



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Pflanzliche Arzneimittel - aus der Praxis

Dr. Stefanie Bodemann und Dr. Friederike Stolte

Inhaltsverzeichnis

Teil I

- GACP – GMP – QP-Deklaration
- ASMF
- CEP
- Ätherische Öle
- ICH - Q3D

Teil II

- Stärkeangabe folgend auf Arzneimittelbezeichnung
- Sonstige Bestandteile - Positivkennzeichnung
- Ausgewählte Änderungsaspekte
 - Änderungen Drogenlieferanten / -herkünfte
 - Änderungen Wirkstoffhersteller / -herstellung

GACP-GMP

RL 2001/83/EG, Anhang I, Teil III

Qualitätssicherung



Ausgangsstoff / pflanzlicher Stoff



pflanzliche Zubereitung



Fertigarzneimittel



kontrollierte
Produktionsprozesse

+

Spezifikationen

Produktionsprozesse



Ausgangsstoff



pflanzlicher Stoff



pflanzl. Zubereitung
= Wirkstoff



Fertigarzneimittel

GACP

GMP

GACP

GACP = Good Agriculture and Collecting Practice

reproduzierbare Qualität des pflanzlichen Stoffes erfordert ein adäquates **Qualitätssicherungssystem** für die Wildsammlung und/oder den Anbau, die Ernte und für die ersten Verarbeitungsschritte

- Sicherstellung, dass keine nachteilige Beeinflussung des pflanzlichen Ausgangsmaterials während Sammlung/Anbau, Bearbeitung, Lagerung

Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin (EMEA/HMPC/246816/2005)

“**Guideline on GACP**” ist keine „**GMP-Guideline**“ im eigentlichen Sinne, sondern soll als Grundlage zur Etablierung eines **entsprechenden Qualitätssicherungssystems** dienen

Ziel:

Qualität pflanzlicher Arzneimittel durch Etablierung entsprechender Qualitätsstandards zu gewährleisten:

- „hygienisch produziert“ werden (mikrobielle Belastung auf ein Minimum reduzieren)
- vorsichtig behandelt werden (keine nachteilig Beeinflussung während Sammlung/Anbau, Bearbeitung, Lagerung)

Dokument zur „GACP-Konformität“

Für jeden verantwortlichen **Drogenlieferanten** ist eine **Bestätigung** über Einhaltung der GACP-Bedingungen erforderlich.

GMP

GMP = Good Manufacturing Practice

EUDRALEX: Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice (GMP)

Teil I - GMP Grundsätze für die Herstellung von Arzneimitteln

Teil II - Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

Teil III - GMP verwandte Dokumente, die die regulatorischen Erwartungen verdeutlichen

Anhänge - mit Details über spezielle Tätigkeitsbereiche

Ab welchem Herstellungsschritt gilt GMP?

GMP-Leitfaden II “Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe“:

„Wirkstoff-Startmaterialien haben im Regelfall **definierte chemische Eigenschaften** und eine **definierte Struktur**.... Der Hersteller sollte eine Begründung für den Punkt, an dem die Produktion eines Wirkstoffs beginnt, festlegen und dokumentieren.

Bei synthetischen Prozessen ist dies bekanntlich der Punkt, an dem "Wirkstoff-Startmaterialien" in den Prozess eingeführt werden. Bei anderen Prozessen (z.B. Fermentation, Extraktion, Reinigung, etc.) sollte die oben erwähnte Begründung von Fall zu Fall vorgenommen werden.

Tabelle 1 gibt Erläuterungen zu dem Punkt, an dem das „Wirkstoff-Startmaterial“ normalerweise in den Prozess eingeführt wird. Von diesem Punkt an sollten geeignete GMP-Maßnahmen gemäß diesen Leitlinien auf die folgenden Zwischenprodukt- und/oder Wirkstoffherstellungsschritte angewendet werden...“.

Tabelle 1: Anwendung dieses Leitfadens auf die Wirkstoffherstellung

Herstellungstyp	Anwendung des Leitfadens auf Schritte (grau markiert) des jeweiligen Herstellungstyps				
	Produktion des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Produktion von Zwischenprodukt(en)	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
chemische Herstellung					
aus tierischen Quellen stammender Wirkstoff	Gewinnung des Organs, der Flüssigkeit oder des Gewebes	Zerlegung, Mischen und/oder initiale Verarbeitung	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus pflanzlichen Quellen extrahierter Wirkstoff	Gewinnung der Pflanze	Zerlegung und initiale Extraktion(en)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
als Wirkstoff verwendete Kräuterextrakte	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)	-	weitere Extraktion	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus zerkleinerten oder pulverisierten Pflanzen und/oder Kräutern bestehender Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen und/oder Anbau und Ernte	Zerschneiden / Zerkleinerung	-	-	physikalische Verarbeitung und Verpackung
Biotechnologie: Fermentation / Zellkultur	Anlegen einer Masterzellbank und einer Arbeitszellbank	Pflege der Arbeitszellbank	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
"Klassische" Fermentation zur Wirkstoffherstellung	Anlegen einer Zellbank	Pflege der Zellbank	Zugabe der Zellen zur Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung



Die EU-Kommission hat nun für verschiedene Gruppen von Wirkstoffen spezifische Anforderungen in weiteren Annexen festgelegt, da zu erkennen war, dass hier in den „grundlegenden Anforderungen“ nicht alle Aspekte berücksichtigt werden konnten.

Für die **pflanzlichen Wirkstoffe** erfolgt dies in **Annex 7**. Aus diesem Grund lassen sich die Anforderungen **nicht** nach der Tabelle 1 im GMP-Part 2 mit den grundsätzlichen Anforderungen ablesen, sondern man muss sich der Tabelle im Annex 7 bedienen, der eben die spezifischen Forderungen für pflanzliche Wirkstoffe enthält.

Tabelle zur Veranschaulichung der Anwendung der Guten Praxis bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel³

Tätigkeit	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) ⁴	Teil II des EG-GMP Leitfadens [†]	Teil I des EG-GMP Leitfadens [†]
Anbau Sammlung und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten, und Gewinnung von Ausscheidungen / Absonderungen			
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten, und von Ausscheidungen / Absonderungen*			
Auspressen von Pflanzen und Destillation**			
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ansonderungen, Extraktion von pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation von pflanzlichen Stoffen			
Weitere Verarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich der Verpackung als Arzneimittel			

³ Die Tabelle erweitert und detailliert den Abschnitt über pflanzliche Stoffe in der Tabelle 1 in Teil III des EG-GMP-Leitfadens.

