

<b>AiM 07122302</b>	<b>Inspektion von Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 1 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Parallelimport, Reimport, Inspektion	
<b>Querverweise</b>	AiM 071201	
<b>erstellt</b>	EFG 02	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Rainer Kahlich (EFG 02)	04.02.2021
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	22.11.2021
<b>Beschlussfassung durch:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
<b>beschlossen</b>	EFG 02	04.02.2021
	Humanarzneimittelbereich  Dr. Julia Heger, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Gerhard Kuhn, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>AiM 07122302</b>	<b>Inspektion von Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 2 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Vorwort

In diesem AiM soll auf die Besonderheiten bei Parallelimporteuren eingegangen werden. Für Themen, die sich im Kern nicht von denen bei klassischen Arzneimittelherstellern unterscheiden – wie z. B. Personal (Schulung, Stellenbeschreibungen etc.), Dokumentation (Erfordernis von genehmigten Spezifikationen, Herstell- und Prüfdokumenten, SOPs), Reklamationsbearbeitung, Selbstinspektionen –, wird auf das AiM 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“ verwiesen.

## Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Im Arzneimittelgesetz (AMG) finden sich im § 4 keine Definitionen zu Parallel- und Reimport bzw. Parallelvertrieb. Im Folgenden werden die Begrifflichkeiten erklärt. Es handelt sich nicht um Legaldefinitionen. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in diesem AiM der Begriff Import arzneimittelrechtlich das Verbringen aus einem EU/EWR-Mitgliedstaat in einen anderen Mitgliedstaat umfasst.

### Parallelimport

Auf der Homepage des BfArM finden sich zum Thema Parallelimport folgende Erläuterungen: Pharmazeutische Unternehmer/Hersteller vermarkten viele ihrer Arzneimittel sowohl in Deutschland als auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR). Für jedes dieser Arzneimittel besitzen sie in dem jeweiligen Mitgliedstaat eine separate nationale Zulassung.

Solche Arzneimittel werden dann als Parallelimportarzneimittel bezeichnet, wenn eine dritte, vom ursprünglichen Zulassungsinhaber bzw. Hersteller unabhängige Firma sie in einem anderen EU- bzw. EWR-Mitgliedstaat erwirbt und nach Deutschland importiert, um sie dort – parallel zum ursprünglichen pharmazeutischen Unternehmer – ebenfalls in den Verkehr zu bringen.

Wirtschaftlich ist der Parallelimport eine Folge der unterschiedlichen Arzneimittelpreise in den verschiedenen Mitgliedstaaten der EU bzw. des EWR.

Arzneimittel, die außerhalb der EU bzw. des EWR zugelassen und im Verkehr sind, können nicht parallel importiert werden.

Gemäß § 21 in Verbindung mit § 73 AMG müssen Arzneimittel für ihre Verkehrsfähigkeit in Deutschland national zugelassen werden. Deshalb müssen auch Parallelimportarzneimittel, bevor sie vom Importeur in den Verkehr gebracht werden dürfen, in Deutschland zugelassen werden.

Ausnahme: in der EU zentral zugelassene Arzneimittel (siehe Parallelvertrieb).

Für Humanarzneimittel sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Impfstoffe, Seren u. Blutprodukte) die zuständigen Behörden.<sup>1</sup> Für Tierarzneimittel liegt die Zuständigkeit beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

Das parallel importierte Arzneimittel muss »im Wesentlichen« identisch sein mit dem »Originalarzneimittel« (= Bezugsarzneimittel, das eine gültige nationale Zulassung aufweist).

<sup>1</sup> <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/Parallelimport-von-Arzneimitteln/node.html>

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 3 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Der Importeur bringt das Präparat dann parallel zu dem ursprünglichen Pharmazeutischen Unternehmer in Deutschland in den Verkehr.

»Im Wesentlichen« bedeutet hier gemäß der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs, dass Art und Menge des arzneilichen Bestandteils sowie die Darreichungsform und die Art der Anwendung identisch sein müssen mit dem Bezugsarzneimittel, während es bei den Hilfsstoffen Unterschiede geben darf.

### **Reimport**

Bei Reimporten handelt es sich um Arzneimittel, die in Deutschland hergestellt bzw. nach Herstellung im Drittland in Deutschland freigegeben wurden, anschließend in das EU-Ausland zur dortigen Vermarktung verbracht wurden und letztlich vom Parallelimporteur wieder nach Deutschland geholt werden.

