

A13 Herstellung von klinischen Prüfpräparaten

Auszug aus:

**PIC-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis
für pharmazeutische Produkte**

**mit Ergänzenden Leitlinien und
Empfehlungen zu Validierungen sowie zur
Validierung aseptischer Prozesse**

Herausgegeben durch die

Kantonale Heilmittelkontrolle Zürich
Regionale Fachstelle der Ost- und Zentralschweiz
Haldenbachstrasse 12
CH-8006 Zürich

<http://www.heilmittelkontrolle-zh.ch>
<http://www.rfsoz.ch>
E-mail: heilmittelkontrolle-zh@usz.ch

3. Auflage 2004
ISBN 3-9523712-1-1

Einleitung

Dieser Anhang zum PIC-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis wurde 1993 eingeführt, um sowohl den Vertragsstaaten, welche freiwillige Kontrollen durchführen, als auch den Herstellern von Arzneimitteln für die klinische Prüfung eine Referenz zu bieten, anhand deren allgemeine Normen in allen Vertragsstaaten entwickelt werden können. Dies sind überarbeitete Richtlinien, die 1997 angenommen wurden.

Die Bestimmungen dieses Anhangs, welche sich auf EU oder EEA Richtlinien beziehen, sind nur für die betroffenen Mitgliederstaaten anwendbar.

Anmerkung: Die Grundsätze sowie zahlreiche der ausführlichen Leitlinien einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel sind für die Herstellung von klinischen Prüfpräparaten relevant. Dieser Anhang befasst sich speziell mit Herstellungsvorgängen, die bei klinischen Prüfpräparaten, die normalerweise nicht gemäss einer Routine hergestellt werden, anders sind und für die es in den ersten Stadien der klinischen Entwicklung unter Umständen noch keine vollständigen Produktspezifikationen gibt. Dazu gehören auch Hinweise für den Auftrag, den Versand und die Rückgabe von klinischen Lieferungen.

Qualitätssicherung

A13.1 Einige Verfahren zur Herstellung von nicht zugelassenen Prüfpräparaten sind möglicherweise nicht so umfassend validiert, wie es für eine routinemässige Herstellung notwendig wäre. Für Sterilprodukte sollte die Validierung der Sterilisationsprozesse den gleichen Standard aufweisen wie für den Markt zugelassene Produkte. Die Produktspezifikationen und Herstellungsvorschriften können sich während der Entwicklung verändern. Diese erhöhte Komplexität bei der Herstellung erfordert ein äusserst effektives System der Qualitätssicherung.

A13.2 Das vom Hersteller geplante, eingeführte und überprüfte Qualitätssicherungssystem sollte in schriftlichen, durch den Sponsor unterhaltenen Anweisungen festgelegt werden, wobei die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis auf klinische Prüfpräparate anzuwenden sind.

A13.3 Verpackung und Kennzeichnung erfolgen oft nach Freigabe der Bulkware und gemäss den speziellen Anforderungen verschiedener klinischer Prüfungen. Diese Vorgänge sind im Hinblick auf die Vollständigkeit klinischer Prüfungen von allergrösster Bedeutung. In diesem Zusammenhang sind Selbstinspektionen bzw. unabhängige Audits, integraler Bestandteil des Qualitätssicherungssystems (vgl. EU-Richtlinien der Guten Klinischen Praxis und Kapitel 9.2 des Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis).

Personal

A13.4 Obwohl wahrscheinlich nur wenig Personal beteiligt sein wird, sollten verschiedene Personen für die Herstellung und die Qualitätskontrolle verantwortlich sein. Alle Herstellungsschritte sollten unter Kontrolle einer Person durchgeführt werden, der die Verantwortung dafür eindeutig übertragen wurde. Das Personal, welches sich mit der Freigabe von klinischen Prüfpräparaten befasst, sollte in den Bereichen Qualitätssicherungssystem, Gute Herstellungspraxis und den Anforderungen der Behörden an solche Produkte geschult sein. Dieses Personal muss vom Produktionspersonal unabhängig sein.

Räumlichkeiten und Ausrüstung

A13.5 Bei der Herstellung von klinischen Prüfpräparaten werden möglicherweise andere Produkte in den gleichen Räumlichkeiten und zur gleichen Zeit behandelt. Dies verstärkt die

Notwendigkeit, alle Risiken einer Kontamination, einschliesslich Kreuzkontamination und Untermischung, durch Anwendung geeigneter Verfahren auf ein Minimum zu reduzieren.