[†]Erläuterungen

Die GMP Klassifizierung des pflanzlichen Materials hängt von dessen Verwendung durch den Inhaber der Herstellungserlaubnis ab. Das Material kann als Wirkstoff, als Zwischenprodukt oder als Arzneimittel klassifiziert werden. Es obliegt der Verantwortung des Arzneimittelherstellers, die geeignete GMP-Klassifizierung sicher zu stellen.

* Die Hersteller sollten sicherstellen, dass diese Schritte in Übereinstimmung mit der Zulassung / Registrierung durchgeführt werden. Für solche initialen Schritte, die entsprechend der Zulassung / Registrierung auf dem Feld vorgenommen werden, sind die Standards der „Good Agricultural and Collection practice for starting materials of herbal origin (GACP)“ anwendbar. GMP gilt für die weiteren Zerkleinerungs- und Trocknungsschritte.

** Es ist akzeptabel, dass das Auspressen der Pflanzen und die Destillation auf dem Feld durchgeführt werden, soweit diese Aktivitäten zur Aufrechterhaltung der Produktqualität innerhalb der genehmigten Spezifikationen als integrierter Teil des Erntevorgangs durchgeführt werden müssen und die Anbaubedingungen in Übereinstimmung mit GACP durchgeführt werden. Diese Umstände sollten als Ausnahme gelten und von der entsprechenden Zulassung / Registrierung erfasst sein. Für die auf dem Feld durchgeführten Aktivitäten sollten eine geeignete Dokumentation, Kontrolle und Validierung gemäß der GMP Grundsätze sichergestellt werden. Die Behörden können bezüglich dieser Aktivitäten GMP Inspektionen zur Feststellung der Compliance durchführen.




Tabelle zur Veranschaulichung der Anwendung der Guten Praxis bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel¹

Tätigkeit	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) ⁴	Teil II des EG-GMP Leitfadens [†]	Teil I des EG-GMP Leitfadens [†]
Anbau Sammlung und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten, und Gewinnung von Ausscheidungen / Absonderungen			
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten, und von Ausscheidungen / Absonderungen*			
Auspressen von Pflanzen und Destillation**			
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ansonderungen, Extraktion von pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation von pflanzlichen Stoffen			
Weitere Verarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich der Verpackung als Arzneimittel			

[†]Erläuterungen

Die GMP Klassifizierung des pflanzlichen Materials hängt von dessen Verwendung durch den Inhaber der Herstellungserlaubnis ab. Das Material kann als Wirkstoff, als Zwischenprodukt oder als Arzneimittel klassifiziert werden. Es obliegt der Verantwortung des Arzneimittelherstellers, die geeignete GMP-Klassifizierung sicher zu stellen.

Tabelle zur Veranschaulichung der Anwendung der Guten Praxis bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel³

Tätigkeit	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) ⁴	Teil II des EG-GMP Leitfadens [†]	Teil I des EG-GMP Leitfadens [†]
Anbau Sammlung und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten, und Gewinnung von Ausscheidungen / Absonderungen			
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten, und von Ausscheidungen / Absonderungen* 			
Auspressen von Pflanzen und Destillation**			
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ansonderungen, Extraktion von pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation von pflanzlichen Stoffen			
Weitere Verarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich der Verpackung als Arzneimittel			



* Die Hersteller sollten sicherstellen, dass diese Schritte in Übereinstimmung mit der Zulassung / Registrierung durchgeführt werden. Für solche initialen Schritte, die entsprechend der Zulassung / Registrierung auf dem Feld vorgenommen werden, sind die Standards der „Good Agricultural and Collection practice for starting materials of herbal origin (GACP)“ anwendbar. GMP gilt für die weiteren Zerkleinerungs- und Trocknungsschritte.

Tabelle zur Veranschaulichung der Anwendung der Guten Praxis bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel³

Tätigkeit	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) ⁴	Teil II des EG-GMP Leitfadens [†]	Teil I des EG-GMP Leitfadens [†]
Anbau Sammlung und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten, und Gewinnung von Ausscheidungen / Absonderungen			
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten, und von Ausscheidungen / Absonderungen*			
Auspressen von Pflanzen und Destillation** ←			
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ansonderungen, Extraktion von pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation von pflanzlichen Stoffen			
Weitere Verarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich der Verpackung als Arzneimittel			



*** Es ist akzeptabel, dass das Auspressen der Pflanzen und die Destillation auf dem Feld durchgeführt werden, soweit diese Aktivitäten zur Aufrechterhaltung der Produktqualität innerhalb der genehmigten Spezifikationen als integrierter Teil des Erntevorgangs durchgeführt werden müssen und die Anbaubedingungen in Übereinstimmung mit GACP durchgeführt werden. Diese Umstände sollten als Ausnahme gelten und von der entsprechenden Zulassung / Registrierung erfasst sein. Für die auf dem Feld durchgeführten Aktivitäten sollten eine geeignete Dokumentation, Kontrolle und Validierung gemäß der GMP Grundsätze sichergestellt werden. Die Behörden können bezüglich dieser Aktivitäten GMP Inspektionen zur Feststellung der Compliance durchführen.*

Mit welchen Dokumenten wird die GMP-Konformität der Herstellung belegt?

Fertigarzneimittel

GMP-Zertifikat einer **institutionellen** Behörde

Wirkstoff

QP-Deklaration (Anhang 5.22) § 22 Abs. 2 Nr. 8 AMG

QP-Declaration

QP-Deklaration

§ 22 Abs. 2 Nr. 8 AMG



5.22 der Antragsunterlagen

(2) Es sind ferner vorzulegen...

Nr. 8

bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, eine **Bestätigung des Arzneimittelherstellers**, dass er oder eine von ihm vertraglich beauftragte Person sich **von der Einhaltung der Guten Herstellungspraxis bei der Wirkstoffherstellung** durch eine Überprüfung **vor Ort** überzeugt hat; die Bestätigung muss auch das **Datum des Audits** beinhalten

QP-Deklaration

Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture
“The QP Declaration” (EMA/196292/2014)

Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture “The QP declaration **template**”
(EMA/334808/2014)

QP-Deklaration

PART A: Concerned Active Substance Manufacturing Sites

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

Name of Active Substance:



Name and Address of Active Substance Manufacturing Site^{1,2}	Manufacturing Operation / Activity³

PART B: Manufacturing / Importer Authorisation Holder(s) (MIAHs) to which this QP declaration applies

MIAH Site	MIAH Number	Manufacturing Activity

QP-Deklaration

PART C: Basis of QP Declaration of GMP Compliance

- (i) On-site audit of the active substance manufacturer(s)

- (ii) Audit(s) of the active substance manufactured at the site(s) listed in PART A has/have been completed either by the MIAH(s) listed below or by a third party auditing body(ies) i.e. contract acceptor(s) on behalf of the MIAHs i.e. contract giver(s) as listed:

MIAH (or contract giver)	Auditing body (contract acceptor)	Site audited	Date of audit ⁴

Template EMA/334808/2014 – Part A

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

alle an der Herstellung des Wirkstoffs beteiligten Firmen sind hier aufzuführen

!!! Übereinstimmung mit dem Antrag und Modul 3 !!!!

