

Kennzeichnung von Prüfpräparaten

Mag. Doris Schweighofer

AGES Gespräch – Klinische Prüfung
AGES PharmMed, 14. Jänner 2010

Themen

- Rechtsgrundlagen – welche Bestimmungen gelten?
- Kennzeichnungsverordnung 2008
- FAQs



Arzneimittelgesetz AMG § 32 Ziffer 7

Der Sponsor hat, das **ausreichend charakterisierte und gekennzeichnete Prüfpräparat**, dessen Herstellung nach einer Betriebsordnung gemäß § 62 oder, sofern die Prüfsubstanz nicht in Österreich hergestellt wurde, jedenfalls den international anerkannten Standards entsprechend erfolgt ist, nach Maßgabe des Abs. 3 zur Verfügung zu stellen,

Rechtsgrundlagen



Arzneimittelgesetz AMG § 28 Absatz 2

Die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen hat unter Einhaltung der Vorschriften dieses Bundesgesetzes entsprechend dem **Stand der Wissenschaften** und nach den Grundsätzen guter klinischer Praxis zu erfolgen.

Zur Auslegung der Grundsätze guter klinischer Praxis sind die allgemein anerkannten Grundsätze und Anforderungen heranzuziehen, die in **Band 10 der Regelungen der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft** veröffentlicht sind.

Eudralex – Volume 10 – Chapter III Quality of the IMP – Good manufacturing practices for manufacture of IMP (= GMP Annex 13)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm#chap3

Rechtsgrundlagen



Arzneimittelbetriebsordnung – AMBO 2009

- §1(4) AMBO 2009
Die in dieser Verordnung enthaltenen **Bestimmungen über Arzneimittel gelten auch für Prüfpräparate**, sofern keine besonderen Regelungen für Prüfpräparate bestehen.
- §2(8) AMBO 2009
Gute Herstellungspraxis: der Teil der pharmazeutischen Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass Arzneimittel gleichbleibend nach Qualitätsstandards hergestellt und kontrolliert werden, die der vorgesehenen Verwendung entsprechen; zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis sind die allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätze und Anforderungen heranzuziehen, die in dem im § 36 Abs. 1 genannten Leitfaden samt Anhängen enthalten sind;
- §36(1) AMBO 2009
Der von der Europäischen Kommission erstellte **Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate samt Anhängen** ist in Band 4 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht. **(GMP Annex 13!)**

Kennzeichnungsverordnung 2008



§ 50 Kennzeichnung von Prüfpräparaten

(1) Der Sponsor einer klinischen Prüfung hat sicherzustellen, dass die Kennzeichnung der Prüfpräparate einen ausreichenden **Schutz** der betroffenen Personen bietet, die **Rückverfolgbarkeit** und die **Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung** ermöglicht und eine **ordnungsgemäße Verwendung** des Arzneimittels gewährleistet.

§ 50 Kennzeichnung von Prüfpräparaten

(2) Prüfpräparate dürfen außer in den Fällen nach den Abs. 3 und 4 oder in sonstigen begründeten Fällen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn auf den **Primärverpackungen** und, soweit verwendet, auf der **Außenverpackung** in **gut lesbarer Schrift**, **allgemein verständlich** in **deutscher Sprache** und auf dauerhafte Weise angegeben sind:

Kennzeichnungsverordnung 2008



1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors,
2. **Telefonnummer des Sponsors**, sofern die Telefonnummern nicht in einem **Begleitdokument** aufgeführt sind, das dem Prüfungsteilnehmer auszuhändigen ist,
3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparates,
4. Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B“ oder Code-Nummer der Prüfung,
5. Darreichungsform,
6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl,
7. Art der Anwendung,
8. **Dosierungsanleitung** mit Einzel- oder Tagesgaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein **Begleitdokument** oder die Anweisung eines Prüfers,
9. Dauer der Verwendbarkeit (Verfalldatum mit dem Hinweis „verwendbar bis“ bzw. eine geeignete Abkürzung im Sinne des § 20 oder soweit die Art des Prüfpräparates dies erlaubt, Datum der Nachtestung) unter Angabe von Monat und Jahr, ⇒ **FAQ**

Kennzeichnungsverordnung 2008



10. [Prüfplancode](#), der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht, sofern nicht in einem **Begleitdokument** enthalten, das dem Prüfungsteilnehmer ausgehändigt werden kann,
11. von der europäischen Datenbank vergebene [EudraCT-Nummer](#), sofern diese nicht in einem **Begleitdokument** enthalten ist,
12. Identifizierungscode der betroffenen Person, und, sofern erforderlich, [Kennzeichnung der Einnahmesequenz](#), sofern nicht in einem **Begleitdokument** enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
13. Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist,
14. Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist,

Kennzeichnungsverordnung 2008



15. Hinweis, dass das Prüfpräparat **außer Reich- und Sichtweite von Kindern** aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden, und
16. besondere **Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung** von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe.