In der Regel sind diese Präparate identisch sind mit denen, die vom Originalhersteller für den deutschen Markt zugelassen wurden.

Der begriffliche Unterschied zu Parallelimporten ergibt aus der rein formellen Betrachtung, dass Parallelimporte ihren Ursprung nicht in Deutschland genommen haben müssen.

### **Paralleldistribution/-vertrieb**

Vom Parallelimport abzugrenzen ist der Parallelvertrieb. Bei einem Parallelvertrieb ist das Importpräparat – im Gegensatz zum Parallelimport – ein Arzneimittel, das in einem zentralen Verfahren in der gesamten EU gleichzeitig zugelassen wurde. Eine eigene Zulassung ist für den Parallelvertrieb nicht erforderlich. Vor dem Vertrieb muss jedoch das „Notifizierungsverfahren“ bei der EMA durchlaufen sowie anschließend der beabsichtigte Parallelvertrieb beim BfArM angezeigt werden.<sup>1</sup>

Im Gegensatz hierzu benötigt der Parallelimporteur für nicht zentral zugelassene parallel-/re-importierte Arzneimittel eine eigene (nationale) Zulassung.

#### Zur Verwendung der Begrifflichkeiten:

Im Folgenden wird übergreifend der Begriff „Parallelimport(e)“ zusammenfassend für alle drei oben genannten Gruppen verwendet, da es für den Großteil der Themen im Rahmen der Überwachung keine Rolle spielt, um welche Untergruppe es sich handelt.

In der Praxis ergeben sich de facto nur Unterschiede zwischen der Gruppe der parallel vertriebenen Arzneimittel und der Parallelimporte/Reimporte. Wo speziell auf parallel vertriebene Arzneimittel eingegangen wird, wird dieser Begriff explizit verwendet.

### **Abkürzungen**

GI – Gebrauchsinformation

Weitere Abkürzungen siehe Glossar auf der ZLG-Website

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 4 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

# 1 Qualitätsmanagement

## 1.1 Lieferantenqualifizierung

### 1.1.1 Minimalanforderungen an die Lieferantenqualifizierung

- Einholung eines Selbstauskunftsbogens beim Lieferant:
  - Dieser sollte nach Möglichkeit von einer QS-Funktion ausgefüllt worden sein.
  - Der Selbstauskunftsbogen sollte inhaltlich auf die Anforderungen des Parallelimports und der GDP-Guideline abgestimmt sein.
  - Eine Bewertung des Selbstauskunftsbogens durch den Parallelimporteur ist erforderlich.
- Großhandelserlaubnis:
  - Sollte als Kopie vorliegen; bei Übersetzungen: möglichst in beglaubigter Form; originalsprachliche Kopie sollte vorhanden sein; ggf. kann Rückfrage bei der zuständigen Behörde erfolgen
  - Es sollte eine Abfrage in der EudraGMDP-Datenbank erfolgen
- Auditierung vor Ort (ergibt sich aus der Tätigkeit einer Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG und damit i. V. m. den Kapiteln 5.27 und 7. des EU GMP-Leitfadens):
  - möglichst vor Aufnahme der ersten Lieferung
  - nach vorab festgelegtem inhaltlichen Plan
  - sollte inhaltlich mindestens umfassen:
    - Lagerbedingungen, Transportbedingungen
    - Einhaltung der GDP-Leitlinie beim Lieferanten
    - System zur Lieferantenbewertung beim Lieferanten
- risikobasierte Festlegung von Auditierungsfrequenzen
- regelmäßiger Review der Lieferanten (Reklamationsstatistik, sonstige Auffälligkeiten)
- Mit jedem Lieferanten sollte ein Verantwortungsabgrenzungsvertrag inkl. einer schriftlichen QS-Vereinbarung geschlossen worden sein. Inhalt u. a.:
  - Bezug nur von berechtigten Beteiligten der GDP-Lieferkette (siehe auch EU GDP-Leitlinie, Punkt 5.2; § 4a AM-HandelsV)
  - Regelung der Verantwortlichkeit für den Transport
  - Verpflichtung zur sofortigen Weiterleitung der Information bei Rückrufen im Herkunftsland

## 1.2 PQR

- Prinzipiell zu fordern; an der Natur des Parallelimports orientierter reduzierter Rahmen

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 5 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 2 Transport/Lagerung

