auf dem Wissen über die vom Hersteller eingesetzten Qualitätssicherungssysteme feststellen, dass gleichwertige Standards der Guten Herstellungspraxis erfüllt werden. Dieses Wissen wird in der Regel durch ein Audit der Qualitätssicherungssysteme des Herstellers erworben. In beiden Fällen kann die sachkundige Person dann auf Basis der vom Hersteller im Drittland gelieferten Unterlagen die Zertifizierung vornehmen (vgl. Nummer 40).

- d) Für importierte Vergleichspräparate, für die keine geeignete Bestätigung erhältlich ist, aufgrund derer bescheinigt werden kann, dass jede Charge unter gleichwertigen Standards der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurde, ist die Verpflichtung der sachkundigen Person in Artikel 13 Absatz 3c der Richtlinie 2001/20/EG festgelegt.

40. Die Bewertung einer jeden Charge für die Zertifizierung vor der Freigabe kann die Bewertung folgende Punkte beinhalten, soweit zutreffend:

- Chargenprotokolle, einschließlich Kontrollberichte, Testprotokolle der Inprozesskontrollen und Freigabeprotokolle, die zeigen, dass die Anforderungen der Unterlagen über die Produktspezifikation, des Auftrags, der Anweisung und des Randomisierungscodes eingehalten wurden. Diese Protokolle sollten alle Abweichungen oder geplanten Änderungen und alle darauffolgenden zusätzlichen Überprüfungen oder Tests aufführen und sollten vom gemäß Qualitätssystem dazu autorisierten Personal erstellt und genehmigt sein;
- Herstellungsbedingungen;
- Validierungsstatus von Räumen und Ausrüstung, von Verfahren und Methoden;
- Untersuchung der fertig verpackten Packungen;
- gegebenenfalls Ergebnisse sämtlicher Analysen oder Prüfungen, die nach dem Import durchgeführt wurden;
- Stabilitätsberichte;
- Quelle und Verifizierung der Lagerungs- und Versandbedingungen;
- Auditberichte bezüglich des Qualitätssicherungssystems des Herstellers;
- Dokumente, die bestätigen, dass dem Hersteller von den zuständigen Stellen des Exportlandes gestattet wurde, Prüfpräparate oder Vergleichspräparate zum Export herzustellen;
- sofern relevant, gesetzliche Anforderungen an die Zulassung, anzuwendende GMP-Standards und jede offizielle Bestätigung der Einhaltung der GMP-Bestimmungen;
- alle weiteren der sachkundigen Person bekannten Faktoren, die für die Qualität der Charge relevant sind.

Die Relevanz der oben genannten Punkte ist abhängig vom Herkunftsland des Prüfpräparats, vom Hersteller und vom Zulassungsstatus des Produkts (bereits zugelassen oder nicht, in der EU oder in einem Drittland) sowie der Entwicklungsphase des Produkts.

Der Sponsor sollte gewährleisten, dass die von der sachkundigen Person bei der Zertifizierung der Charge in Betracht gezogenen Punkte mit den Informationen in Einklang stehen, die gemäß Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG angezeigt wurden. Siehe auch Nummer 44.

41. Wenn Prüfpräparate in verschiedenen Betriebsstätten unter der Aufsicht verschiedener sachkundiger Personen hergestellt und verpackt werden, sollten die Empfehlungen, die in Anhang 16 des GMP-Leitfadens für die Gute Herstellungspraxis aufgelistet sind, befolgt werden, wo diese zutreffen.
42. In Fällen, in denen es in Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Bestimmungen erlaubt ist, dass die Verpackung oder Kennzeichnung in der Prüfstelle durch einen Apotheker der Prüfstelle oder unter dessen Aufsicht oder einen nach diesen Bestimmungen dazu berechtigten anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufs durchgeführt wird, muss die sachkundige Person die fragliche Tätigkeit nicht zertifizieren. Der Sponsor muss dennoch sicherstellen, dass der betreffende Vorgang angemessen dokumentiert und in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis durchgeführt wird und er sollte diesbezüglich den Rat der sachkundigen Person einholen.

