


Formular 151101_F01_02	Hinweise zum Erstellen der Erlaubnis	
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Schlüsselwörter	Hinweise; Herstellungserlaubnis; Einfuhrerlaubnis	
zugrunde liegendes Qualitätsdokument	VAW 151101 „Entscheidung über die Erteilung einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG oder Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 Abs. 1 AMG“	
Querverweise, Bezug	VAW 151101, Ziffer 3.5	
fachlich geprüft	Dr. Manfred Franck	19.05.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	26.05.2017
Pflichtformular	<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
im QS-System gültig ab		26.05.2017
in Kraft gesetzt		

Diese Hinweise wurden analog der „Interpretation of the Union Format for Manufacturer/Importer Authorisation“ der Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, (CoCP; aktuell gültige Fassung; im folgenden Text kurz Interpretation genannt) erstellt, siehe hierzu auch das Formulare Dokument 151101_F02.

Ebenso wurden die erläuternden Anmerkungen aus dem Vorläuferdokument MIA Interpretation Document zum besseren Verständnis mit angeführt. Dieses Dokument ist ebenfalls in dem Formulare Dokument 151101_F02 enthalten.

Es handelt sich um Vorgaben der europäischen Union, die in das nationale länderübergreifende Qualitätssicherungssystem aufzunehmen sind. Ziel ist die einheitliche Ausstellung von Herstellungs-/Einfuhrerlaubnissen bzw. von Zertifikaten über die Übereinstimmung mit den Grundsätzen und Leitlinien der guten Herstellungspraxis (GMP) in ganz Europa. Diese Ausführungen sollen dazu dienen, dass Missinterpretationen bezüglich des Inhalts der Urkunden zukünftig vermieden bzw. ausgeschlossen werden.

Die untenstehenden Erläuterungen in roter Schrift sind Bestandteil der Interpretation, werden aber in der offiziellen Erlaubnisurkunde nicht wiedergegeben.

Die Hinweise in blauer Schrift sind nicht Gegenstand der Interpretation. Sie wurden der Übersetzung hinzugefügt, um spezifische deutsche Fragestellungen zu beantworten und/oder zusätzliche Arbeitserleichterungen zu liefern, und sind nicht Teil der offiziellen Erlaubnis.

HERSTELLUNGSERLAUBNIS

[Die Erlaubnis bezieht sich auf die Art. 40 (1) der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 44 (1) der Richtlinie 2001/82/EG in aktueller Fassung und ist auch notwendig für Einfuhren aus Drittstaaten in einen Mitgliedsstaat.

Hilfe zur Interpretation dieser Vorlage kann auch im Hilfemenu der EudraGMDP-Datenbank erhalten werden.]

1. Nummer der Erlaubnis / Aktenzeichen
2. Name des Erlaubnisinhabers
3. Anschrift/en der Betriebsstätte/n des Herstellers
(Es sind alle relevanten Betriebsstätten aufzuführen, die nicht über eine eigenständige Erlaubnis verfügen.)
4. Eingetragene Anschrift des Erlaubnisinhabers

Der Hersteller hat der zuständigen Behörde entsprechende Unterlagen als Nachweis über die nach den gesetzlichen Bestimmungen gültige Adresse vorzulegen. Diese Adresse kann von der Adresse der tatsächlichen Herstellungsstätte abweichen.

5. Umfang der Erlaubnis sowie Darreichungsformen gemäß Anlage 1 und/oder 2
(Für jede Betriebsstätte sind separate Anlagen auszustellen, sofern diese nicht über eine eigene Erlaubnis verfügen).
6. Rechtsgrundlage der Erlaubniserstellung

Hier ist auch die Rechtsgrundlage für die nationale Umsetzung der Vorgaben der Richtlinien 2001/83/EG und 2001/82/EG bzgl. der Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis anzugeben.

§ 13 Absatz 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der gültigen Fassung

§ 72 Absatz 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der gültigen Fassung

7. Name des verantwortlichen Bearbeiters der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, der die Erlaubnis erteilt hat.
8. Unterschrift
9. Datum

10. Anlagen

Anlage 1 beschreibt Herstellungs-/Einfuhrfähigkeiten mit Bezug zu Human- und Tierarzneimitteln.
Anlage 2 beschreibt Herstellungs-/Einfuhrfähigkeiten von Prüfpräparaten

Optionale Anlagen, sofern benötigt:

- Anlage 3 (Anschrift/en der Betriebsstätte/n beauftragter Hersteller)
- Anlage 4 (Anschrift/en beauftragter Prüfbetriebe)
- Anlage 5 (Name/n der sachkundigen Person/en)
- Anlage 7 (Datum der Inspektion, auf deren Grundlage die Erlaubnis erteilt wurde, Umfang der Inspektion)
- Anlage 8 (Liste der Produkte, auf die sich die Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis erstreckt)

Anlage 1: Umfang der Erlaubnis

Name und Anschrift der Betriebsstätte

Soweit ein Erlaubnisinhaber mehrere Standorte besitzt, sollte eine separate Anlage 1 für jede Betriebsstätte erstellt werden, die die dort ausgeführten Herstellungstätigkeiten spezifiziert.

- Humanarzneimittel
- Veterinärarzneimittel

Erlaubte Tätigkeiten

- Herstellungstätigkeiten (gemäß Teil 1)
- Einfuhrstätigkeiten (gemäß Teil 2)

TEIL 1 - HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

Der Umfang der Erlaubnis für die in Rede stehende Betriebsstätte wird durch die in diesem Abschnitt ausgewählten Tätigkeiten beschrieben. Jede einzelne Herstellungstätigkeit des Erlaubnisinhabers soll dazu im Folgenden angegeben werden.

Herstellungstätigkeiten: Darunter sind sämtliche Herstellungsschritte zur Herstellung einer Darreichungsform zu verstehen.

Primärverpacken: Das Einbringen des Arzneimittels in ein Behältnis oder eine andere Art Verpackungsmaterial, das direkt mit dem Arzneimittel in Kontakt steht, und das hermetische Verschließen.

Sekundärverpacken: Das Einbringen des primärverpackten Arzneimittels ggf. zusammen mit weiteren Komponenten in eine weitere Verpackung. Dies schließt auch die Kennzeichnung oder die Hinzufügen anderer Komponenten ein, die in der Zulassung bzw. Registrierung oder im Fall von klinischen Prüfmustern in der Produktspezifikation aufgeführt sind.

Chargenfreigabe: Diese bezieht sich auf die Freigabe zum Inverkehrbringen [gemäß § 16 AMWHV] (Endfreigabe) eines Arzneimittels durch die sachkundige Person.

Qualitätskontrolle: Alle Arten von Prüftätigkeiten, die in der Betriebsstätte aufgrund der Erlaubnis durchgeführt werden dürfen.

Entsprechend der Kapitel 3 und 5 des EU-GMP-Leitfadens sollen Hersteller Materialien, die in der Betriebsstätte verwendet werden, daraufhin bewerten, ob von ihnen eine potentielle Gefahr im Hinblick auf ihre pharmakologische Wirksamkeit, ihre Toxizität oder ihr Sensibilisierungspotential ausgeht.

Sofern eine Betriebsstätte zur Durchführung von Herstellungstätigkeiten oder zum Primärverpacken von stark sensibilisierenden, hochpotenten oder hochtoxischen oder gefährlichen (z.B. Radiopharmazeutika) Wirkstoffen oder Arzneimitteln autorisiert ist, sollte der entsprechende Punkt unter der betreffenden Darreichungsform aus den Dropdown-Menüs von EudraGMDP ausgewählt werden.

Jede Einschränkung (z.B. wenn ein Produkt in einer produktspezifischen Betriebsstätte/dedicated facility hergestellt wird) bzgl. eines Arzneimittels sollte mit Hinweis auf die entsprechende Darreichungsform angegeben werden.

Auswahlmöglichkeiten im Dropdown-Menü von EudraGMDP

- β -Lactam-Antibiotika
- Andere hoch sensibilisierende Materialien
- Lebende Zellen
- Pathogene Organismen (der biologischen Sicherheitsstufen 3 und 4)
- Radioaktive Arzneimittel
- Mittel gegen Ektoparasiten
- Andere (Freitexteintrag)

Beispielsweise sollten folgende Produkte unter „Andere“ eingetragen werden:

- Hochpotente Produkte
- Hochtoxische Produkte

Lagerung: Jede Betriebsstätte, die über eine Herstellungs-/Einführerlaubnis verfügt und Herstellungstätigkeiten durchführt bzw. Arzneimittel verpackt, ist auch zur Lagerung berechtigt. Sofern eine Betriebsstätte andere Herstellungstätigkeiten durchführt, welche die Erlaubnis zur Lagerung nicht automatisch beinhalten, sind die erlaubten Lagerungstätigkeiten unter Punkt 1.4.3 „Andere“ zu spezifizieren.

Vertrieb: Jede Betriebsstätte, die eine Herstellungs-/Einführerlaubnis besitzt und Herstellungstätigkeiten durchführt oder Arzneimittel verpackt, ist zum Vertrieb dieser Chargen berechtigt, sofern nichts Gegenteiliges unter Ergänzungen/klarstellende Anmerkungen eingetragen wurde.

Real Time Release Testing: Sofern ein Hersteller zum Real Time Release Testing anstelle einer oder mehrerer klassischer Endproduktkontrolltests autorisiert ist, sollte dies in Verbindung mit den Herstellungstätigkeiten für die entsprechende Darreichungsform spezifiziert werden.

Die Art des erlaubten Real Time Release Testing sollte unter Ergänzungen/klarstellende Anmerkungen angegeben werden. Der Gebrauch des Real Time Release Testing sollte allen relevanten Anforderungen der Erlaubnis oder klinische Prüfung entsprechen.

Beachte: Sofern eine Kategorisierung mit Freitextfeld gewählt wird, muss eine entsprechende Beschreibung der relevanten Tätigkeit vorgenommen werden.

1.1 Sterile Produkte

1.1.1 Aseptisch hergestellt (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)

- 1.1.1.1 Großvolumige flüssige Darreichungsformen
- 1.1.1.2 Lyophilisate
- 1.1.1.3 Halbfeste Zubereitungen
- 1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen
- 1.1.1.5 Feste Formen und Implantate
- 1.1.1.6 Andere aseptisch hergestellte Produkte <Freitext>

Beispiele für Tätigkeiten, die unter den Punkt 1.1.1.6 „Andere“ anzugeben sind:

Herstellung von sterilen Wirkstoffen (soweit diese Tätigkeit normalerweise von der ausstellenden Behörde als Fertigproduktherstellung erlaubt wird).

1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)

- 1.1.2.1 Großvolumige flüssige Darreichungsformen
- 1.1.2.2 Halbfeste Zubereitungen
- 1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen
- 1.1.2.4 Feste Formen und Implantate
- 1.1.2.5 Andere aseptisch hergestellte Produkte <Freitext>

Sofern die Sterilisation im Endbehältnis nicht in der Betriebsstätte ausgeführt wird, sollte ein Kommentar wie „Sterilisation im Endbehältnis wird durch eine andere Betriebsstätte vorgenommen“ unter **Einschränkungen oder Klarstellungen** gemacht werden.

1.1.3 Chargenfreigabe

Die Chargenfreigabe bezieht sich auf alle sterilen Darreichungsformen, sofern keine gegenteilige Aussage unter Einschränkungen/Klarstellungen gemacht wurde.

Im Gegensatz zur bisherigen Auffassung meint Chargenfreigabe nicht mehr ausschließliche Chargenfreigabe. Soweit in einer Betriebsstätte eine Chargenfreigabe erfolgt, ist dies anzugeben.

1.2 Nichtsterile Produkte

1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)

- 1.2.1.1 Hartkapseln
- 1.2.1.2 Weichkapseln
- 1.2.1.3 Kaugummis
- 1.2.1.4 Imprägnierte Trägersysteme
- 1.2.1.5 Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung
- 1.2.1.6 Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung
- 1.2.1.7 Medizinische Gase
- 1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen
- 1.2.1.9 Zubereitungen unter Druck
- 1.2.1.10 Radionuklid-Generatoren
- 1.2.1.11 Halbfeste Arzneiformen
- 1.2.1.12 Suppositorien
- 1.2.1.13 Tabletten
- 1.2.1.14 Transdermale Systeme
- 1.2.1.15 Produkte zur intraruminalen Anwendung
- 1.2.1.16 Arzneimittelvormischungen
- 1.2.1.17 Andere nichtsterile Produkte <Freitext>

Unter Zubereitungen unter Druck gem. Punkt 1.2.1.9 versteht man solche Zubereitungen, die sich in speziellen Behältern unter Gasdruck befinden. Sofern z.B. ein flüssiges Aerosol durch mechanisches Pumpen erzeugt wurde und nicht mit einem Treibgas, ist das Produkt unter „flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung“ oder „flüssige Darreichungsform zur inneren Anwendung“ zu kategorisieren.

Beispiele zu den Tätigkeiten, die unter Punkt 1.2.1.17 „Andere“ anzugeben sind:

Herstellung von Zwischenprodukten (diese sollten spezifiziert werden; z.B. Pulver zur weiteren Verarbeitung)

Überverkapselung (üblicherweise im Zusammenhang mit klinischen Prüfpräparaten angewendet; Kontrollen können von den üblicherweise verwendeten Füllverfahren von Hartkapseln abweichen).

Beispiele zu den Tätigkeiten, die unter Punkt 1.2.1.8 „Andere feste Arzneiformen“ anzugeben sind:

Granulate oder Pulver fallen unter diese Rubrik. Dies ist unter Einschränkungen oder Klarstellungen zu spezifizieren („Tätigkeiten unter Pkt. 1.2.1.8: Granulate“, „Activities unter item 1.2.1.8 - granules“).

Empfehlung: Unter Einschränkungen oder Klarstellungen sollte ggf. hinzugefügt werden, dass Tabletten auch überzogene Tabletten umfassen („Pkt. 1.2.1.13 Tabletten schließt überzogene Tabletten ein“, „Item 1.2.1.13 Tablets includes coated tablets“).

1.2.2. Chargenfreigabe

Die Chargenfreigabe bezieht sich auf alle nicht-sterilen Darreichungsformen, sofern unter „Einschränkungen / Klarstellungen“ nichts anderes angegeben wurde.

Im Gegensatz zur bisherigen Auffassung meint Chargenfreigabe nicht mehr ausschließliche Chargenfreigabe. Soweit in einer Betriebsstätte eine Chargenfreigabe erfolgt, ist dies anzugeben.

1.3 Biologische Arzneimittel

Definition von biologischem Arzneimittel/biologischem Wirkstoff

Biologisches Arzneimittel: Unter einem biologischen Arzneimittel versteht man ein Arzneimittel, das einen biologischen Wirkstoff enthält.

Biologischer Wirkstoff: Ein biologischer Wirkstoff ist ein Wirkstoff, der von einer biologischen Quelle hergestellt wurde oder aus einer biologischen Quelle extrahiert wurde und für den, zusammen mit dem Herstellungsprozess und seiner Kontrolle, eine Kombination aus physikalischen, chemischen und biologischen Prüfungen zur Charakterisierung sowie zur Bestimmung seiner Qualität erforderlich ist.

1.3.1 Biologische Arzneimittel (Liste der Produkte)

Kategorisierung von biologischen Produkten

Die folgenden Produktkategorien sollten genutzt werden, um festzulegen, ob eine Betriebsstätte Prozessschritte zur Herstellung eines biologischen Produkts durchführt. Die Herstellung des biologischen Wirkstoffs kann Teil einer kontinuierlichen Prozesskette zur Herstellung des Arzneimittels sein und diese Tätigkeiten sollten ebenfalls in diesem Abschnitt erfasst werden, soweit dies geeignet ist. Wenn sich die Herstellungsschritte auf eine Darreichungsform beziehen, die einen biologischen Wirkstoff beinhaltet, sollte diese Darreichungsform außerdem in der Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis angegeben werden (z. B. 1.1.1.2 Lyophilisate).

Blutprodukte [Einordnung nach EU-Regularien]: Diese Kategorie sollte ausgewählt werden, sofern Herstellungsschritte entweder mit Wirkstoffen erfolgen, die aus Blut gewonnen wurden oder einer Darreichungsform, die einen solchen Wirkstoff verwendet. Hierunter fallen z.B. Produkte wie Albumin, Plasma-Faktor VIII oder Immunglobuline, welche aus Blut gewonnen werden. Die Herstellung von Faktor VIII unter Einsatz einer biotechnologischen Methode fällt nicht unter diesen Abschnitt. Hier werden lediglich solche Herstellungsschritte für Blutprodukte (Humanarzneimittel) angegeben, welche nicht unter die Richtlinie 2002/98/EG fallen.

Für **Einrichtungen** mit Sitz in Deutschland sind unter 1.3 **alle Blutzubereitungen** im Sinne des § 4 Abs. 2 AMG anzugeben. Um dies zu ermöglichen, bietet die Anwendung PharmNet.Bund-Register unter Punkt 1.3 weitere Differenzierungen an. Diese Differenzierungen sind rein national und werden auch nicht in die Datenbank der Union „EudraGMDP“ transferiert.

Immunologische Arzneimittel: Dieser Abschnitt ist auszufüllen, sofern Herstellungsschritte mit biologischen Wirkstoffen bzw. Darreichungsformen, die einen immunologischen Wirkungsmechanismus haben (z.B. Impfstoffe), durchgeführt werden.

Zelltherapeutika: Dieser Abschnitt ist auszufüllen, sofern Herstellungsschritte mit Zelltherapeutika durchgeführt werden. Es sind nur solche Herstellungsschritte anzugeben, die nicht unter die Richtlinie 2004/23/EG fallen.

Tätigkeiten, die unter die Bestimmungen der §§ 20b und 20c AMG fallen, sind hier nicht aufzuführen.

Gentherapeutika: Dieser Abschnitt ist auszufüllen, sofern Herstellungsschritte mit Gentherapeutika durchgeführt werden.

Es sind ausschließlich solche Herstellungsschritte anzugeben, die nicht unter die Richtlinie 2004/23/EG fallen.

Tätigkeiten, die unter die Bestimmungen der §§ 20b und 20c AMG fallen, sind hier nicht aufzuführen.

Biotechnologische Produkte: Biotechnologie schließt die Verwendung von gentechnisch veränderten Säugetierzellen oder Mikroorganismen (z.B. Bakterien oder Hefen) oder biologischen Stoffen (z.B. Enzyme) zur Herstellung von biologischen Produkten ein.

[Diese Kategorie umfasst auch die nachfolgende Isolierung oder Modifikation eines so hergestellten Wirkstoffs.]

Diese Kategorie ist auszuwählen, wenn Herstellungsschritte im Zusammenhang mit dem biologischen Produkt unter Nutzung der Biotechnologie erfolgen.

Vom Menschen oder Tier gewonnene Produkte: Diese Kategorie ist auszuwählen, wenn Tätigkeiten zur Herstellung eines Wirkstoffs oder einer Darreichungsform erfolgen, die von Mensch oder Tier gewonnen werden (Zellen, Gewebeflüssigkeiten), mit Ausnahme von Blut.

Tätigkeiten, die unter die Bestimmungen der §§ 20b und 20c AMG fallen, sind hier nicht aufzuführen.

Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte: Diese Kategorie ist auszuwählen, wenn die Herstellungstätigkeiten mit biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten im Zusammenhang stehen.

Andere biologische Produkte (spezifizieren): Diese Kategorie ist auszuwählen, wenn die Herstellungstätigkeiten ein biologisches Produkt betreffen, das einen biologischen Wirkstoff beinhaltet, der nicht durch die oben genannten Kategorien abgedeckt ist.

- 1.3.1.1 Blutprodukte
- 1.3.1.2 Immunologische Produkte
- 1.3.1.3 Somatische Zelltherapeutika
- 1.3.1.4 Gentherapeutika
- 1.3.1.5 Biotechnologische Produkte
- 1.3.1.6 Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft
- 1.3.1.7 Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
- 1.3.1.8 Andere biologische Arzneimittel <Freitext>

1.3.2 Chargenfreigabe

Dieser Abschnitt ist bzgl. der Endfreigabe von biologischen Produkten durch die sachkundige Person auszufüllen. Bitte nehmen Sie ggf. ergänzende Eintragungen unter den Punkten 1.1.3 oder 1.2.2 vor, um zu spezifizieren, auf welche Darreichungsformen sich die Erlaubnis zur Freigabe biologischer Produkte bezieht.

Im Gegensatz zur bisherigen Auffassung meint Chargenfreigabe nicht mehr ausschließliche Chargenfreigabe. Soweit in einer Betriebsstätte eine Chargenfreigabe erfolgt, ist dies anzugeben.

- 1.3.2.1 Blutprodukte
- 1.3.2.2 Immunologische Produkte
- 1.3.2.3 Somatische Zelltherapeutika
- 1.3.2.4 Gentherapeutika
- 1.3.2.5 Biotechnologische Produkte
- 1.3.2.6 Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft
- 1.3.2.7 Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
- 1.3.2.8 Andere biologische Arzneimittel <Freitext>

1.4 Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit (jede andere relevante)

Hinweis: Sofern ein Hersteller in die Herstellung von pflanzlichen oder homöopathischen Arzneimitteln eingebunden ist (z. B. Tabletten), ist die entsprechende Darreichungsform in den Abschnitten 1.1 bis 1.3 als Ergänzung zu den untenstehenden Angaben anzugeben.

Wenn der Hersteller ausschließlich zur Herstellung von pflanzlichen oder homöopathischen Arzneimitteln autorisiert ist, ist dies in den „Erläuterungen/klarstellenden Bemerkungen“ in Verbindung mit den Darreichungsformen/Herstellungstätigkeiten anzugeben (z. B. ausschließlich pflanzliche Arzneimittel, ausschließlich homöopathische Arzneimittel).

Sofern Angaben unter Punkt 1.4.1.3 (biologische Wirkstoffe) gemacht wurden, ist Abschnitt 1.3 der Erlaubnis ebenso auszufüllen.

1.4.1 Herstellung von:

- 1.4.1.1 Pflanzlichen Arzneimitteln
- 1.4.1.2 Homöopathischen Arzneimitteln
- 1.4.1.3 Anderen Produkten <Freitext>

1.4.2 Sterilisation von Wirkstoffen / Ausgangsstoffen / Fertigprodukten / Primärpackmitteln oder Komponenten zur Anwendung eines sterilen Arzneimittels

Hier sind die entsprechenden Angaben zu machen, wenn die Sterilisationstätigkeiten nicht im Zusammenhang mit der Herstellung von Darreichungsformen durchgeführt werden, z.B. wenn der Erlaubnisinhaber für einen Hersteller im Lohnauftrag die Gammabestrahlung durchführt.

- 1.4.2.1 Filtration
- 1.4.2.2 Trockene Hitze
- 1.4.2.3 Dampf
- 1.4.2.4 Chemisch
- 1.4.2.5 Gammastrahlen
- 1.4.2.6 Elektronenstrahlen

1.4.3 Andere <Freitext>

Beispiele für Tätigkeiten, die unter den Punkt 1.4.3 „Andere“ fallen:

Lagerung (Lagerung ist beispielsweise anzugeben, wenn eine Betriebsstätte ausschließlich Arzneimittel freigibt und lagert.)

Hier ist es durch die europäische Interpretation zur Vermeidung von Missverständnissen ratsam, im Zweifelsfall „Lagerung“ „Storage“ einzutragen und dies ggf. in Sonderfällen zu spezifizieren, wenn z.B. nur Ausgangsstoffe gelagert werden. Nichtsdestoweniger ist nach wie vor für die ausschließliche Lagerung von Arzneimitteln oder erlaubnispflichtigen Wirkstoffen keine Erlaubnis gemäß § 13 AMG notwendig und vorgesehen (vergleiche § 4 Abs. 14 AMG).

1.5 Abpacken

1.5.1 Primärverpacken

Das Primärverpacken von sterilen Arzneimitteln ist bereits von den Herstellungstätigkeiten unter Abschnitt 1.1 abgedeckt, sofern unter Einschränkungen/klarstellende Anmerkungen nicht eine andere Angabe gemacht wurde.

[Nach europäischer Lesart ist die Primärverpackung steriler Arzneimittel integraler Teil der Bulkherstellung.]

- 1.5.1.1 Hartkapseln
- 1.5.1.2 Weichkapseln
- 1.5.1.3 Kaugummi
- 1.5.1.4 Imprägnierte Trägersysteme
- 1.5.1.5 Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung
- 1.5.1.6 Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung
- 1.5.1.7 Medizinische Gase
- 1.5.1.8 Andere feste Arzneiformen
- 1.5.1.9 Zubereitungen unter Druck
- 1.5.1.10 Radionuklid-Generatoren
- 1.5.1.11 Halbfeste Arzneiformen
- 1.5.1.12 Suppositorien
- 1.5.1.13 Tabletten
- 1.5.1.14 Transdermale Systeme
- 1.5.1.15 Produkte zur intraruminalen Anwendung
- 1.5.1.16 Arzneimittelvormischungen
- 1.5.1.17 Andere nichtsterile Arzneimittel <Freitext>

Beispiele für Aktivitäten, die unter Punkt 1.5.1.17 „Andere nichtsterile Arzneimittel“ angegeben werden sollen:

Wenn der Erlaubnisinhaber primärverpackt, tatsächlich aber keine Darreichungsform herstellt (z .B. Implantate), die im Endbehältnis sterilisiert wird, ist sinngemäß folgender Text einzufügen:
Primärverpacken von [Name der Darreichungsform], die im Endbehältnis sterilisiert werden.

1.5.2 Sekundärverpacken

Sofern Sekundärverpacken ausgewählt wurde, wird angenommen, dass der Hersteller zum Sekundärverpacken aller Darreichungsformen berechtigt ist, sofern nichts anderes unter „Einschränkungen oder Klarstellungen“ angegeben wurde.

1.6 Qualitätskontrolle

Sofern in der Betriebsstätte Qualitätskontrolle durchgeführt wird, ist die erlaubte Prüftätigkeit unten zu spezifizieren.

- 1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität
- 1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nichtsteriler Produkte
- 1.6.3 Chemisch/Physikalisch
- 1.6.4 Biologisch

Einschränkungen oder Klarstellungen bezüglich der Herstellungstätigkeiten:

Sofern es sich nicht um ganz allgemeine Hinweise zu den Aktivitäten der Betriebsstätte handelt, empfiehlt sich die Angabe der laufenden Nummer, auf welche sich die Einschränkungen/Klarstellungen beziehen.

Die Einschränkungen/Klarstellungen können entweder als „vertraulich“ oder „öffentlich“ gekennzeichnet werden. Im letzteren Fall ist jede Anmerkung für die Öffentlichkeit einsehbar via EudraGMDP, wohingegen die mit „vertraulich“ gekennzeichneten Einschränkungen nur von „registrierten Nutzern“ eingesehen werden können.

Teil 2 - EINFUHR TÄTIGKEITEN

2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel

Die erlaubten Prüftätigkeiten sind zu spezifizieren, wenn in der Betriebsstätte Qualitätskontrolle an eingeführten Arzneimitteln durchgeführt werden darf. Dieser Abschnitt sollte auch dann ausgefüllt werden, wenn bereits unter 1.6. Eintragungen vorgenommen wurden.

- 2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität
- 2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nichtsteriler Produkte
- 2.1.3 Chemisch/Physikalisch
- 2.1.4 Biologisch

2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

Hier erfolgen Angaben zur Freigabe eines importierten Fertigarzneimittels oder von Bulkware der Darreichungsform, die nach Einfuhr verpackt wird. Sofern der Erlaubnisinhaber auch die Betriebsstätte der physischen Einfuhr ist, ist zusätzlich ein Eintrag unter 2.3.1 vorzunehmen.

In der Erlaubnis von Herstellern für Arzneimittel zur klinischen Prüfung sollte die Möglichkeit der Freigabe von importierten Vergleichspräparaten unter Einschränkungen / Klarstellungen mit Angabe der jeweiligen Produktkategorie kenntlich gemacht werden.

Soweit eine Einfuhr zur unmittelbaren Anwendung gemäß § 72 Abs. 1 AMG in Verbindung mit den besonderen Bedingungen des § 72 Abs. 2 AMG erfolgt, ist dies wo möglich unter der entsprechenden Rubrik oder aber ersatzweise unter Einschränkungen oder Klarstellungen aufzuführen.

2.2.1 Sterile Produkte

- 2.2.1.1 Aseptisch hergestellt
2.2.1.2 im Endbehältnis sterilisiert

2.2.2 *Nichtsterile Produkte*

2.2.3 *Biologische Arzneimittel.*

Es sollte zusätzlich auch die jeweiligen Darreichungsformen für die unten angeführten biologischen Produkte unter Punkt 2.2.1 oder 2.2.2 ausgewählt werden.

- 2.2.3.1 Blutprodukte
2.2.3.2 Immunologische Produkte
2.2.3.3 Somatische Zelltherapeutika
2.2.3.4 Gentherapeutika
2.2.3.5 Biotechnologische Produkte
2.2.3.6 Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft
2.2.3.7 Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte
2.2.3.8 Andere biologische Arzneimittel <Freitext>

2.3. *Andere Einfuhrfähigkeiten* (jede andere relevante Einfuhraktivität, die oben nicht erwähnt ist,)

2.3.1 Betriebsstätte der physischen Einfuhr

Wenn Punkt 2.3.1 ausgewählt wurde, ist die Betriebsstätte autorisiert, Arzneimittel zu importieren, welche noch durch die sachkundige Person freizugeben sind. Die Erlaubnis zur Freigabe muss in Abschnitt 2.2 für die relevanten Produktgruppen separat angegeben werden.

2.3.2 Einfuhr von Zwischenprodukten, die weiterverarbeitet werden

Die Art des Zwischenproduktes sollte spezifiziert werden, z. B. Granulat, steriler Wirkstoff, teilweise hergestelltes biologisches Produkt.

- 2.3.3 Biologischer Wirkstoff
2.3.4 Andere (Freitext)

Einschränkungen oder Klarstellungen bezüglich der Herstellungstätigkeiten:

Sofern es sich nicht um ganz allgemeine Hinweise zu den Aktivitäten der Betriebsstätte handelt, empfiehlt sich die Angabe der laufenden Nummer, auf die sich die Einschränkungen / Klarstellungen beziehen.

Die ergänzenden Anmerkungen können entweder als „vertraulich“ oder „öffentlich“ gekennzeichnet werden. Im letzteren Fall ist jede Anmerkung für die Öffentlichkeit einsehbar via EudraGMDP, wohingegen die mit „vertraulich“ gekennzeichneten Einschränkungen nur von „registrierten Nutzern“ eingesehen werden können.

Es ist wie in allen anderen Abschnitten auch notwendig, alle Kommentare zusätzlich in der englischen Fassung zu machen, um eine europaweite Transparenz zu gewährleisten. Hier bietet es sich beispielsweise an, auf **Grundrisspläne** zu **referenzieren** (z. B. „Diese Erlaubnis basiert auf den mit Schreiben vom xx. MONAT xxxx übersandten Grundrissplänen (ID zzzzzz)“, „This authorisation is based on floor plans sent with letter of xx MONTH xxxx (ID zzzzzz)“).

Informativer Abschnitt:

Die folgenden Beispiele werden zum besseren Verständnis der europaweit praktizierten Vorgehensweise wiedergegeben. Sie stammen aus dem MIA Interpretation Document (Vorgängerversion des europäischen Formates „Interpretation of the Union Format for Manufacturer / Importer Authorisation“ der Compilation of Community Procedures):

Der Erlaubnisinhaber ist berechtigt die folgenden Herstellungstätigkeiten durchzuführen:

A Herstellung von Tabletten, allerdings erfolgt Verpacken und Freigabe in einer anderen Betriebsstätte

Was ist anzugeben?

- 1.2 Nichtsterile Produkte
- 1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)
- 1.2.1.13 Tabletten

Einschränkungen oder Klarstellungen: - keine -

B Herstellung von Bulk, allerdings erfolgt Verpacken und Freigabe in einer anderen Betriebsstätte. Zudem ist der Erlaubnisinhaber berechtigt zum Primär- und Sekundärverpacken von Kapseln.

Was ist anzugeben?

- 1.2 Nichtsterile Produkte
- 1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)
- 1.2.1.13 Tabletten

- 1.2.2 Chargenfreigabe

- 1.5 Verpacken
- 1.5.1 Primärverpacken
- 1.5.1.1 Hartkapseln
- 1.5.2 Sekundärverpacken

Einschränkungen oder Klarstellungen: - keine –

C Herstellung von Granulaten, die in einer anderen Betriebsstätte verpackt und freigegeben werden. Zudem ist der Erlaubnisinhaber berechtigt zur Freigabe von Kapseln, welche in einer anderen Betriebsstätte verpackt werden.

Was ist anzugeben?