- Die Vorgaben der GDP-Guideline sind einzuhalten.
- Erfolgt Direktabholung beim ausländischen Großhändler durch einen qualifizierten Dienstleister, der vom Parallelimporteur beauftragt wurde?
  - Falls nicht, wie ist sichergestellt/überprüft, dass die Ware vom richtigen Lieferanten kommt?
- Qualifizierung des Transportdienstleisters:
  - Sind die Bedingungen bekannt, unter denen die Waren transportiert und die Fahrzeuge qualifiziert werden? (AGBs/Leistungsverzeichnis/QS-Vereinbarung/Monitoringdaten)
- Transportwege vom Lieferanten zum Parallelimporteur bekannt?
  - Zwischenstopps/Umlagerungen in Hubs sind nach Möglichkeit zu vermeiden (es besteht die Notwendigkeit der Temperaturkontrolle, Risiko des unbefugten Zugriffs auf die Ware steigt)
- Transport verifiziert?
- sachgerechter Transport von Kühlware:
  - routinemäßig mitgeführte Datenlogger oder
  - temperaturgeführter und –dokumentierter Transport
- Wareneingangskontrolle (bei Warenannahme):
  - erster Check bei Wareneingang
  - Unversehrtheit
  - Übereinstimmung mit Angaben auf dem Lieferschein
  - Für anschließende Kontrollen muss die Lieferung chargenrein sortiert werden!
- Festlegung von Umgebungsbedingungen für die Lagerung beim Parallelimporteur:
  - Datenquellen müssen valide sein (Temperatur für Lagerung bei max. 25 °C, sofern anderweitige Lagerung nicht durch weitere Langzeitstabilitätsuntersuchungen belegt).
  - Zur Unterscheidung von kühlpflichtiger und nicht kühlpflichtiger Ware sollte bei Verwendung sekundärer Quellen, z. B. Lauer-Taxe der Abgleich mit der Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung oder Fachinformation erfolgen.
- Der Transport sollte den oben genannten Bedingungen ebenfalls Rechnung tragen.
- Regelmäßige, systematische und dokumentierte Verfalldatenkontrolle des Bestands.

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 6 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 3 Qualitätskontrolle

#### 3.1 QC-Wareneingangs-Prüfung

- Erstellen der Prüfanweisung durch den oder unter Verantwortung des Leiter(s) der Qualitätskontrolle
- Dokumentation in einem Prüfprotokoll
- Identitätsprüfung; eine Prüfung auf Untermischung mit Fälschungen kann strenggenommen nur bei packungsweiser Kontrolle sinnvoll durchgeführt werden. Falls nach Inverkehrbringen einer Charge ein Fälschungsverdacht aufkommt und keine 100 %-Kontrolle stattgefunden hat, ist die entsprechende Charge zurückzurufen.
- statistischer Probenzug bei größeren Lieferungen:
  - Abgleich mit Referenzmustern sowohl der Packmittel als auch der Darreichungsform (wie werden diese aktuell gehalten?)
    - Problem hierbei: Änderungen der Aufmachung durch den Originalhersteller werden nicht zwangsläufig vorab publik gemacht → der Parallelimporteur muss ein System etablieren, durch das Ware, die von der Referenz abweicht, zwangsläufig mit Hilfe eines validen Verfahrens daraufhin geprüft wird, ob es sich um ein Original mit verändertem Aussehen oder eine Fälschung handelt.
- Interne Regelungen müssen vorsehen, dass bei Verdacht auf Fälschung umgehend die zuständige Behörde informiert wird.
- Für die Erfassung von Fälschungsmeldungen muss ein Routineablauf existieren; Informationen über aufgetauchte/vermeintliche Fälschungen müssen so hinterlegt werden, dass diese Information im Rahmen der Wareneingangskontrolle bei den jeweiligen Produkten zwingend berücksichtigt wird (Packungen einer als Fälschung gemeldeten Charge können Monate nach der Meldung wieder auftauchen).