A13.6 Bei der Herstellung bestimmter in Kapitel 3 Absatz 3.6 des Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis genannter Produkte kann statt der Herstellung in getrennten und in sich geschlossenen Räumlichkeiten das Prinzip der Produktion in Kampagnen angewandt werden. Da die Toxizität der Substanzen möglicherweise nicht vollständig bekannt ist, ist die Reinigung besonders wichtig. Hierbei sollte die Löslichkeit der Wirk- und Hilfsstoffe in den unterschiedlichen Reinigungsmitteln berücksichtigt werden.

A13.7 Die Validierung aseptischer Verfahren bringt besondere Probleme mit sich, wenn es sich um kleine Chargen handelt. In solchen Fällen kann die Anzahl der abgefüllten Einheiten mit dem Total der abgefüllten Einheiten identisch sein. Abfüllung und Verschluss werden oft von Hand vorgenommen und stellen besondere Anforderungen an die Sterilität dar, so dass der Kontrolle der Umgebung besondere Aufmerksamkeit gelten sollte.

Dokumentation

A13.8 Spezifikationen (für Ausgangsstoffe, Primärpackmittel, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte), Zusammensetzung sowie Herstellungs- und Verpackungsvorschriften können aufgrund der fortlaufenden Entwicklung des Produktes geändert werden. Bei jeder neuen Version sollten die aktuellen Daten, die zur Zeit verwendete Technologie sowie die Anforderungen der Behörde und der Pharmakopöe berücksichtigt und sollte auf die vorangegangene Version verwiesen werden, um eine Rückverfolgung zum vorhergehenden Dokument zu ermöglichen. Die Gründe für Änderungen sind anzugeben.

A13.9 Herstellungsvorschriften und Herstellungsprotokolle müssen nicht unbedingt vorgelegt werden, doch sind für jeden Herstellungsschritt oder jede Lieferung eindeutige und angemessene schriftliche Anweisungen und schriftliche Protokolle erforderlich. Protokolle sind von besonderer Bedeutung bei der Vorbereitung der endgültigen Version der Dokumente, die bei der Routineherstellung verwendet werden sollten.

A13.10 Protokolle der Chargenherstellung sind nach Abschluss oder nach einem formalen Abbruch der klinischen Prüfungen mindestens zwei Jahre lang, oder in Übereinstimmung mit den geltenden Anforderungen der Behörde, aufzubewahren.

Auftrag

A13.11 Der Auftrag kann die Herstellung und/oder Verpackung einer gewissen Anzahl bzw. Packungseinheiten und/oder ihren Versand erfordern. Der Auftrag kann nur vom Sponsor an den Hersteller von Prüfpräparaten erteilt werden. Er sollte schriftlich erfolgen (kann jedoch elektronisch übermittelt werden) und präzise genug sein, um jegliche Unklarheiten auszuschliessen. Der Auftrag sollte formell bestätigt werden und einen Hinweis auf das genehmigte Dossier der Produktspezifikationen enthalten.

Dossier der Produktspezifikationen

A13.12 Alle Informationen, die für die Erstellung schriftlicher Anweisungen für Herstellung, Verpackung, Qualitätskontrolle, Chargenfreigabe, Lagerbedingungen und/oder Versand erforderlich sind, sollten in einem Dossier der Produktspezifikationen referenziert werden. Dieses Dossier ist ständig zu aktualisieren, wobei eine angemessene Rückverfolgbarkeit zu früheren Versionen sicherzustellen ist.

Herstellungsrezepte und Herstellungsanweisungen

A13.13 Alle Änderungen sollten gemäss einem schriftlichen Verfahren vorgenommen werden, das auf mögliche Auswirkungen auf die Haltbarkeit und die Bioäquivalenz eingehen sollte. Änderungen sollten von einer verantwortlichen Person genehmigt und eindeutig protokolliert werden.

Verpackungsvorschriften

A13.14 Verpackung und Kennzeichnung sind bei klinischen Prüfpräparaten wahrscheinlich komplexer und anfälliger für Irrtümer (die auch schwieriger zu entdecken sind) als bei zugelassenen Produkten, wenn verschlüsselte Etiketten verwendet werden.

Überwachungsmassnahmen wie die Etikettenbilanz oder die Freigabe von Verpackungslinien sowie unabhängige Überprüfungen durch Qualitätskontrollpersonal sollten entsprechend intensiviert werden.