Template EMA/334808/2014 – Part B und C

PART B: Manufacturing / Importer Authorisation Holder(s) (MIAHs)
to which this QP declaration applies

alle an der Herstellung des FAM beteiligten Firmen, die im Antrag unter **2.5.1**
und **2.5.2** und im Modul 3 genannt werden
ebenso **Chargen-freigebende** Hersteller ohne Herstellungstätigkeit
nicht erforderlich für Primär- und Sekundär-Verpacker

PART C: Basis of QP Declaration of GMP Compliance (Audits)

Datum des Audits zur Überprüfung des GMP Status (3 Jahre!)

Ätherische Öle

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

alle an der Herstellung des Wirkstoffs beteiligten Firmen sind hier aufzuführen



! erste Destillationen bei ätherischen Ölen auf dem Feld !

Ausnahme möglich gemäß Annex 7:

Finden initiale Herstellungsschritte auf dem Feld statt, sind Standards gemäß GACP anwendbar, wenn GMP-Grundsätze sichergestellt sind



QP-Verantwortlichkeit

Essential Oils Q&A des HMPC

(1) Question

Many essential oils are produced by farmers or small manufacturers. In some countries essential oils are not classified as "active pharmaceutical substances" and in other countries it is difficult to control the GMP status during the first production step. Is it acceptable that the production process is in line with local regulations and not with GACP principles and EU GMP?

Answer

No, it is stated in directive 2011/62/EU and in detail for herbal medicinal products in the GMP Guideline, Annex 7, that all active substances should be produced in line with EU regulations. However, early production steps could follow the GACP principles if the last steps were in line with GMP. Similar standards can be accepted if justified (including risk assessment). Where the active substance is produced in non-EU countries, compliance with written confirmation according to the provisions of the directive (2011/62/EU) is required.

Drogenzerkleinerung vor Extraktion

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

alle an der Herstellung des Wirkstoffs beteiligten Firmen sind hier aufzuführen



! Drogenzerkleinerung auf Extraktionsschnittgröße !

Annex 7 verlangt GMP:

Übergangsweise akzeptabel, dass noch kein vollständiges GMP zugrunde liegt, wenn QP-Deklaration GMP-Grundsätze sicherstellt und zusätzlich Risk-Assessment vorliegt, das dies nachvollziehbar darlegt.

Template – kein vollständiges GMP ???

Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"

Vorschlag:

Wirkstoffhersteller ohne vollständiges GMP hier inklusive entsprechender Audit-Daten gemäß Part C adressieren

PART C:

Summary of supporting Information provided

ASMF / CEP

Alternative “Strategien”

Die notwendige **Wirkstoffqualität** kann gegenüber der Zulassungsbehörde neben der vollständigen Offenlegung der Qualitätsunterlagen auch über

das Active Substance Master File (**ASMF**)

oder

das Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (**CEP**)

nachgewiesen werden.

Active Substance Master File - ASMF

ASMF

Annex I Part I Module 3 of Directive 2001/83/EC

Bei einem klar definierten Wirkstoff trägt der Hersteller des Wirkstoffs oder der Antragsteller dafür Sorge, dass

- (i) eine eingehende Beschreibung des Herstellungsprozesses,
- (ii) die Qualitätskontrolle während der Herstellung und
- (iii) die Prozessvalidierung

als eigenes Dokument in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation (DMF) vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt wird.

Antragsteller behält die Verantwortung für das Arzneimittel

Welche Unterlagen sind in Modul 3 vorzulegen?

- Der Antragsteller sollte eine Kopie der aktuellen Version des AP in das MA-Dossier einfügen (NtA CTD-Format Abschnitt 3.2.S).
- Der Antragsteller muss keine redundanten Parameter in der Spezifikation, unnötig eingegrenzte Spezifikationsgrenzen oder veraltete Analysemethoden akzeptieren.
- In Fällen, in denen der Antragsteller eine andere als die im ASMF beschriebene Analysemethode anwendet, müssen beide Methoden validiert werden.

Guideline on Active Substance Master File Procedure CHMP/QWP/227/02 Rev 4

216 **Annex 1**

217

218 OVERVIEW ASMF CONTENTS

219

Table 1	CTD format	Applicant's Part	Restricted Part
3.2.S.1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacture	x	X
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	1)	2)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	3)	4)
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		X
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		X
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	5)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	6)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container Closure System	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

Guideline on Active Substance Master File Procedure CHMP/QWP/227/02 Rev 4

Table 3	NtA CTD format ⁴ Herbal Active Substances/ Preparations	Applicant's Part	Restricted Part
3.2.S.2	<p>Manufacturer(s) <u>For herbal substances</u></p> <p>The name, address, and responsibility of each <u>supplier</u>, including contractors each proposed site or facility involved in production/collection and testing of the herbal substance should be provided, where appropriate.</p> <p><u>For herbal preparations</u></p> <p>The name, address, and responsibility of each <u>manufacturer</u>, including contractors, and each proposed manufacturing site or facility involved in manufacturing and testing of the herbal preparation should be provided, where appropriate.</p>	X	X
3.2.S.2.2	Description of critical steps and intermediates	Flow chart	Detailed information

Daten für die 5.22 erforderlich

getrennte Templates für den AP und RP

ANNEX 1- Applicant's Part of the ASMF

Active Substance Master File (ASMF)

Assessment Report

<(Active Substance)>

<ASM>

<EU/ASMF/<reference number>

<Version Number applicant's part dated>

<Version Number restricted part, dated>

Centralised Procedure Number	EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}
INN (or common name) of the active substance(s):	
ASM's Internal API code (if applicable):	
ASM Holder (administration site):	Name: Address: Contact person: Telephone: Telefax: E-Mail

CONFIDENTIAL

NB: This Section should not be disclosed to the applicant

ANNEX 1- Restricted Part of the ASMF

Active Substance Master File (ASMF) Assessment Report

<(Active Substance)>

<ASM>

<EU/ASMF/<reference number>

<Version Number applicant's part dated>

<Version Number restricted part, dated>

Centralised Procedure Number	EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}
INN (or common name) of the active substance(s):	
ASM's Internal API code (if applicable):	
ASM Holder (administration site):	Name: Address: Contact person: Telephone: Telefax: E-Mail

Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia - CEP

Annex I Part I Module 3 of Directive 2001/83/EC

Sind der Wirkstoff und/oder ein Roh- und Ausgangsstoff oder ein Hilfsstoff Gegenstand einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs, so kann der Antragsteller bei der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM) ein **Eignungszertifikat** beantragen, das im Falle der Erteilung in den betreffenden Abschnitt dieses Moduls aufgenommen wird.