#### 3.2 Überprüfung der einzusetzenden Verpackungsmaterialien

- Hierzu zählen z. B. (Klebe-)Etiketten, Packungsbeilagen, aber auch Dosiervorrichtungen (i. d. R. Medizinprodukte), Originalitätssiegel oder Etiketten mit Blindenschrift
- Erstellen der Prüfanweisung durch den oder unter Verantwortung des Leiter(s) der Qualitätskontrolle, Dokumentation in einem Prüfprotokoll (s. a. 2.8 des EU GMP-Leifadens)
- Ein System für Aktualitätsprüfung von bedruckten Packmitteln muss in der Verantwortung der/des Informationsbeauftragten etabliert sein (hierzu zählen Änderungsanzeigen nach § 29 AMG, Umsetzung von Stufenplanbescheiden, Festlegung von Aufbrauchfristen nach Versionsänderung von Packmitteln oder andere Entscheidungen wie Vernichtung veralteter Packmittel).
  - Stand der Informationen für bedruckte Packmittel regelmäßig prüfen (mind. alle 6 Monate, risikobasiert ggf. auch in kürzeren Abständen)
  - Zusätzlich: Bzgl. kritischer Informationen, z. B. Änderungen bei Nebenwirkungen, Gegenanzeigen muss die Gebrauchsinformation auf dem aktuellen Stand sein (z. B. Abgleich mit den Eintragungen in der AMIS-Datenbank).

<b>AiM 07122302</b>	<b>Inspektion von Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 7 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Änderungen bei Hilfsstoffen: Sofern es eine Änderung bei Hilfsstoffen gab, aber noch Chargen mit der bisherigen Zusammensetzung bezogen wurden, muss sichergestellt sein, dass die GI die tatsächliche (alte) Zusammensetzung wiedergibt.
- Somit keine automatische Umstellung auf neue GI-Version ab Bekanntwerden der Änderung, sondern Einzelfallprüfung bei jedem Wareneingang!

### **3.3 Kontrolle der umkonfektionierten Ware (Endkontrolle)**

- Zur Prüfung auf Vollständigkeit der umkonfektionierten Packungen ist eine aussagekräftige Bilanzierung (inkl. der Gebrauchsinformationen und Sekundärverpackungen) durchzuführen und nachzukontrollieren.
- Die Endkontrolle ist als Prüfung durchzuführen, die von der IPC unabhängig ist.

### **3.4 Verfahren der Zertifizierung**

- Abbildung des Verfahrens entsprechend § 16 AMWHV gemäß Annex 16 in einer entsprechenden Verfahrensanweisung; ggf. ist auch das Verfahren der Einholung der staatlichen Chargenfreigabe durch das PEI (§ 32 AMG) abzubilden (Anzeige vor Inverkehrbringen jeder einzelnen Charge).

## **4 Herstellung**

- Herstellungs-(Konfektionierungs-) Anweisungen werden meist fallweise (je nach Menge, Lieferland, Produktversion) erstellt; Freigabe durch Leiter der Herstellung
- Auf klare Trennung unterschiedlicher Konfektionierungsanweisungen für gleiche Produkte mit unterschiedlichen Ländervarianten ist zu achten. Es besteht die Gefahr der Verwechslung durch das Konfektionierungspersonal.
- Besondere Bedeutung der klaren Abtrennung von produkt- und chargenweisen Herstellungsvorgängen, da oft mehrere Produkte in einem Raum an verschiedenen Tischen bearbeitet werden.
- Bedruckte Packmittel:
  - Besondere Kontrolle bei Entnahme aus dem Lager (richtige Stärke, aktuelle Version, für die Verarbeitung freigegeben?)
  - Z. T. sind für identische Produkte aus verschiedenen Herkunftsländern unterschiedliche deutsche Etiketten für Primär- und Sekundärpackmittel erforderlich, da sich die verschiedenen Länderlayouts unterscheiden und somit andere Flächen abgeklebt werden müssen.
  - separate Lagerung unterschiedlicher Versionen
  - klare Kennzeichnung
  - Etiketten sollten nicht wieder ablösbar sein
  - Nochmalige Kontrolle der bereitgestellten Packmittel vor Beginn der Konfektionierungstätigkeiten