A13.15 Die klinischen Prüfpräparate müssen für jeden an der klinischen Prüfung teilnehmenden Patienten individuell verpackt werden. Verpackungsvorschriften richten sich nach dem Auftrag. Im Gegensatz zu den Verfahren bei der Herstellung grosser Stückzahlen zugelassener Arzneimittel können Chargen von Prüfpräparaten in verschiedene Verpackungschargen aufgeteilt und in verschiedenen Arbeitsgängen über einen bestimmten Zeitraum verpackt werden.

A13.16 Die Anzahl der zu verpackenden Einheiten sollte vor Beginn der Verpackung festgelegt werden, wobei auch die Anzahl der Einheiten, die für die Qualitätskontrollen benötigt wird, sowie die Anzahl der Rückstellmuster zu berücksichtigen ist. Eine Aufzählung der Etiketten (Etikettenbilanz) sollte am Ende der Verpackungs- und Etikettierungsvorgänge durchgeführt werden.

Kennzeichnungsvorschriften

A13.17 Die Kennzeichnung sollte folgende Angaben enthalten:

- a) Name des Sponsors,
- b) die pharmazeutische Darreichungsform, die Applikationsart (route of administration) und die Anzahl Packungseinheiten (sowie Name/Identifikation des Produktes und die Stärke/Wirksamkeit im Falle einer offenen Prüfung),
- c) die Chargen- und/oder die Codenummer um den Inhalt und den Verpackungsvorgang zu identifizieren,
- d) ggf. die Identifikationsnummer des Probanden,
- e) die Gebrauchsanweisung,
- f) Hinweis "Zur klinischen Prüfung bestimmt",
- g) der Name des Prüfers (wenn nicht im Prüfungscode enthalten),
- h) ein Prüfungscode, der den Prüfort und den Prüfer identifiziert,
- i) die Lagerungsbedingungen,
- j) Dauer der Verwendbarkeit (ggf. die Verwendungsfrist (use-by date) oder das Aufbrauchsdatum, das Verfalldatum oder das Datum der Wiederprüfung) in Monaten/Jahren,
- k) Hinweis "Ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren!", es sei denn das Präparat wird nur in Spitälern angewendet.

Die äussere Verpackung kann Symbole oder Piktogramme, die gewisse der oben genannten Informationen erläutern sowie die Aufforderung "Leere Packungen oder nicht gebrauchte Produkte zurücksenden" enthalten. Je nach Auftrag können zusätzliche Angaben z.B.

Warnungen und, wo nötig, Gebrauchsanweisungen (handling instructions) gemacht werden. Ein Exemplar jedes Etikettentyps sollte dem Chargenprotokoll beigelegt werden.

A13.18 Auf der Primärverpackung sollten die Angaben der Abschnitte A13.17 a-f vermerkt werden, wenn auf der äusseren Verpackung die Angaben der Abschnitte A13.17 a-k vermerkt sind.

A13.19 Wenn auf der äusseren Verpackung die Angaben der Abschnitte A13.17 a-k vermerkt sind und die Primärverpackung in Form von Blistern oder kleinen Einheiten wie Ampullen vorliegt, auf denen die in A13.17 a-f genannten Angaben nicht vermerkt werden können, sollten zumindest die Angaben der Abschnitte A13.17 a, c und d sowie bei Ampullen die Applikationsart (route of administration) vermerkt werden.

A13.20 Im Falle einer Verlängerung der Verwendungszeit (use date) sollte eine zusätzliche Etikette auf dem klinischen Prüfpräparat angebracht werden. Diese zusätzliche Etikette sollte die neue Anwendungszeit enthalten und die Chargennummer wiederholen. Sie kann über die alte Anwendungszeit, aus Qualitätskontrollgründen jedoch, nicht über die Originalchargennummer angebracht werden. Dieser Vorgang kann vor Ort vom Überwacher oder vom Pharmazeuten der klinischen Prüfung oder vom Pharmazeuten am Prüfort, in Übereinstimmung mit spezifischen Vorschriften und Standardarbeitsanweisungen und unter Vertrag, wo anwendbar, durchgeführt werden. Dieser Vorgang sollte von einer zweiten Person überprüft werden. Diese zusätzliche Beschriftung sollte in der Prüfdokumentation und in den Chargenaufzeichnungen schriftlich festgehalten werden.