Derartige Bescheinigungen der Eignung der Monografie des Europäischen Arzneibuchs gelten als Ersatz für die maßgebenden Daten der entsprechenden Abschnitte, wie sie in diesem Modul beschrieben werden.

Der Hersteller versichert dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM) **nicht** geändert wurde.

Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products (CPMP/QWP/2819/00 July 2001)

Where the preparation is the subject of a European Pharmacopoeia monograph, the EDQM Certification procedure (for Certificates of Suitability CEPs) can be used to demonstrate compliance with the relevant Ph. Eur. monograph.

Was ist ein CEP?

Beleg, dass eine Monographie des Europäischen Arzneibuchs geeignet ist, die Qualität des entsprechenden Arzneistoffes angemessen zu prüfen

Basis: RESOLUTION AP-CSP (07) 1 des Europarats

The certificate of suitability certifies that by applying the relevant monographs of the European Pharmacopoeia, if necessary with an annex appended to the certificate, it is possible to check whether or not the quality of the substance is suitable for use in medicinal products. In other words, it ensures that all possible impurities and contamination from this particular route of manufacture (including source materials) can be fully controlled by the requirements of the monographs.

Informationen des CEP



Certification of Substances Department

MMF/cb

PUBLIC DOCUMENT
(Level 1)

English only/Anglais seulement

PA/PH/CEP (15) 31

[Strasbourg, April 2018](#)

Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia

How to read a CEP

Dokument gibt Erläuterungen, welche Informationen aus einem CEP zu entnehmen sind.

Für pflanzliche Extrakte:

1. DEV, Auszugsmittel
2. Zusammensetzung der Extraktzubereitung
3. Restlösemittel
4. ggf. Retest-Periode
5. Behältnismaterial
6. CEP-Holder, **alle GMP-Produktionsstätten**

GACP - GMP

GACP-Bestätigungen für Drogenlieferanten werden im CEP-Verfahren kontrolliert, allerdings werden auf dem CEP nur die Herstellungsstätten des Wirkstoffs genannt, nicht die Drogenlieferanten.

Im CEP-Verfahren werden die Erklärungen, dass die Herstellung unter **GMP** (Teil II) durchgeführt wird, und die Bereitschaft zur Inspektion von jedem Standort, der an der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel beteiligt ist, abgegeben, ggf. werden Einzelfallbezogene Inspektionen vom EDQM durchgeführt.

GMP – QP-Deklaration

QP-Deklaration der Fertigarzneimittelhersteller ist selbstverständlich im spezifischen Zulassungs-/Registrierungsverfahren jeweils vorzulegen, d.h. Audit ist durchzuführen, um die GMP-Konformität der Herstellung zu überprüfen.

Herstellungsstätten, die nicht nach GMP herstellen werden nicht genannt (z.B. Wasserdampfdestillation auf dem Feld) ...

sind aber Herstellungsstätten des Wirkstoffs, die in der
5.22 anzugeben sind
Informationen im Rahmen des GMP-Audits erfragen

Ätherische Öle

Ätherische Öle

1. Beleg der Qualität des Ausgangsmaterials
2. Qualität des Wassers auch für die (erste) Wasserdampf-Destillation
3. GMP-Status der Destillationsprozesse beginnend auf dem Feld
4. Verschneiden von „Subchargen“

Qualität des Ausgangsmaterial

Spezifikation – Sicherstellung einer gleichbleibenden Qualität

➡ Ph.Eur. Monographie **Pflanzliche Drogen** ➡ **Frische Pflanzen** ➡

✦ risikobasierter Prüfansatz

✦ verringerter Prüfumfang bei Drogen für ätherische Öle

Ph.Eur. Pflanzliche Drogen

1) Für eine frische pflanzliche Droge, die zum Beispiel aus Samen oder Stecklingen **kultiviert wurde, deren Herkunft und Rückverfolgbarkeit** nachgewiesen werden können und für die die **vollständige Historie** der pflanzlichen Droge von der Anpflanzung bis zur Ernte dokumentiert ist:

- **makroskopische Identifizierung** der zu verarbeitenden Pflanze und Pflanzenteile
- **Übereinstimmung mit einem für die Prüfung auf fremde Bestandteile geeigneten Grenzwert**

2) Für eine kultivierte frische pflanzliche Droge, bei der die Daten zum Lebenszyklus vom Samen bis zur Ernte, **wie unter 1)** beschrieben, **nicht vollständig sind**, gelten die **gleichen analytischen Anforderungen wie unter 1)** beschrieben sowie **zusätzliche Prüfungen**, die eventuell erforderlich sein können, je nachdem welche Daten zu der zu verarbeitenden pflanzlichen Droge verfügbar sind und abhängig von bekannten oder möglichen Qualitätsproblemen.

Ph.Eur. Pflanzliche Drogen

3) Für eine frische pflanzliche Droge **aus Wildsammlung** müssen die analytischen Anforderungen je nach Fall **evaluiert** werden und hängen davon ab, wie leicht oder schwer die pflanzliche Droge/Zubereitung aus pflanzlichen Drogen und die potenziellen Verfälschungen zu identifizieren und zu charakterisieren sind, sowie von der Methode der Verarbeitung oder der Art der herzustellenden Zubereitung aus pflanzlichen Drogen.