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 8 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Schneiden von Blistern: Prinzipiell nicht verboten
  - aber: Gefahr der Beschädigung von Blisternäpfen, Generierung scharfer Kanten
- IPCs:
  - Kontrolle durch unabhängige Person (4-Augen-Prinzip) im angemessenen Stichprobenumfang über die gesamte Dauer des Verpackungsprozesses
- Umkonfektionierung:
  - Umetikettierung von Vials, Ampullen, Spritzen prinzipiell erlaubt bzw. erforderlich, wenn keine deutschsprachige Kennzeichnung vorhanden (siehe COM (2003) 839 final, Pkt. 5.2)
  - aber: Vorsicht bei verblisterten Parenteralia/doppelt einfolierten Solida (z. B. Alu-Siegelbeutel für Tabletten-/Kapselblister):
    - In diesem Fall sollte bei der Inspektion überprüft werden, ob sich der Parallelimporteur hinsichtlich der Öffnung von Sekundärverpackungen an die Vorgaben der Zulassung hält. Die Beschriftung der Primärbehältnisse und damit verbunden die Zerstörung der Folienverpackungen kann nur dann entfallen, wenn die geöffnete Folienverpackung/das Tray eine kürzere Anbruchhaltbarkeit hat als das originalverschlossene Produkt. In diesem Fall müssen die erforderlichen Daten auf dem Tray/Außenbeutel angegeben werden; gleichzeitig müssen die Spritzen/Vials etc. eindeutig identifizierbar sein.<sup>2</sup>
    - Das Öffnen von Trays/Beutelumverpackungen wird bei zentral zugelassenen Produkten jedoch von der EMA generell nicht empfohlen, um die mikrobielle Qualität und Stabilität des Produkts nicht zu gefährden. Die Folienumverpackung sollte an der Außenseite gekennzeichnet werden.<sup>3</sup>
- Umgang mit kühlpflichtiger Ware:
  - Die Produkte sollten nur so kurz wie möglich (risikobasiert) aus der Kühllagerung entnommen werden. Die komplette Auslagerung einer Charge für die gesamte Dauer der Umkonfektionierung bei Raumtemperatur erfüllt diese Anforderung für längere Verpackungsvorgänge größerer Chargen nicht! Einer Konfektionierung in einem entsprechenden Kühlraum ist der Vorzug zu geben. Dokumentation der Zeiten außerhalb der Kühlung und Berücksichtigung bei der Freigabe.
- Kennzeichnung von Durchdrückpackungen:
  - § 10 (8) AMG: Auf die Angabe von Namen und Firma eines Parallelimporteurs kann auf der Durchdrückpackung verzichtet werden.
  - Eine weitere Umetikettierung entfällt nur, wenn der Arzneimittelname des Parallelimports identisch ist mit dem des in Deutschland zugelassenen Produkts.

<sup>2</sup> Ein Beispiel hierfür wären bestimmte Fertigspritzen, bei denen sich die Spritze in einer verschweißten Schalenverpackung befindet. Obwohl das Produkt z. B. lt. Fachinfo nach erstmaliger Entnahme aus dem Kühlschrank mehrere Wochen bei bis zu 25°C gelagert werden darf, muss es nach Öffnen der Schalenverpackung sofort verwendet werden. Daher verbietet es sich, dass der Parallelimporteur den Spritzenblister öffnet, um die Spritzen zu etikettieren. Sind die Spritzen z. B. ausschließlich kyrillisch beschriftet, ist das Produkt als Parallelimport nicht zulässig.

<sup>3</sup> siehe EMA Q&A-Dokument "Frequently asked questions about parallel distribution" (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/parallel-distribution/frequently-asked-questions-about-parallel-distribution>)

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 9 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Die Angaben zur Charge und Haltbarkeit müssen für den Verbraucher identifizierbar sein (→ ggf. Zusatztiketten erforderlich).
- Wenn Rohware mit der gleichen Chargenbezeichnung in verschiedenen Herstellungsvorgängen verpackt wird, ist eine Unterscheidung dieser Verpackungsvorgänge anhand der Chargenbezeichnung sicherzustellen (unterschiedliche Verpackungschargen).
- Weitere Angaben auf dem Blister – z. B. Aufdruck von Wochentagen bei z. B. Kontrazeptiva: Die Angabe in deutscher Sprache ist nicht zwingend erforderlich, es reicht die Beigabe eines Aufklebers, der durch die Patientin/den Patienten aufgebracht werden kann.<sup>4</sup>
- Bei der Anbringung von Klebeetiketten auf der Rückseite von Blistern ist darauf zu achten, dass die Darreichungsformen weiterhin ohne größere Schwierigkeiten (ältere Patientinnen/Patienten, Arthritis!) entnommen werden können. Die Packung darf nicht zur "patientensicheren" Packung werden!
- Sichere Entsorgung von bedruckten Packmitteln, die bei der Umkonfektionierung der Originalware anfallen:
  - zugriffsgesicherte Lagerung bis zur Entsorgung durch hierzu autorisiertes Unternehmen

