

<b>VAW 07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65 Abs. 1 AMG</b>	Seite 1 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat; Arzneimitteluntersuchungsstelle	
<b>Schlüsselwörter</b>	Proben; amtliche Entnahme	
<b>Querverweise</b>	VAW 071113; VAW 071121; VAW 071122; VAW 071123; VAW 071127	
<b>erstellt</b>	EFG 08	
<b>CoCP-Relevanz</b>	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Matthias Kohl-Himmelseher	09.01.2017
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ	20.02.2017
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich  Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	21.02.2017
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Jürgen Sommerhäuser, Vorsitzender AG TAM	21.02.2017
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Birgit Straubinger, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>VAW 07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65 Abs. 1 AMG</b>	Seite 2 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Zweck

Mit der VAW werden einheitliche Grundsätze für die Entnahme von Proben zur Durchführung der Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln (§§ 64 bis 66 AMG), über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens und über das Apothekenwesen festgelegt.

Diese Verfahrensanweisung trifft auch auf die Entnahme von Proben bei lebenden Tieren, einschließlich der dabei erforderlichen Eingriffe zu. Die Untersuchung dieser Proben regelt sich nach Landesrecht.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)<sup>1</sup>
- Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV)<sup>1</sup>

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

## 3 Verfahren

### 3.1 Allgemeines

Die Probenentnahme nach § 65 AMG erfolgt durch die Überwachungsbehörden oder von ihnen beauftragte Einrichtungen bzw. beauftragte Sachverständige. Die Untersuchung und Begutachtung von Arzneimitteln erfolgt grundsätzlich durch eine Arzneimitteluntersuchungsstelle der Länder. Sonstige Proben, z. B. Proben von lebenden Tieren, Tränkwasser etc. werden in den zur Untersuchung von Proben nach dem nationalen Rückstandskontrollplan zugelassenen und akkreditierten Laboratorien durchgeführt. Hierbei sind länderspezifische Zuständigkeitsregelungen wie auch Vereinbarungen über Schwerpunkte zu berücksichtigen.

### 3.2 Probenplan

Die Überwachungsbehörde und/oder die Arzneimitteluntersuchungsstelle erstellen in enger Zusammenarbeit einen Probenplan. Hierzu informiert die zuständige Behörde die Arzneimitteluntersuchungsstelle über den aktuellen Stand der im jeweiligen Überwachungsbereich ansässigen pharmazeutischen Unternehmer und Hersteller sowie durch diese in den Verkehr gebrachten Arzneimittel mit Angabe der Darreichungsform und der Zusammensetzung. Alternativ kann die Arzneimitteluntersuchungsstelle die erforderlichen Informationen zur Erstellung des Probenplans der AMIS-Datenbank beim DIMDI entnehmen oder sie fordert entsprechende Informationen vom pharmazeutischen Unternehmer an. Im Probenplan sollten auch die Arzneimittel berücksichtigt werden, die nicht in Deutschland, aber in einem anderen Mitgliedsstaat der EU vom pharmazeutischen Unternehmer (Zulassungsinhaber) in den Verkehr gebracht werden. Von Apotheken, insbesondere Krankenhausapotheken und krankenhausesversorgenden Apotheken, im Defek-

<sup>1</sup> In der bei Publikation der VAW gültigen Fassung

<b>VAW</b> <b>07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65</b> <b>Abs. 1 AMG</b>	Seite 3 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

turmaßstab hergestellte Fertigarzneimittel sollten bei der Probenplanung mit berücksichtigt werden, soweit dies möglich ist. Bei neu zugelassenen Arzneimitteln ist eine Beprobung im ersten Jahr nach der Zulassung anzustreben.

Der Probenplan ist unter Berücksichtigung der Kapazitäten der Untersuchungsstelle aufzustellen. Er kann Angaben enthalten zu den geplanten Entnahmeorten (Art des Entnahmebetriebes) in der Vertriebskette, wie z. B.

- Pharmazeutischer Unternehmer (Antragsteller, Hersteller, Vertreiber oder Importeur)
- Lohnherstellung (in begründeten Ausnahmefällen)
- Großhandel
- Apotheke (inkl. Versandhandel)

Ferner kann der Probenplan für eine Untersuchungsstelle auch zunächst reservierte Kapazitäten in % der Untersuchungsleistung für nicht direkt planbare Untersuchungen von

- Verdachtsproben (Einsender z. B. Polizei, Zoll, Staatsanwaltschaft)
- Verbraucherbeschwerden
- Verfolgungs- bzw. Nachprobe

ausweisen.

Durch den am potentiellen Risiko orientiert aufgestellten Probenplan soll angestrebt werden, dass im Zulassungszeitraum (5 Jahre) wenigstens einmal eine Untersuchung des Produktes erfolgt.

Als Fertigarzneimittel mit erhöhtem Risiko werden in diesem Zusammenhang beispielsweise solche Fertigarzneimittel angesehen, die

- eine besondere Marktbedeutung haben, z. B. durch Rabattverträge
- einen neuen Wirkstoff/neue Wirkstoffe enthalten
- einen Wirkstoff/Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite enthalten
- einen Wirkstoff/Wirkstoffe mit geringer Stabilität enthalten
- bei chronischen Krankheiten/Leiden angewendet werden
- für die eine neue Zulassung und/oder neue Herstellungserlaubnis erteilt wurde
- bei denen im Rahmen der letzten Inspektion und/oder Untersuchung Auffälligkeiten festgestellt wurden oder
- deren Darreichungsformen spezielle Risiken aufweisen oder technologische Probleme aufwerfen können (z. B. Parenteralia, Inhalanda)
- erstmalig in einer Betriebsstätte hergestellt werden
- pädiatrische Arzneimittel sind

Der Probenplan kann neben Fertigarzneimitteln auch andere Produkte (Nicht-Fertigarzneimittel wie z. B. Bulkware, klinische Prüfmuster oder Zwischenprodukte und Wirk- und Hilfsstoffe sowie Packmittel oder andere Stoffe) berücksichtigen.

Der Probenplan sollte für Fertigarzneimittel folgende Angaben enthalten:

- Bezeichnung des Fertigarzneimittels

<b>VAW</b> <b>07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65</b> <b>Abs. 1 AMG</b>	Seite 4 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wirkstoff/Wirkstoffe
- Zulassungsnummer, ggf. Name des PU
- Ggf. Pharmazentralnummer
- Probenmenge (siehe auch Nr. 3.3.2)

Arzneimittel, die erst nach einer staatlichen Chargenprüfung nach § 32 AMG in den Verkehr gebracht werden dürfen, sollen nur in Ausnahmefällen als Proben zur Untersuchung entnommen werden.

Proben nach den Verfahrensanweisungen 071121, 071122, 071123 bzw. 071127 werden anlassbezogen genommen, die Erstellung eines Probenplanes erübrigt sich.

### 3.3 Probenentnahme

#### 3.3.1 Allgemeines

Die Proben sollten – von begründeten Ausnahmen im Einzelfall abgesehen – nur von der Behörde beprobt werden, in deren Bereich der jeweilige pharmazeutische Unternehmer seinen Sitz hat. Der pharmazeutische Unternehmer ist im Rahmen der Probenahme darauf hinzuweisen, dass auf entsprechende Anforderung der Untersuchungsstelle neben den entnommenen Proben auch alle für eine vorschriftenkonforme Analytik erforderlichen Referenzsubstanzen, Prüfvorschriften, Freigabe- und Laufzeitspezifikationen und ggf. Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Placebomischungen, Zwischenprodukte und Packmaterialien zur Verfügung gestellt werden müssen (Mitwirkungspflicht gem. § 66 AMG).

Bei einer Probenentnahme zur Abklärung von Abgrenzungsfragen sind außerdem alle verfügbaren Informationen zu Werbeaussagen u. ä. zu entnehmen.

Fertigarzneimittel sind grundsätzlich nach erfolgter Freigabe gemäß § 16 AMWHV und in Originalpackungen zu entnehmen. Wird bei Fertigarzneimitteln mehr als eine Originalpackung entnommen, ist darauf zu achten, dass alle Packungen die gleiche Chargenbezeichnung tragen. Packungen des gleichen Fertigarzneimittels mit unterschiedlichen Chargenbezeichnungen sind als separate Proben zu behandeln.

Bei der Besichtigung von sonstigen der Überwachung nach § 64 Abs. 1 AMG unterliegenden Betrieben, Einrichtungen und Personen, wie Apotheken, pharmazeutischen Großhandlungen, Einzelhandelsunternehmen mit freiverkäuflichen Arzneimitteln, tierärztlichen Hausapotheken, Halterinnen und Haltern von lebensmittelliefernden Tieren etc. sind Proben unter Berücksichtigung der jeweiligen Gegebenheiten zu entnehmen. Planproben können auch außerhalb von Besichtigungen entnommen werden, wenn dies erforderlich erscheint oder geplant ist.

Die Proben sind in einem geeigneten Behältnis zu verpacken und der Untersuchungsstelle unter Beachtung ggf. besonderer Transport- und Lagerungsbedingungen (z. B. Schutz vor Kälte, Wärme, Stoß sowie von den Proben ausgehende potenzielle Gefahren, ggf. Angabe der max. zulässigen Transportzeit) zuzuleiten. Bei Proben nach VAW 071122 sind die diesbezüglichen Vorgaben des nationalen Rückstandskontrollplanes zu berücksichtigen.

Bis zur Untersuchung sind die Proben den jeweils erforderlichen Lagerbedingungen entsprechend aufzubewahren.

<b>VAW 07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65 Abs. 1 AMG</b>	Seite 5 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die örtlich zuständige Untersuchungsstelle leitet die Proben erforderlichenfalls an die beauftragte Untersuchungsstelle weiter.

### **3.3.2 Probenmenge**

Jede Probe ist in einer für die Untersuchung ausreichenden Menge zu entnehmen. Bei Proben nach der VAW 071122 sind die einschlägigen Vorgaben des nationalen Rückstandskontrollplanes zu berücksichtigen.

Die zu entnehmenden Probenmengen sind zwischen den beteiligten Behörden und der betreffenden Arzneimitteluntersuchungsstelle bilateral abzustimmen. Als Beispiel für eine mögliche Probenzugsmenge dienen die Angaben im Formulare Dokument 071111\_F03.

### **3.3.3 Probenentnahme auf Anforderung durch die Zulassungsbehörden**

Die für die nationale Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Bundesoberbehörden und die für das zentrale Zulassungsverfahren in der Europäischen Union zuständige Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) können zur Klärung von Fragen der pharmazeutischen Qualität im Rahmen eines laufenden Zulassungsverfahrens Anforderungen an eine gezielte Probenentnahme festlegen.

Seitens der EMA können weitere Vorschläge für die Probenentnahme von zentral zugelassenen Arzneimitteln unter Koordinierung des EDQM eingebracht werden. Für die administrative Handhabung dieses Probenzugs gilt die VAW 071113. Hierbei fungiert die ZLG als nationale Kontakt- und Koordinierungsstelle.

### **3.3.4 Verdachts- und Beschwerdeproben**

Die vorstehenden Vorgaben sind für die Entnahme von Verdachts- und Beschwerdeproben ggf. nicht anzuwenden, außer, dass auch bei der Entnahme von Verdachts- und Beschwerdeproben neben der Probe, soweit möglich und für das Untersuchungsziel notwendig, Referenzsubstanzen, Hilfsstoffe, Placebomischungen, Prüfvorschriften, Freigabe- und Laufzeitspezifikationen, ggf. Zwischenprodukte und Packmaterialien zu entnehmen sind oder von der Arzneimitteluntersuchungsstelle angefordert werden können. Des Weiteren ist für jede Verdachts- oder Beschwerdeprobe möglichst eine entsprechende Vergleichsprobe zu entnehmen.

### **3.3.5 Zurücklassen von Gegenproben (Teil- oder Zweitproben)**

Das Zurücklassen von Gegenproben kann, soweit der pharmazeutische Unternehmer oder der in der Vertriebskette Beprobte ausdrücklich darauf verzichtet, entfallen. Soweit nicht ausdrücklich darauf verzichtet wird, ist nach § 65 Abs. 1 und 2 AMG ein Teil der Probe (Teilprobe, besonders bei in Blistern abgepackten Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Ovula) oder, sofern die Probe ohne Gefährdung des Untersuchungszweckes nicht in Teile von gleicher Qualität teilbar ist, ein zweites Stück derselben Art und Charge wie das als Probe entnommene (Zweitprobe) zurückzulassen. Das Zurücklassen der Gegenprobe (Teil- bzw. Zweitprobe) und der Ablauf des Verschlusses oder der Versiegelung der Gegenprobe sind auf der Entnahmeniederschrift zu vermerken; es ist ein ausreichender Zeitraum für die geplante Untersuchung vorzusehen.