Zum Beispiel kann bei der Analyse von **ätherischen Ölen** die Zusammensetzung weitgehend bestimmt werden, während diese Analysemöglichkeit bei einem Saft oder einer Tinktur begrenzt ist. Was die Verarbeitung von Pflanzenteilen angeht, ist eine Blüte einer frischen Wildpflanze an Hand des charakteristischen Aussehens und der charakteristischen Farbe leichter zu identifizieren und erfordert wahrscheinlich weniger analytische Kontrollparameter als eine Wurzel einer frischen Wildpflanze mit wenigen oder keinen visuellen charakteristischen Merkmalen. **Die unter 1) beschriebenen analytischen Anforderungen können akzeptabel sein, wenn sie vollständig begründet sind.**

Wirkstoffherstellung



Beginn ist die **erste** Wasserdampfdestillation ggf. auf dem Feld

sofern Feld-Destillation → GACP als Grundlage der 5.22 möglich
Qualität des eingesetzten Wassers zu belegen →

alle weiteren Destillationen inklusive Transport sind zu beschreiben

Bedingungen der einzelnen Rektifikationen sind zu definieren

alle Firmen ab der Wasserdampfdestillation sind Wirkstoffhersteller

Q & A

EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 6

Question:

In many cases the distillation of oil from fresh plant material is performed in the fields. In these situations the water used for distillations could originate from wells or directly from a local river. This means water testing is not performed on a routine basis and appropriate specifications or a link to national regulations for potable water are absent. What are the quality criteria for water used for steam distillation?

Answer:

In principle the water should be in line with the Ph. Eur. monograph “[water for extraction](#)”. An appropriate control of the water steam – which is in primary contact with the medicinal plant - with derived specifications for input water is required. Specifications can be based on the limits applied to [drinking water and a database evaluation of historical data following a risk-based approach](#). Testing should also include [parameters that represent a potential risk](#) regarding contamination of the water because of former agricultural or other uses of the area. The frequency of the testing should be established following GMP guidelines. The specification should be approved by the Competent Authority.

Verschneiden von „Subchargen“

Verschneiden von „Subchargen“ – ist grundsätzlich nur dann möglich, wenn die „Subchargen“ der Wirkstoffspezifikation entsprechen

Verschneiden von „Subchargen“ begründet möglich, wenn diese einer **Spezifikation** entsprechen, die die geringen Abweichungen zu der Freigabespezifikation mit eindeutigen Kriterien definiert

Spezifikation + Begründung sind vorzulegen (s. auch Q&A des HMPC)

ICH Q3D

...This guideline does not apply to herbal products...



Minutes of the HMPC 19-20 November 2018 meeting (PDF/290.98 KB)

Adopted

First published: 21/02/2019
EMA/HMPC/22535/2019

4.2. Quality

4.2.1. Q&A on elemental impurities - evaluation in herbal medicinal products

Report: QDG Chair, HMPC Chair

Action: for adoption

Documents: Draft Q&A; Outcome written procedure; Replies from members; Comments received

Outcome:

Draft Q&A adopted by majority for addition to HMPC quality Q&A [EMA/HMPC/41500/2010](#) (Rev. 6).

Remaining comments on the Q&A were discussed. It was considered relevant to mention that Herbal MPs were for more formal reasons excluded from the Q3D ICH guideline, while there is no assumption of less risk. It was raised that a date for implementation would be of advantage for MRP/DCP procedures, however, it was clarified that an HMPC Q&A is not appropriate to impose deadlines for NCAs implementation of guidance for NAPs. The message is provided with publication of the Q&A. When taken into herbal quality guidelines a formal date for coming into effect is provided.

The Committee discussed further the Ph. Eur. provisions to be applied and PDE value calculations that are far more complicated for veterinary products (longer transition period) than for human products.

On a procedural note, the Chair reminded the members on the participation in written procedures according to the HMPC Rules of procedure.

...it was clarified that an HMPC Q&A is not appropriate to impose deadlines for NCAs implementation of guidance for NAPs. The message is provided with publication of the Q&A. When taken into herbal quality guidelines a formal date for coming into effect is provided....

Q&A des HMPC

Q(1): Elemental Impurities

(Traditional) herbal medicinal products are out of the scope of ICH guideline Q3D on elemental impurities. Additionally, the reference to the Ph. Eur. 2.4.8 Heavy metals test has been deleted from Ph. Eur. individual monographs. How should (traditional) herbal medicinal products be evaluated with respect to content of elemental impurities?

Answer

Guideline ICH Q3D on elemental impurities for human medicinal products came into effect in June 2016 for new products and in December 2017 for already authorised products. According to ICH Q3D, control of elemental impurities should be performed by the marketing authorisation holder/registration holder, by an overall risk assessment of the entire product. In general, active substances, excipients, water, packaging materials and equipment should be taken into consideration.

ICH Q3D was implemented in Ph. Eur. 9.3 by the general monograph *Pharmaceutical preparations* and Ph. Eur. 5.20 *Elemental impurities*. The test for heavy metals, Ph. Eur. 2.4.8, was deleted from individual monographs for human use by Ph. Eur. 9.0.

(Traditional) herbal medicinal products are out of the scope of ICH Q3D and Ph. Eur. 5.20, as different provisions on herbal products apply in the various ICH regions, while in the EU, the quality of (traditional) herbal medicinal product should be ensured at the same level as for other medicinal products.

Herbal drugs should comply with the limits for heavy metals specified in the Ph. Eur. monograph *Herbal drugs*. A risk assessment is in general requested by GMP guidelines. However, it is also the marketing authorisation/registration holders' responsibility that the principles of risk assessment are applied for controlling the levels of elemental impurities in the products.

This should be fulfilled for (traditional) herbal medicinal products for human use. For herbal medicinal products for veterinary use, further scientific guidance will be elaborated by the EMA.

For new applications, a summary of the risk assessment covering the risk evaluation for elemental impurities should be included in the application.

For already authorised/registered products, variation applications should only be submitted in cases where the risk assessment triggers changes in the quality of the product (e.g. change in impurity tests).

The issue will be included in the ongoing revisions of the

- Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products ([EMA/HMPC/201116/2005](#) Rev. 3) and of the
- Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products ([EMA/HMPC/162241/2005](#) Rev. 3)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Pflanzliche Arzneimittel – Aus der Praxis

... Fortsetzung Teil II:

- Stärkeangabe folgend auf Arzneimittelbezeichnung
- Sonstige Bestandteile – Positivkennzeichnung
- Ausgewählte Änderungsaspekte
 - Änderungen von Drogenlieferanten / -herkünften
 - Änderungen von Wirkstoffherstellern / -herstellung

Stärkeangabe
folgend auf Arzneimittelbezeichnung

Stärkeangabe folgend auf AM-Bezeichnung

Kennzeichnung § 10 Abs. 1 Nr. 2 AMG / Art. 54 (a) RL 2001/83/EG:

Angabe der

„ ... Bezeichnung des Arzneimittels, gefolgt von der Angabe der **Stärke** und der Darreichungsform, ...“

analog:

Gebrauchsinformation § 11 Abs. 1 Nr. 1. a) AMG / Art. 55 (2.) RL 2001/83/EG

Fachinformation § 11a Abs. 1 Nr. 1 AMG / Art. 59 (1.(a)(i) RL 2001/83/EG

„Declaration“-Guideline

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1)

➔ Annex 1 Declaration in the package leaflet and labelling

4. Strength of herbal medicinal products – in the SmPC, package leaflets and labelling

In general for a medicinal product, the (invented) product name should be followed by its strength, cf. Dir. 2001/83/EC; articles. 54, 55 and 59 ...