## Versand

43. Prüfpräparate sollten der Kontrolle des Sponsors unterstehen, bis ein zweistufiges Verfahren abgeschlossen ist: Zertifizierung durch die sachkundige Person und Freigabe durch den Sponsor zur Verwendung in einer klinischen Prüfung nach Erfüllung der Bestimmungen in Artikel 9 (Beginn einer klinischen Prüfung) der Richtlinie 2001/20/EG.



Beide Schritte sollten protokolliert<sup>6</sup> und in den entsprechenden Studienakten, die durch den Sponsor oder in dessen Auftrag geführt werden, dokumentiert sein.

Der Sponsor sollte gewährleisten, dass die Angaben im Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung, die von der sachkundigen Person berücksichtigt wurden, denjenigen entsprechen, die durch die zuständigen Behörden genehmigt wurden. Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um diese Anforderung zu erfüllen. In der Praxis ist dies am besten durch ein Änderungskontrollverfahren für die Unterlagen über die Produktspezifikation zu erreichen, das in einer technischen Vereinbarung zwischen der sachkundigen Person und dem Sponsor festgelegt wird.

44. Der Versand von Prüfpräparaten sollte gemäß den Anweisungen des Sponsors oder den in seinem Namen gegebenen Anweisungen im Versandauftrag erfolgen.
45. Vorkehrungen zur Entschlüsselung sollten für das entsprechend verantwortliche Personal verfügbar sein, bevor Prüfpräparate zur Prüfstelle versandt werden.
46. Über die Lieferungen des Herstellers oder Importeurs sollte genau Bestand geführt werden. Insbesondere sollte der Empfänger genannt werden.
47. Die Weitergabe von Prüfpräparaten von einer Prüfstelle zu einer anderen sollte die Ausnahme bleiben. Derartige Weitergaben sollten in Standardarbeitsanweisungen geregelt sein. Die Historie des Präparats für die Zeit außerhalb der Kontrolle des Herstellers sollte z. B. anhand von Monitoring-Berichten und Unterlagen zu Lagerungsbedingungen in der ursprünglichen Prüfstelle als Teil der Beurteilung der Eignung des Präparats für eine Weitergabe überprüft werden. Dabei sollte der Rat der sachkundigen Person eingeholt werden. Falls notwendig, sollte das Präparat für eine Neuetikettierung sowie eine Zertifizierung durch eine sachkundige Person an den ursprünglichen Hersteller oder einen anderen autorisierten Hersteller zurückgesandt werden. Protokolle sollten aufbewahrt werden und eine vollständige Rückverfolgbarkeit sollte sichergestellt sein.

## Beanstandungen

48. Die Schlussfolgerungen jeglicher Nachforschungen im Zusammenhang mit einer Beanstandung, die auf die Produktqualität zurückzuführen sein könnte, sollten zwischen dem Hersteller oder Importeur und dem Sponsor (falls nicht identisch) erörtert werden. Diese Erörterung sollte die sachkundige Person und die für die relevante klinische Prüfung verantwortlichen Personen einbeziehen, um alle potenziellen Auswirkungen auf die Prüfung, die Produktentwicklung und die Probanden beurteilen zu können.

## Rückrufe und Rückgaben

### Rückrufe

49. Verfahren für die Rückholung von Prüfpräparaten und die Dokumentation dieser Rückholung sollten mit dem Sponsor in Zusammenarbeit mit dem Hersteller oder dem Importeur, sofern nicht identisch, abgesprochen sein. Der Prüfer und der Monitor müssen ihre Verpflichtungen im Rahmen des Rücknahmeverfahrens verstehen.
50. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass der Lieferant eines jeden Vergleichspräparats oder anderer in einer klinischen Prüfung verwendeter Medikationen über ein System verfügt, um dem Sponsor mitzuteilen, dass ein ausgeliefertes Präparat zurückgerufen werden muss.

### Rückgaben

51. Prüfpräparate sollten unter vereinbarten Bedingungen, die vom Sponsor festgelegt und in genehmigten schriftlichen Verfahrensanweisungen niedergelegt sind, zurückgegeben werden.
52. Zurückgegebene Prüfpräparate sind eindeutig zu kennzeichnen und in einem entsprechend kontrollierten gesonderten Bereich aufzubewahren. Über die zurückgegebenen Arzneimittel ist eine Bestandsliste zu führen.