Wenn **Primärverpackung und Außenverpackung fest verbunden** sind, ist die Kennzeichnung auf der Außenverpackung ausreichend.

Die Angabe nach Z 3 (Bezeichnung und Stärke) kann im Fall einer **Verblindung der Prüfpräparate** entfallen oder auf geeignete Weise verschlüsselt werden.

Kennzeichnungsverordnung 2008



(3) Sofern Primärverpackung und Außenverpackung des Prüfpräparates dauernd zusammengehalten werden sollen und die Außenverpackung Angaben gemäß Abs. 2 aufweist, muss die Primärverpackung mindestens die Angaben nach Abs. 2 Z 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10 und 12 aufweisen, die Angabe nach Abs. 2 Z 7 kann bei festen oralen Darreichungsformen entfallen.

(4) Bei Primärverpackungen von nicht mehr als 10 ml Volumen und bei Ampullen brauchen die Angaben nach Abs. 2 nur auf den Außenverpackungen gemacht zu werden, jedoch müssen sich auf den Primärverpackungen und den Ampullen mindestens die Angaben nach Abs. 2 Z 1, 3, 4, 7, 10 und 12 befinden.

Weitere Regelungen für verminderte Information auf Label ⇒ FAQ

(5) Angaben nach Abs. 2, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein. Weitere Angaben sind zulässig, sofern sie mit der Verwendung des Prüfpräparates in Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und den Angaben nach Abs. 2 nicht widersprechen. ⇒ **Multilanguage Labels!**

Kennzeichnungsverordnung 2008



- (6) Wenn die **Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert** werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf der Primärverpackung und, soweit verwendet, auf der Außenverpackung anzubringen, das das neue Verfalldatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweist. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden. ⇒ **FAQ**
- (7) Sofern es sich bei Prüfpräparaten um zugelassene oder registrierte Arzneyspezialitäten handelt, die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf der Primärverpackung und Außenverpackung nach den Abs. 2 bis 6 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt. Angaben nach Abs. 1 können auch in einem Begleitdokument aufgeführt werden. ⇒ **FAQ**

FAQ 1



Ist die Angabe der **Dauer der Verwendbarkeit** auf der Kennzeichnung von Prüfpräparaten erforderlich, oder kann diese auf einem Begleitdokument aufgeführt werden?

Die Angabe der Dauer der Verwendbarkeit kann gemäß §50(2) 9 der Kennzeichnungsverordnung **nicht** in einem Begleitdokument aufgeführt werden.

Bei der Verwendung von zugelassenen oder registrierten Arzneispezialitäten in unveränderter Aufmachung ist die Angabe des Verfalldatums Teil der Kennzeichnung (siehe §15 der Kennzeichnungsverordnung).

Bei der Verwendung von zugelassenen oder registrierten Arzneispezialitäten, die nach zusätzlichen Herstellungsmaßnahmen (wie z.B. Umpackung) zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, sind die Bestimmungen des § 50 Abs. 1 bis 6 vollinhaltlich anzuwenden.

FAQ 1a



Was kann ein **Begleitdokument** sein, in das Informationen aus der Kennzeichnung ausgelagert werden können?

Ein Begleitdokument kann die Patienteninformation oder Patientenkarte sein, die zusammen mit der Studienmedikation an den Probanden ausgehändigt wird.

FAQ 2



Welche Bestimmungen gelten zur **Kennzeichnung von Prüfpräparaten**, bei denen es sich um **zugelassene oder registrierte Arzneispezialitäten** handelt?

Gemäß Kennzeichnungsverordnung §50(7) kann auf besondere Kennzeichnungen auf der Primärverpackung und Außenverpackung nach den Abs. 2 bis 6 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt und sofern es sich bei Prüfpräparaten um zugelassene oder registrierte Arzneispezialitäten handelt, die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind. Die Angaben nach Abs. 1 können auch in einem **Begleitdokument** aufgeführt werden.

Gemäß § 50 (1) hat der Sponsor einer klinischen Prüfung sicherzustellen, dass die Kennzeichnung der Prüfpräparate einen ausreichenden Schutz der betroffenen Personen bietet, die Rückverfolgbarkeit und die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglicht und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleistet.

Das Anbringen eines Klebeetikettes welches die Handelsware als Prüfpräparat kennzeichnet ist damit nicht zwingend erforderlich, sofern die Identifizierung der klinischen Prüfung (Hinweis zur klinischen Prüfung bestimmt, Prüfplancode, EudraCT-Nummer, etc.) mit einem die Kennzeichnung ergänzenden Begleitdokument sichergestellt wird.

