

Dienststelle/zuständige Behörde

MERKBLATT¹

für die Antragstellung auf Erteilung einer Erlaubnis zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln (FüAM) aus Arzneimittel-Vormischungen nach § 13 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes²

Dem Antrag sind folgende Unterlagen beizulegen:

1. Angaben zur Firma und falls abweichend auch zur Betriebsstätte

- Name
- Anschrift (einschließlich Telefon- und Telefaxnummer sowie E-Mail-Adresse, sofern vorhanden)
- Handelsregisterauszug
- Gewerbeanmeldung

2. Name, Anschrift und telefonische Erreichbarkeit folgender Personen

- a) sachkundige Person nach § 14 AMG
- b) Leiter der Herstellung
- c) Leiter der Qualitätskontrolle
- d) Person, der die Beaufsichtigung des technischen Ablaufs der Herstellung übertragen ist
- e) Stufenplanbeauftragter
- f) Informationsbeauftragter

3. Nachweise von Personen, die Funktionen nach dem Arzneimittelgesetz zu erfüllen haben

- a) sachkundige Person nach § 14 AMG
 - beglaubigte Kopie der Approbationsurkunde als Apotheker bzw. des Zeugnisses über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie, der Human- oder der Veterinärmedizin abgelegte Prüfung (§ 15 Abs. 1 Nr. 1 und 2 in Verbindung mit § 15 Abs. 5 AMG)
 - aktuelles polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei einer Behörde (Beleg-Art O)
 - persönliche schriftliche Erklärung, dass die jeweils verantwortliche Person gemäß § 14 Abs. 1 AMG die ihr obliegenden Verpflichtungen ständig erfüllen kann
- b) Leiter der Herstellung (§ 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG)
 - aktuelles polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei einer Behörde (Beleg-Art O)
- c) Leiter der Qualitätskontrolle (§ 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG)
 - aktuelles polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei einer Behörde (Beleg-Art O)

¹ Stand: 13.6.06

² Bekanntmachung der Neufassung des Arzneimittelgesetzes vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394)

- d) Person, die den technischen Ablauf der Herstellung beaufsichtigt (§ 14 Abs. 1 Nr. 5a AMG)
- Nachweis, dass ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der Mischtechnik vorhanden sind
- e) Stufenplanbeauftragter (§ 63a AMG)
- aktuelles polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei einer Behörde (Beleg-Art O)
 - beglaubigte Kopie des Zeugnisses über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Humanmedizin, der Humanbiologie, der Veterinärmedizin oder der Pharmazie abgelegte Prüfung und eine mindestens zweijährige Berufserfahrung oder durch den Nachweis nach § 15 AMG
- f) Informationsbeauftragter (§ 74a AMG)
- aktuelles polizeiliches Führungszeugnis zur Vorlage bei einer Behörde (Beleg-Art O)
 - beglaubigte Kopie des Zeugnisses über eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Humanmedizin, der Humanbiologie, der Veterinärmedizin, der Pharmazie, der Biologie oder der Chemie abgelegte Prüfung und eine mindestens zweijährige Berufserfahrung oder durch den Nachweis nach § 15 AMG

4. Lageplan/Angaben zum Personal- und Materialfluss

- Beschreibung (aussagekräftige Bauzeichnung oder maßstabgerechte Skizze) der für die Herstellung, Prüfung und Lagerung der Arzneimittel bestimmten Räume (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG) in doppelter Ausfertigung
- Angaben zum Personal- und Materialfluss

5. Angaben zur Eignung der Einrichtungen (§ 14 Abs. 1 Nr. 6 und 6a AMG)

- Nachweis über die Misch- und Arbeitsgenauigkeit der Anlage
- Darstellung von kritischen Stellen bei der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln zur Validierung von Arbeitsgängen

6. Angaben zur Herstellung von Arzneimitteln (§ 56 Abs. 1 AMG)

Art der Herstellung vom FüAM (z.B. Herstellung auf Vorrat, Herstellung auf Grund von Einzelrezepturen)

7. Wenn zutreffend: Angaben zu externen Prüfeinrichtungen (gemäß § 14 Abs. 4 Nr. 3 AMG)

Sofern Arzneimittelprüfungen, im Wesentlichen die Prüfung auf Homogenität, außerhalb der Betriebsstätte in beauftragten Betrieben durchgeführt werden sollen, sind diese ebenfalls zu benennen (Einrichtung, Sitz, Ansprechpartner, Prüfparameter und Prüfmethodik).

Abgrenzungsverträge gem. § 9 AMWHV³ zwischen Antragsteller und beauftragtem Betrieb sind beizubringen.

8. Wenn zutreffend: Liste von **Dienstleistern (Spediteure)** und die mit ihnen geschlossenen Verträge.

Sonstige Hinweise:

- In Betrieben, die ausschließlich FÜAM herstellen, kann die sachkundige Person nach § 14 AMG gleichzeitig Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle sein (§ 14 Abs. 2 AMG).
- Der Stufenplanbeauftragte kann gleichzeitig sachkundige Person nach § 14 AMG sein (§ 63a Abs. 2 AMG).
- Der Informationsbeauftragte kann gleichzeitig Stufenplanbeauftragter sein (§ 74a Abs. 2 AMG).
- U.U. werden im Zuge der Bearbeitung des Erlaubnis-antrages weitere Unterlagen angefordert oder vor Ort eingesehen.
- Die Arzneimittelherstellung ist erst nach erfolgter Abnahmebesichtigung und Erteilung der Erlaubnis gem. § 13 AMG zulässig.
- Die Ausstellung einer Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln ist gemäß landesrechtlicher Regelungen kostenpflichtig. Eine etwaige Versagung des Antrages durch die Behörde sowie Rücknahme des Antrages durch den Antragsteller sind ebenfalls kostenpflichtig.

³ Referentenentwurf (Stand: 16.05.2006)

Spezifische Anforderungen für Fütterungsarzneimittelhersteller mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

Die Hinweise erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und sind ggf. dem Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen. Grundlage sind im Wesentlichen das Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und der EU-GMP-Leitfaden⁴.

Qualitätssicherungssystem (§ 3 AMWHV/ Kapitel 1 EU-GMP-Leitfaden):

Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes pharmazeutisches QS-System entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben, welches die arzneimittelrechtlichen Anforderungen berücksichtigt (insbesondere Verantwortlichkeiten der arzneimittelrechtlichen Funktionsträger, Prüfung tierärztlicher Verschreibung gemäß § 56 Abs. 2 AMG, Umgang mit Abweichungen und Änderungen, Umgang mit nicht spezifikationskonformen Prüfergebnissen sowie Kennzeichnung von Arzneimitteln. .

Bereits bestehende QS-Systeme (z.B. DIN ISO) sind ggf. hinsichtlich arzneimittelrechtlicher Vorschriften zu modifizieren.

Personal (§§ 4 und 12 AMWHV):

Die Aufgaben des Personals in leitender oder verantwortlicher Stellung sind in einem Organigramm und in den Stellenbeschreibungen festzulegen und von den entsprechenden Personen wahrzunehmen (s. Ziff. 2.3 ff. EU-GMP-Leitfaden).

Insbesondere für dieses Personal sind regelmäßige Schulungen durchzuführen und im Voraus zu planen.

Betriebsräume und Einrichtungen (§ 5 AMWHV):

Eine Beschreibung (Bauzeichnung oder maßstabsgerechte Zeichnung) der für die Herstellung, Prüfung sowie Lagerung der Arzneimittel bestimmten Räume und Einrichtungen hat vorzuliegen.

Die Qualifizierung der Herstellungseinrichtungen (z.B. Mischer, Pelletierpresse) muss nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Mischgenauigkeit der Anlagen muss die homogene Einmischung der verwendeten Arzneimittel-Vormischungen gewährleisten.

Für die Aufbewahrung von Arzneimittel-Vormischungen und Rückstellmustern (§ 30 Abs. 7 AMWHV) sind ausreichend und geeignete Räumlichkeiten bzw. Einrichtungen vorzuhalten.

⁴ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>

Herstellung (§ 13 i.V. mit § 30 Abs. 2 AMWHV):

Das Herstellungsverfahren muss einer Risikoanalyse unterzogen werden; diese sollte z. B. die Einmischrate, die Variabilität der Futtermittelzusammensetzung, die Kompatibilität der Bestandteile, Stabilität der Wirkstoffe und die Reproduzierbarkeit der Herstellungsverfahren berücksichtigen und ist Grundlage für einen zuvor festzulegenden Validierungsplan, in dem auch die Akzeptanzkriterien festzulegen sind.

Die Validierung kann produktionsbegleitend erfolgen.

Für die Reinigung der Produktionsanlagen sind schriftliche Reinigungsanweisungen zu erstellen. Dabei ist es zulässig, im Rahmen eines schriftlich dokumentierten Konzepts Aufwand und Effektivität der Reinigung unter Berücksichtigung des jeweiligen Vorproduktes gestuft festzulegen. Die Eignung der gründlichsten Reinigungsstufe ist im Rahmen der Reinigungsvalidierung nachzuweisen. Die Anlagen sollten vollständig einsehbar sein.

Bei vollständig einsehbaren Anlagen kann der Eignungsnachweis durch eine Sichtkontrolle der produktberührenden Oberflächen erfolgen. Dabei dürfen keine oder zumindest keine relevanten Rückstände erkennbar sein.

In Anlehnung an die PIC-Empfehlung (s. Ziff. 7.11.3)⁵ gilt ein Reinigungsverfahren auch als geeignet, wenn bei der geringsten laut Herstellungsanweisung zulässigen Mischerbeladung nicht mehr als 0,1% des Vorproduktes in die nachfolgende FÜAM-Charge verschleppt werden.

Die Minimierung der Verschleppung ist nach dem derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik vorzunehmen (z. B. end of line-Technologie).

Futtermittelrechtliche Vorschriften bleiben davon unberührt (§ 30 Abs. 1 AMWHV).

Prüfung (§ 14 i.V. mit § 30 Abs. 3 AMWHV):

Es ist ein Konzept für die Art und Häufigkeit der durchzuführenden Prüfungen auf Homogenität und Kontamination mit pharmakologisch wirksamen Stoffen zu erstellen, das eine systematische Vorgehensweise bei Nichteinhaltung der Spezifikationsgrenzen vorsieht. Eine Beschränkung auf stichprobenweise Prüfung ist zulässig, solange kein Zweifel an der Beschaffenheit des Fütterungsarzneimittels besteht.

⁵ Empfehlungen bezüglich Validierungsmasterplan, Installations- und Funktionsqualifizierung, Validierung nicht steriler Prozesse und Reinigungsvalidierung, PI 006-1 (<http://www.picscheme.org/index.htm>)

Als geeignetes Verfahren bei einer stichprobenweisen Prüfung auf Homogenität wird folgende Vorgehensweise angesehen:

- Es sind mindestens 10 Proben repräsentativ aus einer Charge zu ziehen.
- In jedem Fall müssen 2 von den Einzelproben untersucht werden, soweit eine oder beide von diesen Proben unter 80 bzw. über 120 % des Sollwertes liegen, sind die restlichen Einzelproben zu untersuchen. Der Mittelwert dieser 10 Einzelproben muss innerhalb von 90 und 110% des Sollwertes liegen. Die Einzelwerte von mindestens 8 Proben müssen 85 bis 115 % des Mittelwertes betragen; maximal 2 Proben dürfen im Bereich von 75 bis 125 % des Mittelwertes liegen.
- Die Homogenität kann auch mittels geeigneter alternativen Methoden bestimmt werden.

Nach der neuen Rechtslage ist auch die Prüfung auf Kontamination mit pharmakologisch wirksamen Stoffen durchzuführen. Diese Vorschrift findet jedoch erst Anwendung, wenn geeignete Prüfverfahren vorliegen.

Die Prüfverfahren hierfür sind dem Zweck entsprechend zu validieren.

Herstellung und Prüfung im Auftrag (§ 9 AMWHV):

Es dürfen nur solche Einrichtungen beauftragt werden, die über eine entsprechende Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG verfügen oder die die Anforderungen als externe Prüfeinrichtungen nach § 14 Abs. 4 Nr. 3 AMG erfüllen. Für die Beauftragung ist ein schriftlicher Vertrag aufzusetzen, der u.a. die Verantwortlichkeiten lückenlos regelt und insbesondere dem Auftraggeber ein Auditrecht einräumt. Die Verantwortlichkeiten des Leiters der Qualitätskontrolle bleiben davon unberührt.

Kennzeichnung (§ 15 i.V. mit § 30 Abs. 5 AMWHV):

Fütterungsarzneimittel sind gemäß §§ 10, 11 und 56 Abs. 4 AMG zu kennzeichnen. Dabei sind die Angaben der Arzneimittelvormischungen zu berücksichtigen.

Freigabe (§ 19 AMG und § 16 AMWHV):

Die sachkundige Person nach § 14 AMG ist dafür verantwortlich, dass jede Charge eines Fütterungsarzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft worden ist. Sie hat die Einhaltung dieser Vorschriften für jede Fütterungsarzneimittelcharge in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument zu bescheinigen (Freigabe).

Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind, essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und ggf. die Ergebnisse von Inprozesskontrollen berücksichtigt

wurden und die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Fütterungsarzneimittel mit ihren Spezifikationen bestätigt hat.

Für den Fall der Abwesenheit der sachkundigen Person nach § 14 AMG kann nach § 30 Abs. 6 AMWHV die Freigabe durch eine beauftragte Person erfolgen, die über ausreichende Ausbildung und Kenntnisse verfügt. Die Beauftragung muss schriftlich erfolgen. Die sachkundige Person nach § 14 AMG, die auch in diesem Falle neben der beauftragten Person die Verantwortung trägt, hat die vorläufige Freigabe nachträglich schriftlich zu bestätigen.

Das Verfahren der Freigabe ist in einer schriftlichen Verfahrensanweisung verbindlich festzulegen.

Sonstiges:

Es ist die Dokumentation u.a. von

- Herstellungsanweisungen und -protokollen,
- Prüfungsanweisungen und -protokollen,
- Reinigungsanweisungen
- Validierungsverfahren

verfügbar zu halten.