## 5 Beanstandungen und Rückrufe

- Die Anforderung, dass Rückrufe von bezogenen Arzneimitteln im Herkunftsland zuverlässig und schnell (i. d. R. vom Lieferanten) an den Parallelimporteur kommuniziert werden, muss in der Qualitätsvereinbarung mit dem Lieferanten enthalten sein (s. a. 6.5 des EU GDP-Leitfadens).
- System zur Überwachung von Rückrufen durch Originalhersteller im Inland:  
Hier sollte die wöchentliche Kontrolle der online publizierten AMK-Meldungen (→ Internetauftritte von AMK, PZ, DAZ) Standard sein (da zwei Tage früher publiziert als in der Druckausgabe).
- Beanstandungen, bei denen nicht auszuschließen ist, dass die Ursache im Verantwortungsbereich des Originalherstellers liegt, sollten im Sinne der Patientensicherheit auch an diesen weitergeleitet werden.
- Gleiches gilt im Falle von Nebenwirkungsmeldungen.

## 6 Rückstellmuster

- Gemäß § 18 (1) AMWHV gilt: „Sofern eine Charge in zwei oder mehreren Arbeitsgängen endgültig verpackt wird, ist grundsätzlich jeweils mindestens ein Rückstellmuster pro Verpackungsvorgang aufzubewahren. Bei parallel importierten oder parallel vertriebenen Arzneimitteln findet Satz 4 nur Anwendung, sofern deren Sekundärverpackung zum Zwecke der Änderung der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage geöffnet wird. Bei Arzneimitteln, deren Herstellung für den Einzelfall oder in kleinen Mengen erfolgt oder

<sup>4</sup> siehe hierzu Oberverwaltungsgericht Nordrhein-Westfalen, Urteil vom 22.11.2013, kohlpharma vs. BfArM

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 10 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

deren Lagerung besondere Probleme bereitet, kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Muster und ihre Aufbewahrung zulassen."

Parallelimporteure erhalten von ihren Lieferanten i. d. R. nur kleinere Mengen eines Arzneimittels pro Lieferung (< 100 Packungen eines Produkts). Oft enthalten zeitlich auseinanderliegende Lieferungen eines Arzneimittels Packungen der gleichen Charge. Dabei kann es vorkommen, dass Packungen der gleichen Charge nicht vom gleichen Lieferanten im Ausland stammen. Üblicherweise werden separat gelieferte Mengen auch separat konfektioniert. Auch unter diesen Voraussetzungen muss für jeden Verpackungsvorgang ein Rückstellmuster aufbewahrt werden, da das Ausgangsmaterial verschiedener Lieferungen nicht mehr als homogene Charge betrachtet werden kann (unterschiedliche Lagerungs- und Temperaturbedingungen) und die Sekundärverpackung praktisch immer allein schon wegen des Austauschs der Gebrauchsinformation geöffnet werden muss.

- Ausnahmen aufgrund der Regelung für kleine Mengen in § 18 (1) Satz 6 AMWHV können auf Antrag genehmigt werden, wobei die Schwierigkeit hierin besteht, dass der Begriff „kleine Menge“ nicht definiert ist. Grundsätzlich ist wegen des häufigen Auftretens von Fälschungen in der Vergangenheit eine restriktive Auslegung der Befreiung von der Rückstellmusterbildung zu empfehlen.
- Rückstellmuster müssen gemäß § 18 (2) AMWHV auch von den für die Arzneimittelherstellung verwendeten Ausgangsstoffen aufbewahrt werden. Im Falle des Parallelimports handelt es sich bei den Ausgangsstoffen um die Arzneimittel aus dem europäischen Ausland (neben den sonst noch benötigten Packmitteln). Somit müssten nicht nur vom Verpackungsvorgang, sondern auch für jeden Wareneingang von Arzneimitteln Rückstellmuster gezogen werden. Zeitlich auseinanderliegende Lieferungen von Packungen der gleichen Charge müssen im Rahmen des Wareneingangs als separate Chargen behandelt werden.

Da die Darreichungsform in der Primärverpackung nicht verändert wird, kann es akzeptiert werden, wenn an einer Stelle im Prozess (Wareneingang oder nach der Umkonfektionierung) physische Rückstellmuster gezogen werden und ansonsten eine aussagekräftige Bilddokumentation (Farbscans oder Photographien) des Ausgangsmaterials bzw. Produktes angefertigt wird.