Die Vorgaben der Kennzeichnungsverordnung §50 Abs. 7 bezüglich zugelassener und registrierter Prüfpräparate sind **ausschließlich für in Österreich registrierte Präparate** auszulegen.

FAQ 3



Welche Bestimmungen gelten für die Kennzeichnung von NIMPs (Non Investigational Medicinal Products gemäß Definition von IMPs und NIMPs, Eudralex Volume 10 Clinical Trials)

Basierend auf der "Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials" sind NIMPs: "Medicinal products with a marketing authorisation valid throughout the Community or in one or more Member States(s) and not covered by the definition of an IMP and are governed by the requirements of Directive 2001/83/EC ensuring the quality, safety and efficacy of the product, which guarantees the safety of the patients with regard to the use of the products with MA".

Die Kennzeichnung ist ein essentieller Teil (Aufmachung und Inhalt) der Zulassung. Eine Änderung würde demnach den Zulassungstatus ändern.

Davon abgeleitet, sollen NIMPs in der kommerziell verfügbaren Aufmachung (Handelpackung) angewendet werden. ⇒ **FAQ 3a**

Produkthaftung ist in diesem Fall anwendbar.

Ein System zur vollständigen Nachvollziehbarkeit von NIMP Transport- und Lieferbewegungen sowie der Verabreichung von NIMPs muss im Rahmen von Studien etabliert werden.

FAQ 3a



Dürfen Produkte mit einer Zulassung außerhalb Österreichs gem. AMG in Österreich überhaupt als NIMP in einer Studie angewendet werden?
Falls ja, wie sind die Anforderungen an die Kennzeichnung?

Sofern für eine im Rahmen einer klinischen Studien angewendeten Arzneispezialität die Definition eines NIMPs zutrifft und die Definition Prüfpräparat gemäß AMG §2a (14) auszuschließen ist, gelten für die Anwendung im Rahmen der klinischen Prüfung, wenn es sich um ein nicht in Österreich zugelassenes Arzneimittel handelt die [Bestimmungen des Arzneiwareneinfuhrgesetzes](#), d.h. die Einfuhr bzw. Verbringung nach Österreich ist bei Vorliegen einer fachlichen Begründung nach Einfuhrbewilligung bzw. Einfuhrmeldung möglich. Das Arzneimittel kann ohne weitere Anforderung an die Kennzeichnung in der im Ausland zugelassenen Aufmachung in Verkehr gebracht werden.

Die Anwendung liegt in der Verantwortung des verschreibenden Arztes. Aus der Sicht des Instituts Inspektionen, Medizinprodukte & Hämovigilanz wird bei direkter Abgabe an Prüfungsteilnehmer die Aushändigung eines Beipacktextes in deutscher Sprache jedoch dringend empfohlen.

FAQ 4



In § 50 Kennzeichnungsverordnung werden keine Ausnahmeregelungen (verminderte Information auf Label) für **Durchdrückpackungen** genannt. Ist es korrekt, dass Durchdrückpackungen vollständig mit allen Angaben gelabelt werden müssen? Die Frage stellt sich, da Annex 13 Punkt 30 hier eine Ausnahmeregelung vorsieht.

Da in der nationalen Kennzeichnungsverordnung dazu keine Vorgaben gemacht werden, sind die Regelungen aus dem Annex 13 heranzuziehen. Über das AMG §28 Abs. 2, GCP Art. 2.12 und die AMBO 2009 (§ 1/4 und § 2/8) sind die GMP-Grundsätze und Leitlinien inklusive Anhänge (u. a. auch Annex 13) der Europäischen Kommission zur Auslegung heranzuziehen.

FAQ 5



- Welche **Änderungen an der Kennzeichnung von Prüfpräparaten** sind während der klinischen Prüfung **am Prüfzentrum** möglich?
- Änderungen an der Kennzeichnung von Prüfpräparaten sind während der klinischen Prüfung am Prüfzentrum nur bei der Dauer der Verwendbarkeit möglich.
- Entsprechend Arzneimittelbetriebsordnung AMBO 2009 § 29(10) ist es zulässig, dass der Hersteller eine fachlich geeignete Person in einer Prüfstelle mit der nachträglichen Änderung des Verfalldatums von Prüfpräparaten beauftragt, sofern diese Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in dieser Prüfstelle bestimmt sind und gewährleistet ist, dass dies in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis erfolgt.
- Gemäß §50 (6) Kennzeichnungsverordnung ist, wenn die Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert werden soll ein zusätzliches Etikett auf der Primärverpackung und, soweit verwendet, auf der Außenverpackung anzubringen, das das neue Verfalldatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweist. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden.

FAQ siehe Website
des BASG/AGES PharmMed
<http://www.basg.at/inspektionen/faq/klinische-pruefung/>

Danke für die Aufmerksamkeit!