- 1.2 Nichtsterile Produkte
- 1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)
- 1.2.1.17 Andere

- 1.2.2 Chargenfreigabe

Einschränkungen oder Klarstellungen: 1.2.1.17 bezieht sich auf Granulate vorliegend als Bulk zur weiteren Verarbeitung. Die Weiterverarbeitung und Chargenfreigabe erfolgt in einer anderen Betriebsstätte. / 1.2.1.17 - refers to manufacture of intermediate bulk granules which undergo further processing/final certification at another site.

Offensichtlich wird hier davon ausgegangen, dass das Granulat noch zu Kapseln o.ä. weiter verarbeitet wird. Würde es nur noch primärverpackt, z. B. in Sachets, sollte 1.2.1.8 andere feste Arzneiformen angewählt werden.

D Der Erlaubnisinhaber ist berechtigt die folgenden Herstellungstätigkeiten durchzuführen:

- **Herstellung eines sterilen Lyophilisates. Es handelt sich um ein biologisches Produkt, dessen biologischer Wirkstoff, der durch ein biotechnologisches Verfahren in einer anderen Betriebsstätte hergestellt wird.**
- **Einfuhr eines biologischen Wirkstoffs, welcher in der Betriebsstätte aseptisch abgefüllt bzw. gefriergetrocknet wird.**
- **Chargenfreigabe einer eingeführten aseptisch hergestellten kleinvolumigen flüssigen Darreichungsform und eines Lyophilisates, welche jeweils einen biologischen Wirkstoff beinhalten, die aus biologischen Prozessen gewonnen werden.**
- **Qualitätskontrolle bezüglich der in der Betriebsstätte hergestellten bzw. eingeführten Produkte.**

Was ist anzugeben?

TEIL 1 – Herstellungstätigkeiten

- 1.1 Sterile Produkte
 - 1.1.1 Aseptisch hergestellt (*Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen*)
 - 1.1.1.2 Lyophilisate
 - 1.1.3 Chargenfreigabe
- 1.3 Biologische Arzneimittel (Herstellungstätigkeiten)
 - 1.3.1.5 Biotechnologische Produkte
 - 1.3.2 Chargenfreigabe
 - 1.3.2.5 Biotechnologische Produkte
- 1.4.2 Sterilisation von Wirkstoffen / Ausgangsstoffen / Fertigprodukten
 - 1.4.2.1 Filtration

Soweit die Einrichtung den Wirkstoff auch an andere abgibt, ist zusätzlich in Abschnitt 1.4.3 auch die Wirkstoffherstellung (aseptische Abfüllung bzw. Gefrietrocknung) anzugeben.

- 1.6 Qualitätskontrolle
 - 1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität
 - 1.6.3 Chemisch/Physikalisch
 - 1.6.4 Biologisch

TEIL 2 – Einfuhrtätigkeiten

- 2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel
 - 2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität
 - 2.1.3 Chemisch/Physikalisch
 - 2.1.4 Biologisch
- 2.2.1 Sterile Produkte
 - 2.2.1.1 Aseptisch hergestellt
- 2.2.3 Biologische Arzneimittel
 - 2.2.3.5 Biotechnologische Produkte
- 2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten
 - 2.3.3 Biologische Wirkstoffe

Einschränkungen oder Klarstellungen: 1.3.1.5 bezieht sich auf die Herstellung von Darreichungsformen, die einen biologischen Wirkstoff beinhalten. / 1.3.1.5 - refers to manufacture of dosage forms containing biological active substance.

Auf der vorgeschlagenen Grundlage könnte die Einrichtung jegliches Lyophilisat aseptisch herstellen, sowie zusätzlich alle biotechnologischen Produkte, die biologische Wirkstoffe enthalten. Soweit es sich um eine Einrichtung mit einer Vielzahl derartiger Produkte handelt und/oder in Anlage 8 einzelne Produkte genannt werden, kann dies sachgerecht sein.

Bei Bedarf sollten weitere Einschränkungen gemacht werden, z. B. eine Kopplung an bestimmte Wirkstoffgruppen und die Beschränkung der aseptischen Herstellung auf diese Gruppen.

1.1.3 ist hier auf die Chargenfreigabe aseptisch hergestellter zu beschränken, andernfalls wird die Chargenfreigabe für sämtliche sterile Produkte erlaubt.

Der Vollständigkeit halber werden in dem Dokument „MIA Interpretation Document“ (151101_F02) ergänzende Angaben zur Herstellung von biologischen Wirkstoffen / Antigenen angefügt (Anlage 2). Diese Anlage ist nicht Teil des europäischen Formates der derzeitigen Herstellungs-/Einfuhrerlaubnis. Die dort enthaltene Terminologie ist Ergebnis der Diskussionen auf dem 49. IWG GMDP Meeting und soll im Rahmen des Themenkomplexes „dedicated facilities“ konkretisiert werden. Aus diesem Grunde werden die bisherigen Ausführungen hier nicht mit angeführt.