For herbal medicinal products this requirement is normally not appropriate:

The declaration in the SmPC most often includes more than one quantity (mass).

In conclusion, the ‘invented’ product name should not be followed by a designation ‘strength’, but the quantitative composition would be fully detailed in the declaration of the product.

Stärkeangabe folgend auf AM-Bezeichnung

AMG
RL 2001/83/EG



11 March 2010
EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
Committee for medicinal products for human use (CHMP)
Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP)

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations¹ in herbal medicinal products²/traditional herbal medicinal products

Final

Urteil des Verwaltungsgerichts Köln vom 26.04.2016
7 K 2617/14

Stärke als individuelles Erkennungsmerkmal eines Arzneimittels

Angaben folgend auf AM-Bezeichnung

Kennzeichnung § 10 Abs. 1 Nr. 2 AMG :

- Anwendergruppe

„... Hinweis, dass [das AM] zur Anwendung für Säuglinge, Kinder oder Erwachsene bestimmt ist, ...“

- Kurzform der Wirkstoffdeklaration

„... enthält das Arzneimittel bis zu drei Wirkstoffe, muss ... aufgeführt werden ..., ... die gebräuchliche Bezeichnung; ...“

analog:

Gebrauchsinformation § 11 Abs. 1 Nr. 1. a) AMG

Angaben folgend auf AM-Bezeichnung

Fachinformation § 11a Abs. 1 Nr. 1 AMG

Angabe der

„ ... Bezeichnung des Arzneimittels, gefolgt von der **Stärke** und der **Darreichungsform**; ...“

- Aufzählung abschließend
- Keine Nennung von ~~Anwendergruppe~~ und ~~Kurzform der Wirkstoffdeklaration~~

Stärkeangabe - Verwaltungspraxis

- **Monopräparate und Kombinationspräparate mit ≤ 3 Einzel-Wirkstoffen**
Stärke für jeden Wirkstoff + Kurzform Wirkstoffdeklaration

Fantasia 300 mg / 240 mg Hartkapsel

Wirkstoffe: *HS1*-Trockenextrakt und *HS2*-Trockenextrakt [für *Anwendergruppe*]

alternativ:

Fantasia Hartkapsel

Wirkstoffe: 300 mg *HS1*-Trockenextrakt und 240 mg *HS2*-Trockenextrakt [für *Anwendergruppe*]

- **Mischextrakte/-destillate mit ≤ 3 awB**
Stärke Gesamtmenge der Misch-Zubereitung + Kurzform Wirkstoffdeklaration

Fantasia Arzneitee 343 mg

Wirkstoff: Trockenextrakt aus einer Mischung von *HS1*, *HS2* und *HS3* [für *Anwendergruppe*]

Zusammensetzung des Arzneimittels:

1 Beutel enthält

343 mg Trockenextrakt (x-y:1) aus einer Mischung von *HS1* : *HS2* : *HS3* (aa : 1 : bb);

Auszugsmittel: zzz

Stärkeangabe - Verwaltungspraxis

- **Mischextrakte/-destillate mit > 3 awB**

Stärke Gesamtmenge der Misch-Zubereitung + Kurzform Wirkstoffdeklaration

1) abgeteilte DF

Fantasia Tabletten 3,4 mg

Wirkstoff: Trockenextrakt aus einer Mischung von vier Wirkstoffen [für Anwendergruppe]

alternativ:

Fantasia Tabletten 3,4 mg

Wirkstoff: Trockenextrakt aus einer Mischung von HS1, HS2, HS3, HS4 [für Anwendergruppe]

2) nicht-abgeteilte DF

Angemessene Bezugsgröße erforderlich!

Fantasia Tropfen 100 ml / 100 ml

Wirkstoff: Destillat einer Mischung von fünf Wirkstoffen [für Anwendergruppe]

alternativ:

Fantasia Tropfen 100 ml / 100 ml

Wirkstoff: Destillat einer Mischung von HS1, HS2, HS3, HS4, HS5 [für Anwendergruppe]

Stärkeangabe - Verwaltungspraxis

- **Kombinationsarzneimittel mit > 3 Wirkstoffen**
Keine Ausnahmeregelung im AMG!



**Einzelfallentscheidung
unter Beteiligung des Antragstellers**

~~Stärke Summe der Gesamtmengen der Einzelwirkstoffe~~

Sonstige Bestandteile – Positivkennzeichnung

Sonstige Bestandteile

Kennzeichnung § 10 Abs. 1 Nr. 8 AMG

8. die Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art, soweit dies durch Auflage ... oder durch Rechtsverordnung ... vorgeschrieben ist; bei Arzneimitteln zur parenteralen oder zur topischen Anwendung, einschließlich der Anwendung am Auge, alle Bestandteile nach der Art

Packungsbeilage § 11 Abs. 1 Nr. 6d) AMG

6.d) vollständige qualitative Zusammensetzung nach Wirkstoffen und sonstigen Bestandteilen sowie quantitative Zusammensetzung nach Wirkstoffen

Fachinformation § 11a Abs. 1 Nr. 2. und 6.a) AMG

2. qualitative und quantitative Zusammensetzung nach Wirkstoffen und den sonstigen Bestandteilen, deren Kenntnis für eine zweckgemäße Verabreichung des Mittels erforderlich ist

6a. Liste der sonstigen Bestandteile

Hinweise auf Sonstige Bestandteile

§ 28 Abs. 2 Nr. 3 AMG

Befugnis zur Vorgabe eines einheitlichen Wortlautes aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationellen Arbeitsweise

Besonderheitenliste

Pflichtangaben für bestimmte sonstige Bestandteile von Arzneimitteln auf Behältnis + äußerer Umhüllung, in GI + FI