### Vernichtung

53. Der Sponsor ist für die Vernichtung nicht verwendeter und/oder zurückgegebener Prüfpräparate verantwortlich. Prüfpräparate sollten deshalb nicht ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Sponsors vernichtet werden.
54. Die ausgelieferten, verwendeten und zurückerhaltenen Mengen des Produkts sollten vom Sponsor oder im Namen des Sponsors für jede Prüfstelle und für jeden Prüfungszeitraum dokumentiert, abgeglichen und verifiziert werden. Die Vernichtung nicht verwendeter Prüfpräparate sollte für eine gegebene Prüfstelle oder einen gegebenen Prüfungszeitraum nur durchgeführt werden, nachdem sämtliche Diskrepanzen untersucht und zufriedenstellend aufgeklärt wurden und der Abgleich akzeptiert wurde.

Die Vernichtungsvorgänge sollten so dokumentiert werden, dass über alle Schritte Rechenschaft abgelegt werden kann. Die Protokolle sollten vom Sponsor aufbewahrt werden.

55. Wenn Prüfpräparate vernichtet werden, sollte der Sponsor eine datierte Bestätigung oder einen Beleg über die Vernichtung erhalten. Aus diesen Unterlagen sollten die betreffenden Chargen und/oder Patientennummern sowie die tatsächlich vernichteten Mengen eindeutig hervorgehen oder rückverfolgbar sein.

<sup>6</sup> Ein harmonisiertes Format für die Chargenzertifizierung zur Erleichterung der Verbringung innerhalb der Mitgliedstaaten findet sich in Anhang 3.



**Tabelle 1:**

**Zusammenfassung der Kennzeichnungselemente (Nummer 26 bis 30)**

<p>a) Name, Adresse und Telefonnummer des Sponsors, des Auftragsforschungsinstituts oder des Prüfers (dem Hauptansprechpartner für Informationen zu Produkt, klinischer Studie und Entblindung in Notfallsituationen);</p> <p>b) Darreichungsform, Art der Anwendung, Anzahl der Dosierungseinheiten sowie, im Falle unverblindeter Prüfungen, Name/Bezeichnung und Konzentration/Stärke;</p> <p>c) Chargen- und/oder Codenummer zur Identifizierung von Inhalt und Verpackungsvorgang;</p> <p>d) Prüfungsnummer, die eine Identifizierung der Prüfung, der Prüfstelle und des Prüfers sowie des Sponsors erlaubt, sofern nicht anderswo angegeben;</p> <p>e) Identifikationsnummer des Probanden/der Behandlung und, sofern relevant, der Visite;</p> <p>f) Name des Prüfers (sofern nicht bereits in Buchstabe a oder Buchstabe d angegeben);</p> <p>g) Hinweise zur Anwendung (es kann auf eine Packungsbeilage oder ein anderes erklärendes Dokument für den Probanden oder für die Person, die das Produkt verabreicht, verwiesen werden);</p> <p>h) „nur zur klinischen Prüfung bestimmt“ oder ähnlicher Hinweis;</p> <p>i) Lagerungsbedingungen;</p> <p>j) Dauer der Verwendbarkeit (Aufbrauch-, Verfall- oder Nachprüfdatum, sofern zutreffend), im Format Monat/Jahr und so, dass jede Mehrdeutigkeit vermieden wird;</p> <p>k) „für Kinder unzugänglich aufbewahren“, ausgenommen sind Prüfpräparate, die nicht von den Probanden mit nach Hause genommen werden.</p>	<p><b>Normalfall</b> Auf Primär- und Sekundärpackmitteln (Nummer 26) <b>(Angaben zu Buchstabe a<sup>7</sup> bis k)</b></p> <p><b>Primärpackmittel</b> Wenn Primär- und Sekundärverpackung dauerhaft zusammenbleiben (Nummer 29)<sup>8</sup></p> <p><b>(Angaben zu Buchstabe a<sup>9</sup>, b<sup>10</sup>, c, d, e)</b></p> <p><b>Primärpackmittel</b> Durchdrückpackungen oder kleine Verpackungseinheiten (Nummer 30) <b>(Angaben zu Buchstabe a<sup>9</sup>, b<sup>10, 11</sup>, c, d, e)</b></p>
---	--