<b>VAW 07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65 Abs. 1 AMG</b>	Seite 6 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Gegenproben sind in geeigneten Behältnissen zu verpacken und amtlich zu verschließen oder zu versiegeln. Das einzelne Behältnis ist mit folgenden Angaben zu versehen:

- Datum der Probenahme
- Datum des Ablaufs der Versiegelung
- Präparatename
- gegebenenfalls Lagerungshinweise
- Rechtsbelehrung (Muster s. Formulare Dokument 071111\_F04)

Verfügungsberechtigte sind über die Behandlung der Gegenprobe zu belehren. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass an der zurückgelassenen Gegenprobe keine Veränderungen vorgenommen werden dürfen und dass die Untersuchung nur durch zugelassene Sachverständige gemäß § 65 Abs. 4 AMG (Gegenprobensachverständige) innerhalb der vom entnehmenden Beauftragten festgesetzten Frist durchgeführt werden darf. Die Fristsetzung soll in erster Linie auf die Haltbarkeit des entnommenen Arzneimittels abgestimmt sein. Im Bedarfsfall sind besondere Transport- oder Lagerbedingungen vorzuschreiben. Beim Hinterlassen einer Gegenprobe kann ein aktuelles Verzeichnis der von den zuständigen Behörden zugelassenen Gegenprobensachverständigen angeboten werden. Eine Übersicht über die von den zuständigen Landesbehörden bestellten Sachverständigen für die Untersuchung von Arzneimittelgegenproben gemäß § 65 Abs. 4 AMG ist auf den Seiten des BMG zu finden (Anlage III unter:

<http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittel/amg-zustaendige-stellen.html>).

### 3.3.6 Niederschrift der Probenentnahme

Die Probenentnahme ist in einer Niederschrift analog dem Formulare Dokument 071111\_F01 zu dokumentieren. Abweichend davon wird die Probenentnahme nach den Verfahrensanweisungen 071121, 071122 und 071123 gemäß dem Formulare Dokument 071111\_F02 dokumentiert.

Eine Ausfertigung wird als Empfangsbescheinigung den Verfügungsberechtigten des Entnahmebetriebes ausgehändigt. Als Ausfertigung ist auch eine vor Ort gemachte Kopie geeignet.

Eine weitere Ausfertigung wird als Entnahme- und Ausgabebeleg zu den Akten der Überwachungsbehörde genommen und kann z. B. in Kopie für die Abrechnung verwendet werden.

Eine weitere Ausfertigung wird als Probenbegleitschein der entnommenen Probe beigelegt und zusammen mit dieser an die zuständige Untersuchungsstelle weitergeleitet.

Bei Verdachts- und Beschwerdeproben sind auf dem Probenbegleitschein die Verdachts- und Beschwerdegründe anzugeben. Gleiches gilt, wenn Proben, insbesondere Verdachts-, Beschwerde-, Vergleichs- und Nachproben oder Beanstandungen gemäß § 21 ApBetrO nur in einem begrenzten Umfang, auf besondere Merkmale hin oder nach speziellen Methoden untersucht werden sollen.

<b>VAW 07111105</b>	<b>Amtliche Entnahme von Proben nach § 65 Abs. 1 AMG</b>	Seite 7 von 7
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3.3.7 Entschädigung, Kosten

Für in den legalen Vertriebswegen entnommene Proben ist den beprobten Betrieben durch den pharmazeutischen Unternehmer eine angemessene Entschädigung zu leisten, unabhängig vom Entnahmebetrieb in der legalen Vertriebskette, es sei denn, auf eine Entschädigung wird ausdrücklich verzichtet (Anforderung der Entschädigung unter Vorlage der Niederschrift der Entnahme). Als angemessene Entschädigung ist in der Regel der Einkaufspreis zuzüglich Mehrwertsteuer anzusehen.

Ist das Arzneimittel als solches unbrauchbar (z. B. verdorben) und kann somit nicht mehr in den Verkehr gebracht werden, so ist es wertlos und eine Entschädigung entfällt.

## 4 Anlagen und Formulare

Formulare:

- 071111\_F01 „Formblatt für die Niederschrift über die Entnahme einer Probe“
- 071111\_F02 „Formblatt für die Niederschrift über die Entnahme einer Probe nach VAW 071121, 071122 bzw. 071123“
- 071111\_F03 „Richtwerte für Probenentnahmemengen“
- 071111\_F04 „Siegelkarte für Gegenproben (Muster)“

## 5 Änderungsgrund

Turnusgemäße Überarbeitung

Umwandlung der Anlagen in Formulare