- EC-Guideline "*Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*" + Annex
Art. 65 e) RL 2001/83/EG
→ NtA Vol. 2C, Rev 2, March 2018
- Arzneimittelwarnhinweisverordnung AMWarnV
§ 12 Abs. 1 Nr. 1, 3 AMG
→ AMWarnV v. 21.12.1984
- Stufenplanmaßnahmen, Gerichtsentscheidungen

Besonderheitenliste

Pflichtangaben für bestimmte sonstige Bestandteile von Arzneimitteln auf Behältnis + äußerer Umhüllung, in GI + FI

→ **BfArM-Homepage**



The screenshot shows the homepage of the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). The header includes the BfArM logo, navigation links for ENGLISH, PRESSE, RSS, GLOSSAR, and KONTAKT, social media icons for TWITTER, and a LEICHTE SPRACHE (easy language) option. A search bar with the placeholder 'Suchbegriff' and a magnifying glass icon is located in the top right. The main navigation menu contains links for Über das BfArM, Arzneimittel, Medizinprodukte, Bundesopiumstelle, Forschung, and Service. The main content area features a large maroon banner with the title 'Besonderheitenliste' and a pill icon. Below the banner, a breadcrumb trail reads: STARTSEITE → ARZNEIMITTEL → ARZNEIMITTELZULASSUNG → ARZNEIMITTELINFORMATIONEN → BESONDERHEITENLISTE. The page title is 'Pflichtangaben für sonstige Bestandteile von Arzneimitteln'. The introductory text states: 'Für sonstige Bestandteile von Arzneimitteln sind basierend z.B. auf der Guideline "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" und dem Annex oder der Arzneimittelwarnhinweisverordnung Angaben in den Texten der Fach- und Gebrauchsinformation sowie auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung'.

Besonderheitenliste

Liste der Pflichtangaben für bestimmte sonstige Bestandteile

Besonderheitenliste		
Sonstige Bestandteile	Art der Anwendung	Schwellenwert
<input checked="" type="checkbox"/> Aprotinin	Topisch	Null
<input checked="" type="checkbox"/> Aroma- und Geruchsstoffe mit Bergamottöl, β -Asaron oder Safrol	Oral Topisch	Null
<input checked="" type="checkbox"/> Aspartam	Oral	Null
<input checked="" type="checkbox"/> Azo-Farbstoffe Gelborange S Azorubin Amaranth Ponceau 4R Brillantschwarz BN	Oral	Null
<input checked="" type="checkbox"/> Benzalkoniumchlorid	Alle	Null
<input checked="" type="checkbox"/> Benzalkoniumchlorid	Alle	Null

Hinweise auf Sonstige Bestandteile

AMG, RL 2001/83/EG



Besonderheitenliste

Pflichtangaben für bestimmte sonstige Bestandteile von Arzneimitteln



Positivkennzeichnung

Hinweise auf Sonstige Bestandteile

Negativkennzeichnung



**Positiv-
kennzeichnung** ✓

„frei von ...“ „ohne ...“ „ohne Zusatz von ...“

- Keine Pflichtangabe
 - Keine weitere Angabe i.S.v. § 10 Abs. 1 S. 5 AMG
 - stehen mit der Anwendung des Arzneimittels in Verbindung
 - sind für die gesundheitliche Aufklärung wichtig
 - widersprechen nicht den Angaben der FI
- + lt. akt. Rechtsprechung: kein Werbecharakter



Negativkennzeichnung unzulässig

Alkoholische Auszugsmittel

„alkoholfrei“ „ohne Alkohol (Ethanol)“

**Sonderfall:
pflanzliche Wirkstoffe mit Alkohol als Auszugsmittel**

Alkohol \neq Sonstiger Bestandteil

- Kennzeichnungspflicht entsprechend Arzneimittelwarnhinweisverordnung AMWarnV
- **Urteil VG 7 K 324/16 vom 27.11.2019:**
 - „~~ohne Alkohol~~“ auf Behältnis / äußerer Umhüllung rechtmäßig gestrichen
 - „*Das Ethanol des Auszugsmittels wurde weitestgehend entfernt*“ als „weitere Angabe“ in der GI geeignet und zulässig

Ausgewählte Änderungsaspekte

- Änderungen von Drogenlieferanten / -herkünften
- Änderungen von Wirkstoffherstellern / -herstellung

Ausgewählte Änderungsaspekte

- Änderungen von Drogenlieferanten / -herkünften
- Änderungen von Wirkstoffherstellern / -herstellung

Ausgewählte Änderungsaspekte

„Classification“- Guideline



Brussels, 16.5.2013
C(2013) 2804 final

Guidelines of 16.5.2013

on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

Neuer Drogenlieferant ohne Änderung der Drogenherkunft

Classification-Guideline B.I.a.1

B.I ACTIVE SUBSTANCE

B.I.a) Manufacture

B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type

Keine einschlägige Subkategorie



[B.I.a.1.z\) Typ IB-Variation](#)

Neuer Drogenlieferant ohne Änderung der Drogenherkunft

B.I.a.1.z) Typ IB-Variation

- **Angaben zur Drogen- “Gewinnung / Herkunft /Ernte“**
- **GACP-Bestätigung für jeden Lieferanten**
- **2 Analysenzertifikate für jeden Lieferanten und jede Herkunft**
- **Behältnisse für Transport und Lagerung adressieren**

Neuer Drogenlieferant mit Änderung der Drogenherkunft

Classification-Guideline B.I.a.1.z) Typ IB

B.I.a) Manufacture

B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material /reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control sites) of the active substance, where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type



Classification-Guideline B.I.a.2.d) Typ II

B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
d) The change relates to a herbal medicinal product and there is a change to any of the following: geographical source , manufacturing route or production			II

Neuer Drogenlieferant mit Änderung der Drogenherkunft

B.I.a.1.z) Typ IB-Variation

Drogenlieferant

+

B.I.a.2.d) Typ II-Variation

Drogenherkunft

**Im Fall von „Auffälligkeiten“ bei Material aus
neuen Herkunftsländern / von neuen Lieferanten:**

→ Begründung gleichbleibender Qualität!