Herstellungs- und Verpackungsprotokolle

A13.21 Herstellungs- und Verpackungsprotokolle sollten so detailliert geführt werden, dass die Reihenfolge der durchgeführten Tätigkeiten präzise zurückverfolgt werden kann. Diese Protokolle sollten sämtliche relevanten Informationen enthalten, die zu einer besseren Kenntnis des Produkts beitragen, Verbesserungen der Herstellungsverfahren ermöglichen und die angewandten Verfahren begründen.

Herstellung

Ausgangsstoffe

A13.22 Die gleichbleibende Qualität der Produkte kann von der Qualität der Ausgangsstoffe beeinflusst werden. Deshalb sollten deren physikalische und chemische Eigenschaften festgelegt, in den Spezifikationen dokumentiert und kontrolliert werden.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe sollten so umfangreich wie möglich sein und dem aktuellen Kenntnisstand entsprechen. Die Spezifikationen sollten sowohl für Wirkstoffe als auch für Hilfsstoffe mit fortlaufender Entwicklung in regelmässigen Abständen neu beurteilt und wenn nötig angepasst werden.

A13.23 Detaillierte Informationen über die Qualität der Wirkstoffe und Hilfsstoffe sollten verfügbar sein, damit jegliche Veränderung in der Herstellung erkannt und nötigenfalls berücksichtigt werden kann.

Herstellungsvorgänge

A13.24 Da während der Entwicklungsphase nicht immer validierte Verfahren zur Verfügung stehen, ist es schwierig, im voraus die kritischen Parameter und die Inprozesskontrollen, mit denen die Parameter kontrolliert werden können, zu kennen. In solchen Fällen können üblicherweise aus der Erfahrung mit analogen Produkten vorläufige Herstellungsparameter und Inprozesskontrollen abgeleitet werden. Personal in Schlüsselstellung muss hier besondere Aufmerksamkeit darauf verwenden, die nötigen Anweisungen zu formulieren und diese ständig an die bei der Herstellung gewonnenen Erfahrungen anzupassen.

A13.25 Die Bilanzierung ist ein wesentlicher Bestandteil der Herstellungskontrolle. Tatsächliche und theoretische Ausbeuten sollten miteinander verglichen und jede anormale Abweichung untersucht werden.

A13.26 Eventuelle Massnahmen zur Inaktivierung/Entfernung von Viren und/oder anderen Unreinheiten biologischen Ursprungs sollten den Verfahren für bereits zugelassenen Produkte in nichts nachstehen. Reinigungsverfahren sollten sehr streng gehandhabt werden und im Hinblick auf mangelnde Kenntnisse über die Toxizität des Prüfpräparats ausgelegt sein. Wenn Verfahren, wie z.B. Mischen, nicht validiert wurden, sind möglicherweise zusätzliche Qualitätskontrollen erforderlich.

Grundsätze für die Verwendung von Vergleichspräparaten

A13.27 Bei Untersuchungen, bei denen ein klinisches Prüfpräparat mit einem Handelspräparat verglichen wird, ist darauf zu achten, die Integrität und Qualität des Vergleichspräparats zu gewährleisten (z.B. endgültige Darreichungsform, Verpackungsmaterialien, Lagerungsbedingungen). Wenn das Vergleichspräparat wesentlich verändert werden muss, sollten Daten verfügbar sein (z.B. Haltbarkeit, vergleichende Dissolution), um nachweisen zu können, dass diese Veränderungen die ursprünglichen Qualitätsmerkmale des Produkts nicht signifikant beeinflussen.

A13.28 Weil das Verfalldatum auf der Originalpackung für das Arzneimittel in dieser speziellen Verpackung ermittelt wurde und eventuell nicht auf das umgepackte Produkt in einem anderen Behälter zutreffend ist, liegt die Verantwortung beim Sponsor durch Abwägen der Eigenschaften des Produktes, des Behälters und der Lagerbedingungen, denen das Produkt unter Umständen unterworfen wird, eine angemessene maximale Verwendungsfrist (use-by date) zu ermitteln und auf der Etiketle anzubringen. Dieses Datum darf nicht länger sein als das Verfalldatum auf der Originalpackung. Beim Fehlen von Haltbarkeitsdaten oder wenn die Haltbarkeit während der klinischen Prüfung nicht verfolgt wird, sollte das Datum 25 % der Zeit zwischen Umpacken und Verfalldatum der Originalpackung des Bulkbehälters des Herstellers und/oder eine 6-monatige Periode nach Umpacken nicht überschreiten

Randomisierungscode

A13.29 Für die Erstellung, Verteilung, Handhabung und Aufbewahrung eines bei der Verpackung von Prüfpräparaten verwendeten Randomisierungscode sollten Verfahrensbeschreibungen vorliegen.