**Tabelle 2: Chargenfreigabe der Prüfpräparate**

Zu berücksichtigende Elemente (3)	In der EU verfügbares Produkt		Aus Drittländern importiertes Produkt		
	Produkt innerhalb der EU hergestellt – ohne Zulassung	Produkt mit Zulassung und im EU-Markt erhältlich	Produkt ohne EU-Zulassung	Produkt mit EU-Zulassung	Vergleichspräparat, bei dem eine Dokumentation, die belegt, dass jede Charge unter Bedingungen hergestellt wurde, die den in der Richtlinie 2003/94/EG genannten Bedingungen mindestens entsprechen, nicht erhältlich ist

**Vor Beginn der Durchführung der klinischen Prüfung**

a) Versand und Lagerungsbedingungen	Ja				
b) Alle relevanten Faktoren (1), die zeigen, dass jede Charge hergestellt und freigegeben wurde gemäß:					
Richtlinie 2003/94/EG, oder	Ja				
GMP-Standards, die wenigstens denjenigen der Richtlinie 2003/94/EG entsprechen.	–		Ja (2)		
c) Dokumentation, die belegt, dass jede Charge in der EU gemäß EU-GMP-Bestimmungen freigegeben wurde (siehe Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 51), oder Dokumentation, die belegt, dass das Produkt auf dem EU-Markt erhältlich ist und die Beschaffung gemäß Artikel 80 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG erfolgt ist.		Ja			

<sup>7</sup> Die Adresse und Telefonnummer des wichtigsten Ansprechpartners für Informationen zu Produkt, klinischer Prüfung und Entblindung im Notfall müssen nicht auf dem Etikett aufgeführt werden, wenn dem Probanden eine Packungsbeilage oder eine Karte mit den betreffenden Informationen ausgehändigt wurde, und wenn der Proband instruiert wurde, diese jederzeit bei sich zu führen (Nummer 27).

<sup>8</sup> Wenn die Umverpackung die in Nummer 26 genannten Angaben enthält.

<sup>9</sup> Die Adresse und Telefonnummer des wichtigsten Ansprechpartners für Informationen zu Produkt, klinischer Prüfung und Entblindung in Notfallsituationen müssen nicht aufgeführt werden.

<sup>10</sup> Die Art der Anwendung kann bei festen Darreichungsformen zur oralen Anwendung entfallen.

<sup>11</sup> Die Darreichungsform und die Anzahl der Dosierungseinheiten können entfallen.



Zu berücksichtigende Elemente (3)	In der EU verfügbares Produkt		Aus Drittländern importiertes Produkt		
	Produkt innerhalb der EU hergestellt – ohne Zulassung	Produkt mit Zulassung und im EU-Markt erhältlich	Produkt ohne EU-Zulassung	Produkt mit EU-Zulassung	Vergleichspräparat, bei dem eine Dokumentation, die belegt, dass jede Charge unter Bedingungen hergestellt wurde, die den in der Richtlinie 2003/94/EG genannten Bedingungen mindestens entsprechen, nicht erhältlich ist
d) Dokumentation, die belegt, dass das Produkt in dem betreffenden Markt erhältlich ist, und Dokumentation zur Bestätigung der örtlichen Zulassungsbestimmungen und Freigaberegulungen zur Verwendung in dem betreffenden Markt.					Ja
e) Ergebnisse aller durchgeführten Analysen, Tests und Prüfungen zur Beurteilung der Qualität der importierten Charge gemäß:					
den Zulassungsbedingungen (siehe Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 51 Buchstabe b oder			–	Ja	–
den Unterlagen über die Produktspezifikation, dem Auftrag, Artikel 9 Absatz 2 Einreichung bei den Zulassungsbehörden.			Ja	–	Ja
Werden diese Analysen und Tests nicht in der EU durchgeführt, sollte dies begründet werden. Die sachkundige Person muss bestätigen, dass die Durchführung gemäß GMP-Standards erfolgt ist, die mindestens denjenigen der Richtlinie 2003/94/EG entsprechen.			Ja	Ja	Ja
<b>Nach Durchführung der klinischen Prüfung</b>					
f) Zusätzlich zur Beurteilung vor Beginn der klinischen Prüfung alle weiteren relevanten Faktoren (1), die belegen, dass jede Charge bearbeitet wurde zum Zwecke der Verblindung, studienspezifischen Verpackung, Kennzeichnung und Prüfung gemäß:					
Richtlinie 2003/94/EG, oder	Ja				
GMP-Standards, die wenigstens denjenigen der Richtlinie 2003/94/EG entsprechen.	–		Ja (2)		



## Anlage 3

### [Briefkopf des Herstellers]

#### Inhalt des Chargenzertifikats gemäß Artikel 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG

- 1) Name(n) des Produkts/der Produkte, oder der Produktkennzeichnung(en) gemäß dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, falls zutreffend.
- 2) EudraCT-Nummer(n) und Prüfplan-Codenummer des Sponsors, falls vorhanden.
- 3) Stärke/Konzentration  
*Bezeichnung (Name) und Menge pro Dosierungseinheit für jeden Wirkstoff/alle Wirkstoffe für jedes Prüfpräparat (einschließlich Placebo). Die Art und Weise der Information sollte nicht zu einer Entblindung der Studie führen.*
- 4) Darreichungsform (pharmazeutische Form)
- 5) Packungsgröße (Inhalte des Behältnisses) und Art des Behältnisses (z. B. Durchstechflaschen, Flaschen, Durchdrückpackungen).
- 6) Chargennummer
- 7) Verfalldatum/Datum der Nachtestung/„Verwendbar bis“-Datum
- 8) Name und Adresse des Herstellers, bei dem die das Zertifikat ausstellende sachkundige Person ansässig ist.
- 9) Nummer der Herstellungserlaubnis der in Nummer 8 genannten Betriebsstätte.
- 10) Kommentare/Bemerkungen
- 11) Zusätzliche, von der sachkundigen Person als sachdienlich befundene Angaben.
- 12) Erklärung der Zertifizierung.
- 13) „Ich zertifiziere hiermit, dass die vorliegende Charge den Bestimmungen des Artikels 13 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG entspricht.“
- 14) Name der das Zertifikat unterzeichnenden sachkundigen Person
- 15) Unterschrift
- 16) Datum der Unterschrift

#### Anmerkung

In Mitgliedstaaten des EWR dürfen Prüfpräparate erst dann in klinischen Prüfungen angewendet werden, wenn das in Nummer 43 dieses Anhangs beschriebene Zweistufenverfahren abgeschlossen ist. Die erste Stufe ist die Zertifizierung jeder Charge durch die sachkundige Person des Herstellers oder Importeurs dahingehend, dass die Bestimmungen des Artikels 13 Absatz 3 Buchstabe a, b oder Buchstabe c der Richtlinie 2001/20/EG erfüllt und gemäß Artikel 13 Absatz 4 derselben Richtlinie dokumentiert sind. Gemäß der Richtlinie 2001/20/EG sind bei einer Charge eines Prüfpräparats keine weiteren Prüfungen bezüglich der Bestimmungen in Artikel 13 Absatz 3 Buchstabe a, b oder Buchstabe c derselben Richtlinie erforderlich, wenn die Charge in Begleitung eines von der sachkundigen Person unterzeichneten Chargenzertifikats von einem Mitgliedstaat in einen anderen verbracht wird. Um den freien Verkehr von Prüfpräparaten innerhalb der Mitgliedstaaten zu erleichtern, sollte der Inhalt dieser Zertifikate in der oben genannten harmonisierten Form vorliegen. Diese Form kann auch für die Zertifizierung von Chargen zur Verwendung im Mitgliedstaat des Herstellers oder Importeurs verwendet werden.