**BfArM ist bemüht, eine 30 Tage-Frist bei der inhaltlichen Bearbeitung
einzuhalten**

Ausgewählte Änderungsaspekte

- Änderungen von Drogenlieferanten / -herkünften
- Änderungen von Wirkstoffherstellern / -herstellung

Gleichbleibende Wirkstoffqualität

pflanzliche Stoffe
pflanzliche Zubereitungen



Spezifikationen

**definierte + kontrollierte
Herstellungsprozesse**

- **Herstellungsweg** definiert den pflanzlichen Wirkstoff
- keine vollständige Charakterisierung des **Vielstoffgemisches** als Wirkstoff

Änderung von Wirkstoffherstellern

Classification-Guideline B.I.a.1

B.I ACTIVE SUBSTANCE

B.I.a) Manufacture

B.I.a.1 Change in the manufacturer of a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturer (including where relevant quality control testing sites) of the active substance, where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
b) Introduction of a manufacturer of the active substance supported by an ASMF			II
g) Introduction of a new manufacturer of the active substance that is not supported by an ASMF and requires significant update to the relevant active substance section of the dossier			II

Erforderliche Unterlagen

- **Einführung eines weiteren zusätzlichen**
oder
- **Wechsel zu einem anderen Wirkstoffhersteller**



**es muss gezeigt werden, dass die
Herstellung nicht verändert wird**

Erforderliche Unterlagen

Kerndokument:

Gegenüberstellung der **einzelnen Herstellungsschritte**
z.B. einer Extraktion unter detaillierter Angabe u.a. der

- verwendeten Ausgangsdrogen
(Art, Menge, Schnittgröße...)
- Herstellbedingungen
(Art der Extraktion, Verhältnis Droge-AZM, T, t, p, Menge, ...)
- Trocknungsbedingungen inkl. Mischung mit techn. Hilfsstoffen
- ...

Erforderliche Unterlagen

Format der Gegenüberstellung (Modul 1):

- Tabelle
- Flow-Chart Herstellungsbeschreibung
- Erläuterungen Fließtext

+

Dokumentation (Modul 3):

Neues Modul 3.2.S zusätzlich oder zum Austausch

→ **alleinig nicht ausreichend!**

Herausfordernd ...

- ...wenn bisherige Daten nicht ausführlich sind
- ...wenn auf ein CEP Bezug genommen wird

QP-Erklärung:

FAM-Hersteller muss beim Wirkstoffhersteller ein GMP-Audit durchgeführt haben



Informationen zur Wirkstoff-Herstellung müssten mithin zugänglich sein!

Änderung der Herstellung

Classification-Guideline B.I.a.2

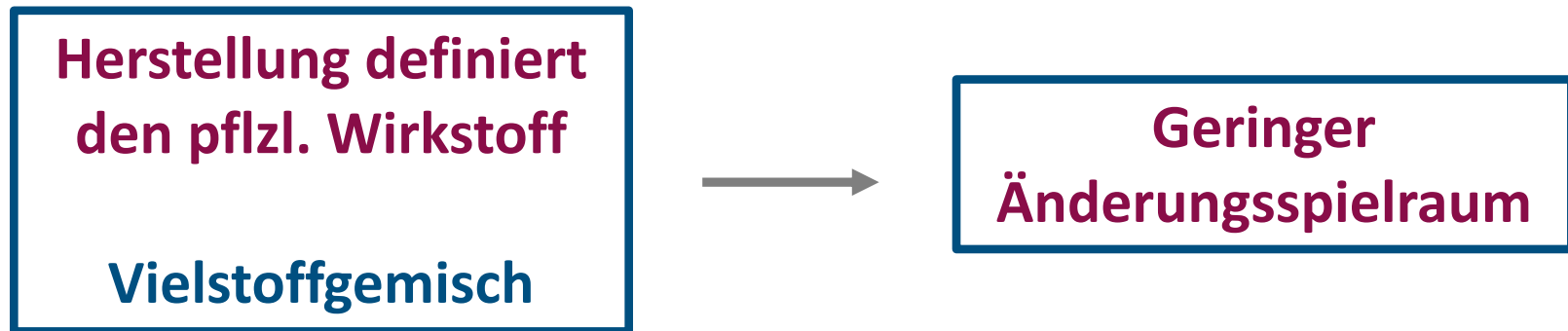
B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
<p>b) Substantial change to the manufacturing process of the active substance which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product</p>			<p>II</p>
<p>d) The change relates to a herbal medicinal product and there is a change to any of the following: geographical source, manufacturing route or production</p>		<p>Pflanzliche Arzneimittel</p>	<p>II</p>

gilt hauptsächlich für chemisch definierte Wirkstoffe

B.I.a.2.d Änderung des Herstellungsverweges

Gegenüberstellung jedes einzelnen Schrittes der Herstellung

- Gleichbleibende Schritte und Unterschiede darstellen
- Änderungen z.B. in den Extraktionsbedingungen ausführlich diskutieren und begründen

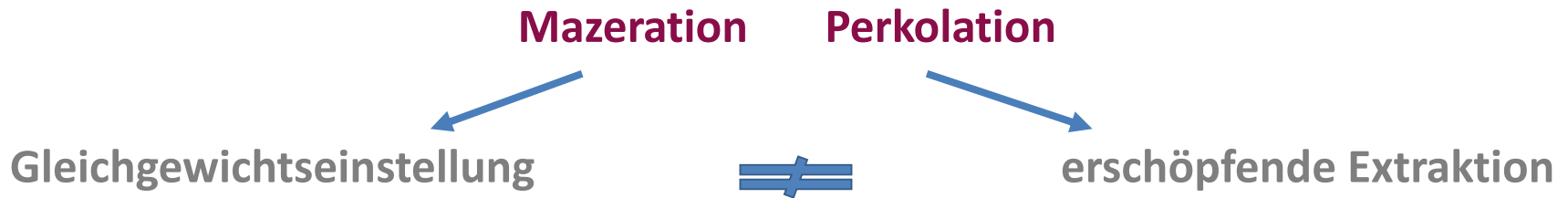


Einflussparameter -gleichbleibende Qualität?

- Schnittgröße der Ausgangsdroge
- Verhältnis Droge zu Auszugsmittel
- Art der Extraktion
- Dauer der Extraktion (z.B. Endpunktkontrolle)
- Temperaturen während der Extraktion
- Rühren – Bewegung bei Mazeration
- Druck / Temperatur bei Evaporation
- Keimreduktionsverfahren
- Mischen mit inerten Hilfsstoffen
- Trocknungsbedingungen
- ...

**Herstellungsvervalidierung
DEV**

Gleichbleibende Qualität? Extraktionsverfahren



Identisches DEV und Einhaltung der Spezifikation zwingende Voraussetzung, aber nicht ausreichender Beleg für Vergleichbarkeit eines Vielstoffgemischs

→ Fokussierung auf Herstellungsverfahren

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 4
Besondere Therapierichtungen und Traditionelle Arzneimittel
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Dr. Jacqueline Wiesner
Jacqueline.Wiesner@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-5980
Fax +49 (0)228 99 307-5395