## 7 Tätigkeiten im Auftrag

Auch im Bereich des Parallelimports werden die Rollen Hersteller und pharmazeutischer Unternehmer nicht immer von einer Firma übernommen. Ist dies der Fall, sind entsprechende Abgrenzungsverträge der Parteien zu fordern.

## 8 Compliance mit der Delegierten Verordnung (EU) 2016/161 (Sicherheitsmerkmale/Serialisierung)

In Bezug auf die Serialisierungsvorgaben hat der Parallelimporteur im Wesentlichen die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

- Abklärung des Produktstatus im Herkunftsland: Handelt es sich bei dem jeweiligen Produkt um ein Arzneimittel, das in den Anwendungsbereich der Delegierten Verordnung 2016/161 der Kommission fällt? (Produkt im Herkunftsland nicht verschreibungspflichtig → Originalpackung trägt keinen Unique Identifier (UI))

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 11 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Wareneingangsprüfung:
  - 100 %-Prüfung des UI (Verifizierung ohne Ausbuchen) sowie 100 %-Prüfung der Anti-tampering-device (ATD)
  - nachvollziehbare Dokumentation der Verifizierung

Hinweis: Die Überprüfung der UIs entbindet den Parallelimporteur nicht von seiner Pflicht zu einer (über die Verifizierung hinausgehenden, optischen) Wareneingangs-Identitätsprüfung der Rohware.

Rohware, die ohne Serialisierungsmerkmale angeliefert wird (Bestandsware, Ware aus BE, IT, GR) muss nach wie vor umfassend auf Fälschungsmerkmale hin geprüft werden!
- Kennzeichnen der Fertigware mit UIs:
  - System des Bezugs von neuen Nummernpaketen
  - Upload des Nummernpakets von Fertigware; Dokumentation hierzu; Einbindung in den Freigabeprozess
  - Falls keine Bedruckung: Etiketten nicht beschädigungsfrei ablösbar? Wurde die Zulässigkeit der Etikettierung mit der zuständigen Behörde abgeklärt? (siehe Q&A-Dokument der EMA zum Thema Serialisierung)
- ATDs:
  - Eignungs- und Stabilitätsprüfung von ATDs
- SOPs für alle für mit der Serialisierung verbundenen Standardprozesse (Auflistung nicht abschließend) sowie Schulung der Mitarbeiter:
  - Eingangsverifizierung, Ausbuchung Rohware
  - Kennzeichnung Fertigware
  - Upload der Nummern für neue Fertigware
  - Umgang mit Retouren im Hinblick auf Sicherheitsmerkmale
  - Vorgehen bei Abweichungen, z. B. Alert beim Verifizieren
  - Umgang mit Alert-Meldungen aus dem Markt
- Qualifizierung der für die Serialisierung eingesetzten Hardware
- Validierung der eingesetzten Software
- Systembeschreibung
- Verträge mit Dienstleistern (hier v. a.: Serialisation-Partner, Gateway-Provider)

Für weiterführende Details wird an dieser Stelle auf die beiden folgenden Aides Mémoires verwiesen:

- Aide Mémoire for GMP Inspection of Manufacturers Compliance with Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 for Safety Features
- Aide Mémoire for GDP Inspection of Wholesalers: Compliance with Commission Delegated Regulation (EU) 2016/161 for Safety Features

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 12 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 9 Zulassungsbezogene Themen

- Zentral zugelassene Produkte dürfen in Deutschland als Parallelimport auch in Verkehr gebracht werden, wenn der Originalhersteller selbst das Produkt noch nicht in Deutschland vermarktet (hat).
- Parallelimporte können weiter vermarktet werden, auch wenn der Zulassungsinhaber in Deutschland die Zulassung nicht mehr nutzt (außer dies geschah zum Schutz der öffentlichen Gesundheit).
- Umgekehrt ist ein Parallelimport prinzipiell nicht mehr zulässig, wenn eine (Original-) Zulassung von der Zulassungsbehörde zurückgenommen oder ausgesetzt wurde.
- Voraussetzungen für die Zulässigkeit der Umkonfektionierung:<sup>5</sup>
  - kein nachteiliger Effekt auf den originären Zustand des Produkts
  - Angabe des umpackenden Betriebs
- Anzeigepflichten gegenüber den Zulassungsbehörden:
  - Impfstoffe:
    - zentrale Zulassung:
      - Beantragung des Parallelvertriebs bei der EMA
    - dezentrale Zulassung:
      - Beantragung der Zulassung für den Parallelimport im vereinfachten Verfahren bei BfArM/PEI/BVL
  - sonstige Arzneimittel:
    - zentrale Zulassung:
      - Beantragung des Parallelvertriebs bei der EMA
    - dezentrale Zulassung:
      - Beantragung der Zulassung für den Parallelimport im vereinfachten Verfahren bei BfArM/PEI
    - Anzuzeigen sind der Bundesoberbehörde beim Parallelvertrieb sowohl die gegenüber der EMA erfolgten Erstanzeigen ("initial notification") als auch Änderungsanzeigen.
- Was bedeutet "Originalprodukt und Parallelimport müssen im Wesentlichen gleich sein"?