Verschlüsseln

A13.30 Ein System sollte eingeführt werden, um die Blindpräparate richtig identifizieren zu können. Dieses System muss zusammen mit Randomisierungscode und -liste eine korrekte Identifizierung des Produktes, einschliesslich einer eventuell erforderlichen Rückverfolgung des Codes und der Chargennummer des Erzeugnisses vor der Verschlüsselung ermöglichen.

A13.31 Muster von Blindpräparaten sollten aufbewahrt werden.

Qualitätskontrolle

A13.32 Da Verfahren nicht unbedingt standardisiert oder vollständig validiert sind, spielt die Prüfung des Fertigproduktes eine wichtige Rolle, um sicherzustellen, dass jede Charge ihren Spezifikationen entspricht.

A13.33 Bei der Qualitätskontrolle sollte besondere Sorgfalt auf die Übereinstimmung mit den Spezifikationen gelegt werden, die die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflussen, nämlich:

- Genauigkeit der therapeutischen oder Einzeldosis: Homogenität, Gleichförmigkeit des Gehaltes;
- Freisetzung der Wirkstoffe: Löslichkeit, Auflösungszeit usw.;
- Abschätzung der Haltbarkeit, nötigenfalls unter Stress-Bedingungen, Bestimmung der vorläufigen Lagerungsbedingungen und der Haltbarkeitsdauer des Produktes.

Nötigenfalls sollte bei der Qualitätskontrolle auch die Ähnlichkeit im äusseren Erscheinungsbild, in Geschmack und Geruch des Blindpräparates überprüft werden.

A13.34 Muster jeder Charge sollten entweder unter der Verantwortung des Hersteller oder des Importeur, der die Charge in der EU freigibt, aufbewahrt werden. Die Muster sollten in dem bei der Prüfung verwendeten Primärbehältnis oder in einem geeigneten Behältnis mindestens ein Jahr über das Verfalldatum hinaus oder, falls länger, bis zwei Jahre nach Abschluss der klinischen Prüfung aufbewahrt werden. Wenn das Muster nicht in der bei der Prüfung verwendeten Packung gelagert wird, sollten Haltbarkeitsdaten verfügbar sein, die die Haltbarkeitsdauer in der verwendeten Packung belegen.

Chargenfreigabe

A13.35 Die Freigabe eines Produktes erfolgt häufig in zwei Schritten, nämlich vor und nach der endgültigen Verpackung:

- Bulkwarenprüfung: Diese sollte alle relevanten Faktoren berücksichtigen, einschliesslich Herstellungsbedingungen, Ergebnisse von Inprozesskontrollen, eine Überprüfung der Herstellungsdocumentation sowie die Übereinstimmung mit dem Dossier der Produktspezifikationen und der Bestellung;
- Prüfung des Fertigproduktes: Diese sollte zusätzlich zur Bulkwarenprüfung alle relevanten Faktoren berücksichtigen, einschliesslich Verpackungsbedingungen, Ergebnisse von Inprozesskontrollen, eine Überprüfung der Verpackungsdokumentation sowie die Überprüfung mit dem Dossier der Produktspezifikationen und dem Auftrag.

Freier Warenverkehr (Free Movement)

A13.36 Da klinische Prüfpräparate durch qualifiziertes Personal freigegeben wird ("technisches grünes Licht"), ist die Identitätsprüfung nach Versand in andere Mitgliedstaaten nicht erforderlich solange belegt werden kann, dass die nötige Kontrollanalytik und Produktfreigabe in der EEA stattgefunden hat.

Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

A13.37 Der Vertrag muss unter anderem eindeutig angeben, dass es sich um ein Arzneimittel für klinischen Prüfungen handelt. Die Vertragsparteien sollten eng zusammenarbeiten.

Beanstandungen

A13.38 Die Schlussfolgerungen aus Nachforschungen, die im Zusammenhang mit einer Beanstandung durchgeführt wurden, sollten zwischen dem Hersteller und dem Sponsor (falls es sich nicht um die gleiche Person handelt) oder der verantwortlichen Person des Herstellers und den für die entsprechende klinische Prüfung verantwortlichen Personen

besprochen werden, um mögliche Auswirkungen auf die Prüfung und auf die Entwicklung des Produktes bewerten zu können.

Rückrufe und Rückgaben

A13.39 Anweisungen für die Rücknahme von klinischen Prüfpräparaten und die Aufzeichnung derselben (z.B. Rückruf von schadhafte(n) Produkten, Rückgaben nach Abschluss der Prüfung, Rückgabe abgelaufener Produkte) sollten in Kraft sein. Sponsor, Prüfer und Monitor sollten diese Verfahren genauso kennen wie die für Rückrufe zuständige(n) Person(en)

Versand - Rückgabe - Vernichtung

A13.40 Versand, Rückgabe und Vernichtung nicht verwendeter Produkte sollten gemäss schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen.

Versand

A13.41 Der Versand von Prüfpräparaten erfolgt gemäss den Anweisungen des Sponsors im Versandauftrag.

A13.42 Der Versand der klinischen Prüfpräparate an den Prüfer erfolgt nur nach einem Freigabeverfahren in zwei Schritten: die Freigabe des Produkts nach erfolgter Qualitätskontrolle ("technisches grünes Licht") und die vom Sponsor erteilte Genehmigung, das Produkt zu verwenden ("regulatorisches grünes Licht"). Beide Freigaben sollten protokolliert und die Protokolle aufbewahrt werden.

A13.43 Die Verpackung muss gewährleisten, dass das Arzneimittel während des Transports und der Zwischenlagerung in gutem Zustand bleibt. Ein Öffnen oder eine Beschädigung der äusseren Verpackung während des Transports muss leicht erkennbar sein.

A13.44 Der Sponsor sollte sicherstellen, dass die Sendung im geforderten Zustand an den richtigen Adressaten geht und von diesem bestätigt wird.

A13.45 Der Hersteller sollte ein detailliertes Verzeichnis der Sendungen erstellen. Darin sollte insbesondere der Empfänger genannt werden.

A13.46 Die Weitergabe von klinischen Prüfpräparaten von einem Prüfzentrum zum anderen sollten eine Ausnahme sein und nur im Falle von sehr teuren Produkten, limitiert verfügbaren Mengen für die klinische Prüfung oder in Notfällen erlaubt sein. Solche Überführungen sollten in Standardarbeitsanweisungen abgedeckt sein welche zwischen den Lagerorten des zu überführenden Produktes unterscheiden (vom Lager des Sponsors, von der Apotheke des Prüfortes oder vom Prüfer). Sollte das überführte Produkt beim Prüfer, und nicht in der Apotheke, gelagert worden sein, müssen genügend Vorsichtsmassnahmen und Kontrollen erwogen werden bevor dieses an einem anderen Prüfort verwendet werden darf. In den meisten Fällen wird das Produkt an den Sponsor für eine Umetikettierung und eine erneute Vollanalyse zurückgesandt werden müssen, um sicherzustellen, dass es weiterhin für den Verwendungszweck geeignet ist und die Voraussetzungen für die erneute Freigabe erfüllt.

Rückgabe

A13.47 Die Rückgabe von klinischen Prüfpräparaten sollte gemäss vereinbarten Bestimmungen erfolgen, die vom Sponsor in schriftlichen Anweisungen festgelegt und von befugtem Personal genehmigt werden.

A13.48 Zurückgegebene Prüfpräparate sollten deutlich gekennzeichnet und in einem getrennten Bereich gelagert werden. Über zurückgegebene Arzneimittel sollten Bestandeslisten geführt werden.

Vernichtung

A13.49 Der Sponsor ist für die Vernichtung nicht verwendeter Prüfpräparate verantwortlich. Deshalb sollten Prüfpräparate nicht vom Hersteller ohne vorherige Genehmigung des Sponsors vernichtet werden.

A13.50 Die Vernichtung sollte unter Berücksichtigung aller damit verbundenen Vorgänge protokolliert werden. Die Protokolle sollten vom Sponsor aufbewahrt werden. Die Vernichtung sollte erst nach Abschluss der klinischen Prüfung und nach Zusammenstellen des Endberichtes erfolgen.

A13.51 Wenn der Hersteller aufgefordert wird, Produkte zu vernichten, sollte er dem Sponsor ein Vernichtungszertifikat oder eine Vernichtungsbestätigung vorlegen. Diese Dokumente sollten eindeutige Angaben zu den betreffenden Chargen und/oder den Patientenummern und zu den tatsächlich vernichteten Mengen enthalten.