

Merkblatt

Wirkstoffe

Seit 10. November 2006 ist durch das Inkrafttreten der Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) der Handel mit Wirkstoffen anzeigepflichtig geworden. Unternehmen, die mit Wirkstoffe herstellen, handeln und/oder lagern, unterliegen damit auch der Überwachung durch die zuständige Behörde (in Schleswig-Holstein: Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein, LAsD Dezernat 31 Arzneimittelüberwachung).

Dieses Merkblatt befasst sich im Wesentlichen mit Fragestellungen des Handels mit pharmazeutischen Wirkstoffen. Um Ihnen eine Hilfestellung zu geben, finden Sie im Folgenden Antworten auf zahlreiche, immer wiederkehrende Fragen und Unsicherheiten:

Was versteht man unter dem Begriff „Wirkstoff“ im Sinne des Arzneimittelgesetzes?

Das Arzneimittelgesetz (AMG) gibt in § 4 Abs. 19 eine Definition für Wirkstoffe. Wirkstoffe sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden [...].

Natürlich gibt es eine Vielzahl von Stoffen, für die verschiedene Zweckbestimmungen in Frage kommen. Im Rahmen Ihrer Sorgfaltspflicht sollten Sie in solchen Fällen ggf. mit Ihren Kunden Rücksprache nehmen, um klarzustellen, welche Zweckbestimmung für das Produkt vorgesehen ist. Insbesondere wenn Sie sich nicht als Wirkstoffhandelsbetrieb bei unserer Behörde angezeigt haben, sollten Sie diese Zweifelsfälle dokumentieren oder durch eine Mitteilung an Ihre Kunden deutlich machen, dass Sie die Stoffe nicht als Wirkstoffe im Sinne des AMG in den Verkehr bringen.

Auf wen ist die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) anzuwenden?

Betriebe, Einrichtungen und Personen, die

- Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind und die menschlicher oder tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden,
- andere als die o.g. Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind,

gewerbsmäßig bzw. berufsmäßig herstellen, prüfen, lagern, in den Verkehr bringen, in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen, einführen oder ausführen (kein Transitgeschäft).

Für die genannten Tätigkeiten sind die Betriebe, Einrichtungen und Personen nach §§ 64 und 67 Arzneimittelgesetz (AMG) anzeige- und überwachungspflichtig. Näheres regeln die Abschnitte 1, 2, ggf. 3 sowie Abschnitt 4 der AMWHV.

Ausnahme: Die Anforderungen der AMWHV gelten u.a. nicht für

- Stoffe gem. Homöopathischem Arzneibuch, die zur Herstellung von Homöopathischen Zubereitungen als Ausgangsstoffe eingesetzt werden,
- Wirkstoffe, die Stoffe im Sinne des § 3 Nummer 1, 2 oder 3 des Arzneimittelgesetzes sind oder enthalten, soweit sie nicht den Anforderungen des EG-GMP-Leitfadens unterliegen,
- Wirkstoffe für Ektoparasitika zur Anwendung an Tieren sowie
- Wirkstoffe für Arzneimittel, die ausschließlich zur Anwendung bei Heimtieren nach § 60 des Arzneimittelgesetzes bestimmt sind und für den Verkehr außerhalb der Apotheken zugelassen sind.

In diesem Falle ist durch die Einhaltung vergleichbarer Standards und Verfahren sicherzustellen, dass die Qualität der Herstellung und Prüfung gleichwertig zu den in den Abschnitten 2 bis 4 festgelegten Anforderungen ist.

Sind ätherische Öle, Vitamine und Lecithine etc. pharmazeutische Wirkstoffe?

Bei ätherischen Ölen, Vitaminen, Lecithinen und vielen anderen Stoffen, die verschiedene Einsatzgebiete haben können, ist die Einstufung als pharmazeutischer Wirkstoff davon abhängig, ob der Hersteller des Endproduktes den Stoff als arzneilich wirksamen Bestandteil in einem Arzneimittel einsetzt. Der Arzneimittelhersteller ist seinerseits verpflichtet, sich im Rahmen einer Lieferantenqualifizierung sehr genaue und gründliche Kenntnisse über seine Lieferanten zu verschaffen. Dies ist für die Erreichung des Qualitätszieles, der Herstellung von sicheren, qualitativ hochwertigen und wirksamen Arzneimitteln, erforderlich.

Was sind eigentlich erlaubnispflichtige Wirkstoffe?

Erlaubnispflichtige Wirkstoffe sind Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer, mikrobieller oder gentechnischer Herkunft sind. § 72 AMG bestimmt, dass für die Einfuhr dieser besonderen Wirkstoffe eine Einfuhrerlaubnis erforderlich ist.

Wer Wirkstoffe, die **menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden**, gewerbs- oder berufsmäßig herstellen oder aus Drittstaaten einführen will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde. Hier ist **das Merkblatt zur Herstellungserlaubnis / Einfuhrerlaubnis** ergänzend zu beachten. (**§ 13 und § 72 AMG**)

Was sind keine Wirkstoffe?

Stoffe, die nicht als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet werden, sind z.B. Hilfsstoffe, Lebensmittelzusatzstoffe, Chemikalien zur Synthese von Wirkstoffen, technische Chemikalien u.v.m.

Wie sind weiterverarbeitete Wirkstoffe einzustufen?

Granulate und Mischungen, aber auch sterile Wirkstoffe sind keine Wirkstoffe im Sinne der Definition von § 4 Abs. 19 AMG. Dies liegt darin begründet, dass für die Herstellung dieser Produkte nach Europäischem Recht eine arzneimittelrechtliche Herstellungserlaubnis erforderlich ist. Insofern werden diese weiterverarbeiteten Wirkstoffe als Bulkarzneimittel angesehen. Für den Handel mit diesen Produkten ist eine Einfuhrerlaubnis (bei Import) bzw. eine Großhandelserlaubnis (bei innereuropäischem Handel bzw. im Transit) erforderlich.

Wer muss nach § 67 des AMG seine Tätigkeit der zuständigen Behörde anzeigen?

Nach § 67 des AMG haben Betriebe und Einrichtungen, die Wirkstoffe [...] herstellen, [...] lagern, verpacken, einführen, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, dies **vor** Aufnahme der Tätigkeit der zuständigen Behörde (in Schleswig-Holstein: LAsD, Dez. 31) anzuzeigen.

Das bedeutet, dass Wirkstoffhersteller, Wirkstoffhandelsbetrieb, aber auch Lagerhalter und Makler, ihre Tätigkeit dem LAsD anzeigen müssen. Als Lagerhalter sind Sie aber nicht Eigentümer der Ware, daher sind ihre Tätigkeiten im Auftrage gemäß § 9 AMWHV in einem Verantwortungsabgrenzungsvertrag detailliert festzulegen.

Auch als Makler, die lediglich im Handel vermitteln, unterliegen Betriebe und Einrichtungen der behördlichen Überwachung.

Abschnitt 17 des II. Teils des EG-GMP-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis beschreibt die Verantwortlichkeiten im Handel mit Wirkstoffen für Makler, Handelsbetriebe und Großhandelsbetriebe.

Anmerkung: Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, klinisch prüfen, einer Rückstandsprüfung unterziehen oder prüfen sind auch anzeigepflichtig, diese Tätigkeiten sind jedoch nicht Gegenstand dieses Merkblattes.

Ist die Anzeige nach § 67 einmalig?

Gemäß § 67 Abs. 3 sind nachträgliche Änderungen der zuständigen Behörde ebenfalls anzuzeigen. Verlegungen der Betriebsstätte sind unverzüglich anzuzeigen, da die Anzeige und die Registrierung betriebsstättenbezogen erfolgen und somit hinfällig werden. Ebenso ist die Einstellung der arzneimittelrechtlichen Tätigkeiten von Betrieben umgehend anzuzeigen. Bei Wirkstoffhandelsbetrieben genügt ansonsten jährliche eine Anzeige sofern die Änderungen keine Auswirkungen auf die Qualität oder Sicherheit der Wirkstoffe haben können.

Braucht mein Betrieb ein Qualitätssicherungssystem?

Gemäß § 3 AMWHV müssen Betriebe und Einrichtungen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben.

Wenn Sie Wirkstoffe ausschließlich im Transit (Drittland ↔ Drittland; kein Transit ist: Export aus einem EU-Land in ein Drittland) handeln, ist Ihre Tätigkeit nach § 67 AMG nicht anzeigepflichtig, ein QM-System ist in diesen Fällen daher nicht erforderlich.

Was muss dieses QM-System regeln?

Das QM-System sollte mindestens die folgenden Bereiche umfassen bzw. regeln:

- Organisationsschema, Arbeitsplatzbeschreibungen (betriebsintern genehmigt)
- Dokumentation der Handelsvorgänge, Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge (Warenwirtschaft)
- Wareneingangsprüfung (GMP-Zertifikate, Analysenzertifikate)
- Lieferantenqualifizierung, Bezug von berechtigten Lieferanten
- Wirkstoffspezifikationen
- Lagerungs- und Transportbedingungen
- Hygieneplan (bei Lagerung)
- Freigabe zum Inverkehrbringen (bei Import)
- Umgang mit qualitätsbezogenen Beanstandungen, Durchführung von Rückrufen bei schwerwiegenden Mängeln
- Rücknahme / Wiederinverkehrbringen nach Rücknahme
- Selbstinspektion

Umgang mit NCR: Das Eudra GMMP –Modul ist seit Januar 2014 auch zu sogenannten [Non-Compliance Reports](http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do) (NCR) öffentlich zugänglich (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>). Dort finden Sie Kurzinformationen zu europäischen und außereuropäischen Betrieben, in denen gravierende Abweichungen durch europäische Behörden festgestellt wurden. Diese Informationen sollten Sie als Handelsbetriebe, Importeure, Hersteller oder PUs kennen, um Ihren rechtlichen Verpflichtungen nachkommen zu können. Sie sind daher aufgefordert, im Rahmen Ihrer Sorgfaltspflicht laufend und eigenverantwortlich zu kontrollieren, ob Sie von diesen Meldungen betroffen sind.

Sollten Ihre Lieferanten von einem Non-Compliance Report betroffen sein, gehen wir davon aus, dass Sie Maßnahmen auf Basis einer Risikobewertung ergreifen und Ihre Kunden und die für Ihre geschäftliche Tätigkeit zuständige Behörde unverzüglich und in angemessenem Umfang informieren.

Cave: Diese Aufzählung ist nicht abschließend. Für Betriebe, die Wirkstoffe herstellen sind selbstverständlich weitergehenden QM-Dokumente entsprechend Art und Umfang der Tätigkeit erforderlich, um den Anforderungen der AMWHV zu entsprechen.

Es ist im Übrigen nicht vorgeschrieben, das QM-System zertifizieren zu lassen.

Wann muss im Handel eine Freigabe durchgeführt werden?

Wirkstoffe, die in den Geltungsbereich des AMG verbracht oder eingeführt werden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gem. § 25 AMWHV freigegeben wurden. Die Freigabe zum Inverkehrbringen darf nur nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen von Personen vorgenommen werden, die mit den Produkten vertraut sind. Bei Wirkstoffen, die ausschließlich freigegeben werden, darf die Freigabe nur erfolgen, wenn die Anforderungen von § 25 Abs. 4 Satz 1, Nr. 3.-5. der AMWHV erfüllt sind:

3. alle erforderlichen qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen vom Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller der Wirkstoffe einschließlich der Analysenzertifikate liegen vor,
4. ausreichende Kenntnisse über den Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller und deren QM-System liegen vor und
5. die Rückverfolgbarkeit bis zum Originalhersteller des Produkts wird gewährleistet.

Eine Identitätsprüfung ist für den reinen Handel nicht erforderlich.

Was steht auf einem GMP-Zertifikat und wozu benötige ich es?

Das GMP-Zertifikat muss neben der Bestätigung, dass die Arzneimittel oder Wirkstoffe entsprechend anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung ihrer Qualität hergestellt werden, den **Herstellungsbetrieb mit der korrekten Adresse** sowie die **genaue Bezeichnung der Wirkstoffe** ausweisen. Im Rahmen der Lieferantenqualifizierung (Bewertung, ob ein Hersteller für die Belieferung zugelassen werden kann) müssen Sie Dokumentationen und umfassende Informationen über die jeweiligen Herstellungsbetriebe zusammenstellen, dazu gehören in jedem Fall auch Herstellungserlaubnisse und GMP-Zertifikate.

Was ist eigentlich die sog. „Written Confirmation“ und wozu benötige ich diese?

Seit dem 2. Juli 2013 muss die zuständige Behörde des Herstellungslandes für die Einfuhr erlaubnispflichtiger und nicht-erlaubnispflichtiger Wirkstoffe bescheinigen, dass die Wirkstoffe gemäß EU-GMP oder nach äquivalenten Standards hergestellt werden, dass die Herstellungsstätte regelmäßig überwacht wird, die Überwachung durch ausreichende Maßnahmen, einschließlich wiederholter und unangekündigter Inspektionen, erfolgt und im Fall wesentlicher Abweichungen von den anerkannten Grundregeln die zuständige Behörde informiert wird.

Diese sog. Written Confirmation wird gem. § 72a Abs. 1 Nr. 1 AMG zur zollrechtlichen Abfertigung bei Wirkstoffimporten benötigt. Sofern das Herstellungsland auf der von der Europäischen Kommission veröffentlichten Liste („White List“) aufgeführt ist, entfällt die Vorlage der Bescheinigungen nach § 72a Abs. 1 Nr. 1 und 2.

Eine nach Angaben der Kommission aktuelle Liste finden Sie unter:

https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals/Importation_activesubstances_de

Wie kann eine GMP-gerechte Herstellung nachgewiesen werden?

Die zuständigen Behörden der Herstellungsländer bestätigen durch ein Zertifikat, dass die Arzneimittel oder Wirkstoffe entsprechend anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung ihrer Qualität hergestellt werden (GMP-Zertifikat bzw. seit Juli 2013 Written Confirmation). Sollten die Behörden der Herstellungsländer keine GMP-Zertifikate oder Written Confirmations ausstellen, gibt es auch die Möglichkeit eine GMP-Inspektion beim LAsD zu beantragen (kostenpflichtig). Zudem sind GMP-Audits eine Möglichkeit, sich persönlich ein Bild von den Produktionsbedingungen zu machen.

Muss eine Registrierung in Eudra-GMDP erfolgen?

Betriebe und Einrichtungen, die Wirkstoffe herstellen, einführen oder sonst mit ihnen Handel treiben, sind nach § 64 Abs. 3g AMG zu registrieren, auch wenn sie keiner Erlaubnis nach §§ 13 oder 72 Abs. 1 AMG bedürfen. Dies dient der Umsetzung der europäischen Vorgaben (Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information).

Wir hoffen Ihnen mit dieser Fragensammlung geholfen zu haben. Die Antworten beziehen sich auf die häufigsten Fragestellungen, Einzelfälle und Ausnahmen können an dieser Stelle nicht erläutert werden. Insofern können wir Ihnen den Blick in die einschlägigen Gesetzestexte nicht ersparen.

Die amtlichen Fassungen der Rechtstexte finden Sie im Bundesgesetzblatt, das vom Bundesministerium der Justiz herausgegeben wird und über den Bundesanzeiger bezogen werden kann. Das Bundesministerium der Justiz bietet mit seinem Angebot [Gesetze im Internet \(http://www.gesetze-im-internet.de/index.html\)](http://www.gesetze-im-internet.de/index.html) einen kostenfreien Service an. Das [Arzneimittelgesetz \(AMG\)](#) und die [Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung \(AMWHV\)](#) stehen dort zum Download zur Verfügung.

Der EG-GMP-Leitfaden über die Gute Herstellungspraxis einschließlich seiner Anhänge ist auf der Webseite der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/rechtliches/europaeisches-recht/sonstiges-soft-law> abrufbar.

Der Leitfaden besteht aus einer Einleitung und zwei Teilen:

- Teil I beinhaltet die GMP Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln gemäß § 2 Nr. 3 AMWHV.
- Teil II umfasst die Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe für die Arzneimittelherstellung eingesetzt werden gemäß § 2 Nr. 3 AMWHV.

Einzureichende Unterlagen für die Anzeige der Tätigkeit gemäß § 67 AMG finden Sie auf den nachfolgenden Seiten.