In den meisten Fällen sind Import- und Bezugsarzneimittel in ihrer Zusammensetzung völlig identisch. Abweichungen in den Hilfsstoffen sind nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes zu akzeptieren, sofern daraus keine therapeutisch relevanten Unterschiede resultieren. Die nachfolgenden Aspekte müssen identisch sein:

  - Art und Menge des arzneilich wirksamen Bestandteils

<sup>5</sup> gem. "Commission Communication on parallel imports of proprietary medicinal products for which marketing authorisations have already been granted", COM(2003) 839 final, 30.12.2003

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 13 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Darreichungsform und Art der Anwendung<sup>1</sup>
  - Relevanz für die Beprobung von Parallelimporten gem. § 65 AMG (siehe Kap. 9)

## 10 Amtliche Arzneimitteluntersuchung/Probenahmen

Grundsätzlich sind auch Parallelimporteure in den Probenplan gemäß VAW 071111 aufzunehmen, wobei hierbei risikoabgestuft zu entscheiden ist, inwieweit ggf. ausschließlich durch die Begutachtung der im Einflussbereich des Parallelimporteurs liegenden Kennzeichnung der Arzneimittel eine ausreichende Aussage über die Herstellungsqualität erlangt werden kann.

- Hinsichtlich analytischer Untersuchungen muss bei Parallelimporten berücksichtigt werden, dass
  - die Arzneimittelqualität bereits durch die zuständige Behörde des Originalherstellers durch amtliche Probenahmen sichergestellt wird.
  - beim Parallelimporteur keine für die Untersuchung notwendigen Spezifikationen und ggf. benötigte Referenzmuster erhalten werden können und insofern der Originalhersteller (bzw. die für diesen zuständige Behörde) mit einzubeziehen ist.
  - parallelimportierte Arzneimittel häufig Sera (Antikörper) darstellen, die einer speziellen Analytik beim Paul-Ehrlich-Institut oder beim Originalhersteller bedürfen.
  - die Zusammensetzung der Hilfsstoffe zwischen dem deutschen Bezugsarzneimittel und Importarzneimittel geringfügig abweichen kann, allerdings nur sofern kein therapeutisch relevanter Unterschied vorliegt. Dies wird im Rahmen eines vereinfachten Zulassungsverfahrens geprüft.
- Spezifikationen werden jedoch in diesem Verfahren nicht geprüft. Sie sind kein Bestandteil der Antragsunterlagen. Insofern kann generell keine Aussage über die Vergleichbarkeit von Spezifikationen getroffen werden.
- Für das parallel importierte Arzneimittel liegt im jeweiligen europäischen Mitgliedsstaat die entsprechende Zulassungsdokumentation vor. Nur die in diesem Zulassungsdossier hinterlegten Spezifikationen sind für dieses Arzneimittel gültig.
- Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite kann es für die Patientin/den Patienten Auswirkungen haben, wenn sie/er vom Originalprodukt auf einen Parallelimport umgestellt wird, dessen Spezifikationen im Ausland von denen des Originalprodukts abweichen. Diese Unterschiede werden weder von der Zulassungsbehörde noch vom Parallelimporteur erkannt und könnten nur im Rahmen einer Probenuntersuchung entdeckt werden. Dieser Aspekt sollte beim risikobasierten Probenzug berücksichtigt werden.
- Im Falle von geplanten, nicht anlassbezogenen analytischen Untersuchungen kann die Nutzung der Rückstellmuster (ggf. kurz vor dem Verwurf) in Erwägung gezogen werden.

<b>AiM</b> <b>07122302</b>	<b>Inspektion von</b> <b>Parallelimporteuren/Reimporteuren</b>	Seite 14 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## **Anlagen und Formulare**

Keine

## **Änderungsgrund**

turnusgemäße Revision

Berücksichtigung der Delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln