

Landesverwaltungsamt
Referat Gesundheitswesen, Pharmazie
Bereich 504.c-Pharmazie
Ernst-Kamieth-Straße 2
06112 Halle (Saale)

Tel.: 0345-514 1286
Fax: 0345-514 1291
E-Mail: pharmazie@lvwa.sachsen-anhalt.de

Merkblatt

für die Anzeige der Herstellung und / oder des Handels mit pharmazeutischen Wirkstoffen
gemäß § 67 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. Artikel 95 Verordnung (EU) 2019/6

Formlose Anzeige mit nachfolgenden Anlagen:

1. Name oder Firma und ständige Anschrift oder eingetragene Niederlassung zuzüglich einer Kopie des aktuellen Handelsregisterauszugs bzw. der Gewerbeanmeldung,
2. Erklärung der Absicht, Wirkstoffe herzustellen, zu prüfen, zu lagern, zu handeln oder aus Drittstaaten ein- oder auszuführen oder aus anderen EU- / EWR-Staaten in die Bundesrepublik Deutschland zu verbringen,
3. Angaben zum Geschäftsführer bzw. zu den Gesellschaftern (hier: Name, Wohnsitz, gegebenenfalls Aufgabenbereich, Führungszeugnis der Belegart „O“ -nicht älter als 3 Monate-),
4. Vorlage von Lageplänen der Herstellungs-, Kontroll- und Lagerräume für Wirkstoffe
Die Lagepläne sind möglichst im Maßstab 1 : 100 sowie mit eindeutiger Bezeichnung der Betriebsräume entsprechend ihrer Funktion, Reinraumklasse (sofern zutreffend) und m²-Angabe einzureichen.
5. Angaben zu den Wirkstoffen, die hergestellt, geprüft, gelagert, gehandelt und / oder importiert werden, unter Verwendung des Erhebungsbogens zur Registrierung von Herstellern, Importeuren oder Händlern von Wirkstoffen in der EudraGMDP Datenbank (siehe [Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information revision 18 \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/eudra/about/eudragmdp-portal)),
6. Angaben zum Ablauf der Wirkstoffherstellung (Material- und Personalfluss) einschließlich einer Aufzählung der dort für die Funktionsabläufe erforderlichen Einrichtungen und Geräte,

7. Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems gemäß § 3 in Verbindung mit § 21 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) einschließlich dem aktuellen Organigramm sowie einem Verzeichnis der Qualitätssicherungsdokumente,
8. Erklärung, ob außerhalb der benannten Betriebsstätte Wirkstoffe hergestellt, geprüft oder gelagert werden. Falls zutreffend, ist die jeweilige Betriebsstätte bzw. Auftragsfirma anzugeben.

Neben der Anzeige beim Landesverwaltungsamt müssen Sie jede Ihrer Betriebsstätten in der Organisation Management Services (OMS)-Datenbank der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) unter <https://spor.ema.europa.eu/omswi/#/> registrieren.

Erläuterung

Mit dem 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) am 10. November 2006 sind die Herstellung und der Handel mit pharmazeutischen Wirkstoffen anzeigepflichtig geworden. Unternehmen, die Wirkstoffe herstellen, handeln und/oder lagern, unterliegen damit auch der Überwachung durch die zuständige Behörde (in Sachsen-Anhalt: Landesverwaltungsamt -LVwA-, Bereich 504.c-Pharmazie).

In Ergänzung zum eigentlichen Merkblatt sollen nachfolgend einige, immer wiederkehrende Fragen beantwortet werden:

a) Was versteht man unter dem Begriff „Wirkstoff“ im Sinne des AMG bzw. der Verordnung (EU) 2019/6?

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

Artikel 4 Abs. 3 Verordnung (EU) 2019/6 definiert als *Wirkstoff jeden Stoff oder ein Gemisch von Stoffen, der dazu bestimmt ist, bei der Herstellung eines Tierarzneimittels verwendet zu werden und der bzw. das im Falle der Verwendung bei der Herstellung dieses Arzneimittels zu einem seiner wirksamen Bestandteile wird.*

Natürlich gibt es eine Vielzahl von Stoffen, für die verschiedene Zweckbestimmungen in Frage kommen. Im Rahmen Ihrer Sorgfaltspflicht sollten Sie in solchen Fällen gegebenenfalls mit Ihren Kunden Rücksprache nehmen, um klarzustellen, welche Zweckbestimmung für das Produkt vorgesehen ist. Insbesondere, wenn Sie sich nicht als Wirkstoffherstellungs- oder -handelsbetrieb 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 bzw. der Verordnung (EU) 2019/6 in den Verkehr bringen.

b) Auf wen ist die 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 anzeige- und überwachungspflichtig. Näheres regeln die Abschnitte 1, 2, gegebenenfalls 3 sowie Abschnitt 4 der AMWHV.

c) 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.

d) Was sind erlaubnispflichtige Wirkstoffe?

Erlaubnispflichtige Wirkstoffe sind Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer, mikrobieller oder gentechnischer Herkunft sind.

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 sind die *Merkblätter zur Herstellung oder Einfuhr von Arzneimitteln* ergänzend zu beachten.

e) 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..

f) Wie sind weiterverarbeitete Wirkstoffe einzustufen?

Granulate und Mischungen, aber auch sterile Wirkstoffe sind keine Wirkstoffe im Sinne der Definition des AMG bzw. der Verordnung (EU) 2019/6 (siehe Antwort zu Frage a)). 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.

g) Wer muss seine Tätigkeit der zuständigen Behörde anzeigen?

Nach § 67 Abs. 1 AMG bzw. 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 anzuzeigen.

Gemäß Artikel 95 Abs. 1 Verordnung (EU) 2019/6 müssen sich Importeure, Hersteller und Händler von Wirkstoffen, die als Ausgangsstoffe für Tierarzneimittel verwendet werden, bei der zuständigen Behörde registrieren.

Das bedeutet, dass Wirkstoffhersteller, Wirkstoffhandelsbetriebe, aber auch Lagerhalter und Makler, ihre Tätigkeit dem LVwA, Bereich 504.c-Pharmazie 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 („Broker“), die lediglich im Handel vermitteln, unterliegen Betriebe und Einrichtungen der behördlichen Überwachung.

Abschnitt 17 des EU-GMP-Leitfadens Teil II 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 Merkblatts.

h) Ist die o. g. Anzeige einmalig?

Nein. Nachträgliche Änderungen sind der zuständigen Behörde ebenfalls anzuzeigen. Verlegungen der Betriebsstätte sind unverzüglich anzuzeigen, da die Anzeige und die Registrierung Betriebsstätten-bezogen erfolgen und somit hinfällig werden. Ebenso ist die Einstellung der arzneimittelrechtlichen Tätigkeiten von Betrieben umgehend anzuzeigen.

Bei Wirkstoffhandelsbetrieben genügt ansonsten eine jährliche Anzeige zu gehandelten Wirkstoffen, sofern die Änderungen keine Auswirkungen auf die Qualität oder Sicherheit der Wirkstoffe haben können.

i) Braucht mein Betrieb ein Qualitätssicherungssystem?

Gemäß § 3 in Verbindung mit § 21 AMWHV müssen Betriebe und Einrichtungen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben.

j) 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 öffentlich zugänglichen Non-Compliance Reports unter <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 pharmazeutische Unternehmer 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.

Anmerkung:

Diese Aufzählung ist nicht abschließend. Für Betriebe, die Wirkstoffe herstellen, sind selbstverständlich weitergehende 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.

k) Wann muss im Handel eine Freigabe durchgeführt werden?

Wirkstoffe, die in die Bundesrepublik Deutschland verbracht oder eingeführt werden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 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:

1. alle erforderlichen qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen vom Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller der Wirkstoffe einschließlich der Analysenzertifikate liegen vor,
2. ausreichende Kenntnisse über den Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller und deren QM-System liegen vor und
3. die Rückverfolgbarkeit bis zum Originalhersteller des Produkts wird gewährleistet. Eine Identitätsprüfung ist für den reinen Handel nicht erforderlich.

l) 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.

m) Was ist eigentlich die sogenannte „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 sogenannte *Written Confirmation* wird gemäß § 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 AMG.

Eine nach Angaben der Kommission aktuelle Liste finden Sie unter: https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals/Importation_activesubstances_de.

n) 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 LVwA zu beantragen (kostenpflichtig). Zudem sind GMP-Audits eine Möglichkeit, sich persönlich ein Bild von den Produktionsbedingungen zu machen.

o) Muss eine Registrierung in der EudraGMDP-Datenbank erfolgen?

Betriebe und Einrichtungen, die Wirkstoffe herstellen, einführen oder sonst mit ihnen Handel treiben, sind nach § 64 Abs. 3g AMG bzw. Artikel 95 Abs. 1 Verordnung (EU) 2019/6 zu registrieren. Dies erfolgt in der EudraGMDP-Datenbank durch die Behörde und dient der Umsetzung der europäischen Vorgaben (siehe [Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information revision 18 \(europa.eu\)](#)). Voraussetzung ist, dass Sie Ihre Betriebsstätte in der OMS-Datenbank (<https://spor.ema.europa.eu/omswi/#/>) registriert haben.

Wir hoffen, Ihnen mit dieser Fragensammlung geholfen zu haben. Die Antworten beziehen sich auf die üblichen und häufigsten Fragestellungen, Einzelfälle und Ausnahmen können an dieser Stelle nicht erläutert werden.