Für die Anzeige bzw. Registrierung und die Inspektionen in Zusammenhang mit Ihrer arzneimittelrechtlichen Tätigkeit werden Gebühren erhoben, die sich nach Zeitaufwand berechnen. Des Weiteren wird die Einhaltung der guten Vertriebspraxis regelmäßig überprüft.

Bei Rückfragen zum Wirkstoffhandel, Wirkstoffherstellung und zur Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung wenden Sie sich bitte an:

Frau Sprick Tel. 04321 – 913 918 (Andrea.Sprick@lasd.landsh.de)

Einzureichende Unterlagen bei Anzeige der Tätigkeit gemäß § 67 AMG				
	Stichwort	Erläuterungen		
<input type="checkbox"/>	Anzeige gemäß § 67 AMG	Formlose Anzeige mit Erklärung der Absicht , Wirkstoffen herzustellen, zu handeln, zu prüfen, zu lagern oder aus Drittstaaten ein- oder auszuführen oder aus anderen EU-/EWR-Staaten nach Deutschland zu verbringen		
<input type="checkbox"/>	Angaben zum Geschäftsführer bzw. zu den Gesellschaftern	Name, Wohnsitz, ggf. Aufgabenbereich, Führungszeugnis der Belegart O Kopie des aktuellen Handelsregistersauszugs bzw. der Gewerbeanmeldung		
<input type="checkbox"/>	Vorlage eines Organigramms	Das Organigramm soll die hierarchischen Beziehungen wiedergeben und die Mitarbeiter in verantwortlicher Position namentlich benennen. Dies sind bei einem Herstellungsbetrieb insbesondere der Verantwortliche für die Herstellung und für die Qualitätskontrolle und die für die Freigabe berechnete Person aus der Qualitätssicherungseinheit (siehe §§ 22 (2) Satz 2, 23 (2) Satz 2 und 25 (2) Satz 2 AMWHV)		
<input type="checkbox"/>	Lageplan & Grundriss Liste der Räumlichkeiten und Einrichtungen mit Funktionsbeschreibung § 5 AMWHV	Für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung, und Lagerung müssen geeignete Räume und Einrichtungen vorhanden sein. Hierzu bitten wir um Vorlage eines Grundrisses mit einer Beschreibung der Funktion der einzelnen Betriebsräume und eine Aufzählung der dort für die Funktionsabläufe erforderlichen Einrichtungen und Geräte.		
<input type="checkbox"/>	Qualitätssicherungssystem gemäß § 3 in Verbindung mit § 21 AMWHV	Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Das QM-System muss die Gute Herstellungspraxis des EG-GMP-Leitfadens Teil II beinhalten. Bitte legen Sie das Verzeichnis der Qualitätssicherungsdokumente vor.		
<input type="checkbox"/>	Erhebungsbögen zur Registrierung in der Eudra GMDP-Datenbank	gemäß <u>Anlagen Erhebungsbögen zur Registrierung in der Eudra GMDP Datenbank</u>		
<input type="checkbox"/>	Tätigkeiten im Auftrag § 9 AMWHV	Lassen Sie im Auftrag durch Dritte herstellen, prüfen oder lagern? Wenn ja, bitte Angaben zum Auftragnehmer: Name, Ort (Staat), Art der Tätigkeit(en)		
<table border="1"> <tr> <td>Besichtigung durch das LAsD S-H gemäß § 64 AMG im Rahmen einer Routineüberwachung</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Verifizierung obiger Angaben • Prüfung auf Einhaltung der AMWHV und der Qualitätsstandards des EG-GMP-Leitfadens Teil II und ggf. seiner Anhänge </td> </tr> </table>			Besichtigung durch das LAsD S-H gemäß § 64 AMG im Rahmen einer Routineüberwachung	<ul style="list-style-type: none"> • Verifizierung obiger Angaben • Prüfung auf Einhaltung der AMWHV und der Qualitätsstandards des EG-GMP-Leitfadens Teil II und ggf. seiner Anhänge
Besichtigung durch das LAsD S-H gemäß § 64 AMG im Rahmen einer Routineüberwachung	<ul style="list-style-type: none"> • Verifizierung obiger Angaben • Prüfung auf Einhaltung der AMWHV und der Qualitätsstandards des EG-GMP-Leitfadens Teil II und ggf. seiner Anhänge 			