

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern zu den folgenden Themen informieren:

1	ANALGETIKA WARNHINWEIS VERORDNUNG.....	2
2	NEU: ENTWURF EINER ICH M9-GUIDELINE ZUM „BCS-BASED BIOWAIVER“- KONZEPT ZUM BELEG DER BIOÄQUIVALENZ.....	2
3	REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN IN ZUSAMMENHANG MIT DER FÄLSCHUNGSSCHUTZRICHTLINIE.....	3
4	IFA-MELDUNG IN ZUSAMMENHANG MIT DER FÄLSCHUNGSSCHUTZRICHTLINIE	4
5	REGISTRIERUNGS- UND MELDEPFLICHTEN (VERPACKUNGSGESETZ).....	4

Bitte beachten Sie folgende Fristen:

01.01.2019	Deutsche Verpackungsverordnung tritt in Kraft;
15.01.2019	Meldeschluss für die IFA-Meldungen zur Verifizierungspflicht
06.02.2019	Frist für die Einreichung von Stellungnahmen zum Entwurf der ICH-Leitlinie Q3D M9;
09.02.2019	Die EU-Fälschungsschutzrichtlinie tritt in Kraft;
30.06.2020	Frist für die Erfüllung der Anforderungen der Analgetika-Warnhinweis-Verordnung.

Falls Sie weitere Informationen benötigen, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr DiaMed Team

Die Informationen dieses Newsletters und dessen Anlagen (sofern vorhanden) sind mit äußerster Sorgfalt und nach bestem Wissen erstellt worden und können daher als korrekt und verlässlich angesehen werden. Dennoch übernimmt DiaMed keinerlei Gewähr oder Haftung für die Vollständigkeit und Korrektheit der bereitgestellten Informationen oder für etwaige Schäden, die aus der Verwendung der Informationen durch den Benutzer resultieren.

1 ANALGETIKA WARNHINWEIS VERORDNUNG

Die am 28. Juni 2018 im Bundesgesetzblatt veröffentlichte Analgetika-Warnhinweis-Verordnung (AnalgetikaWarnHV)¹ ist am **1. Juli 2018** in Kraft getreten. Das Hauptziel der Verordnung über Analgetika-Warnhinweise besteht darin, die Risiken des massiven Einsatzes von nicht verschreibungspflichtigen Analgetika (**OTC-Analgetika**) zu begrenzen, die die Wirkstoffe **Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Paracetamol, Phenazon oder Propyphenazon** enthalten und oral oder rektal verabreicht werden.

Der Anwendungsbereich der Verordnung umfasst nur diejenigen OTC-Arzneimittel, welche ausschließlich zur Behandlung von **leichten bis mäßig starken Schmerzen oder Fieber** zugelassen sind. Die Verordnung gilt nicht für Kombinationspräparate, die zwar die genannten Inhaltsstoffe enthalten, jedoch mit abweichenden Indikationen zugelassen wurden.

Die Warnhinweise sollen Patienten davon abhalten, die betreffenden OTC-Analgetika über einen längeren Zeitraum anzuwenden, ohne vorher ärztlichen Rat einzuholen.

Alle ab dem 1. Juli 2018 zugelassenen und von der AnalgetikaWarnHV betroffenen Arzneimittel dürfen ab sofort nur mit dem in der Verordnung vorgeschriebenen Warnhinweis in den Verkehr gebracht werden:

Arzneimittel, die gemäß § 21 des Arzneimittelgesetzes zugelassen sind und Standardzulassungen:
Bei Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen Rat nicht länger anwenden als in der Packungsbeilage vorgegeben!

Arzneimittel nach § 1a Absatz 8 und 9 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO, Rezeptur- und Defekturarzneimittel):
Bei Schmerzen oder Fieber ohne ärztlichen Rat nicht länger anwenden als vom Apotheker oder von der Apothekerin empfohlen!

Die Anpassung ist als nationale Änderungsmitteilung gemäß § 29 (1) AMG und für Standardzulassungen gemäß § 67 (5) AMG anzuzeigen. Die korrekte Umsetzung gemäß § 2 Absatz 3 der AnalgetikaWarnHV ist entweder zu bestätigen (confirmation) oder alternativ ist ein Entwurf der äußeren Umhüllung oder der Beschriftung des Behältnisses als Anlage beizufügen. Es wird empfohlen, die Änderungsanzeige über [PharmNet.Bund](#) einzureichen.

Arzneimittel, die vor dem 1. Juli 2018 zugelassen wurden und von der AnalgetikaWarnHV betroffen sind, können noch 2 Jahre nach Inkrafttreten der Verordnung, d. h. **bis zum 30. Juni 2020**, ohne den in der Verordnung vorgeschriebenen Warnhinweis in den Verkehr gebracht werden.

2 NEU: ENTWURF EINER ICH M9-GUIDELINE ZUM „BCS-BASED BIOWAIVER“-KONZEPT ZUM BELEG DER BIOÄQUIVALENZ

Der Entwurf einer neuen multidisziplinären ICH M9-Richtlinie *Guideline on Biopharmaceutics Classification System based Biowaivers*² trat im August 2018 in die öffentliche Konsultationsphase ein. Der Entwurf steht auf der [EMA-Website](#) zum Download bereit.

Diese Guideline befasst sich mit den Voraussetzungen für einen Verzicht auf *in-vivo*-Studien zum Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenznachweis auf Grundlage der Kriterien des biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (Biopharmaceutics Classification System, BCS). Ein „BCS-based biowaiver“ soll als Surrogat für *in-vivo*-Bioäquivalenzstudien dienen. Die Bioäquivalenz kann bei bestimmten

¹ Analgetika-Warnhinweis-Verordnung ([AnalgetikaWarnHV](#)), 18. Juni 2018 (BGBl. I S. 864).

² ICH Richtlinie Q3D M9 Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based Biowaivers, EMA/CHMP/ICH/493213/2018. Entwurf, abrufbar unter [ema.europa.eu](#).

Arzneimitteln auf der Grundlage relevanter Eigenschaften der Arzneimittel und insbesondere ihres Wirkstoffs beschrieben werden, z. B. im Zuge von generischen Zulassungsanträgen, Erweiterungsanträgen, in frühen Phasen der klinischen Entwicklung und bei Änderungen, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen usw.

BCS-basierte Biowaivers finden nur Anwendung auf orale Arzneimittel mit sofortiger Wirkstofffreisetzung mit systemisch verfügbarem, gut löslichem Wirkstoff und adäquatem therapeutischem Index (BCS Klasse I und III Arzneimittel).

Die Leitlinie diskutiert Parameter und Einflussfaktoren, die für die Rechtfertigung eines Biowaivers herangezogen werden können. Die Richtlinie zielt auf die Harmonisierung der aktuellen regionalen Leitlinien ab.

Die EMA bittet, bis zum 6. Februar 2019 unter Verwendung dieser [Vorlage](#), Kommentare zu dem Entwurf an ich@ema.europa.eu zu senden.

3 REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN IN ZUSAMMENHANG MIT DER FÄLSCHUNGSSCHUTZRICHTLINIE

Wir haben in früheren Rundschreiben bereits ausführlich über die Auswirkungen und Anforderungen der Fälschungsschutzrichtlinie referiert (siehe Rundschreiben vom 30.11.2016, 14.06.2017, 06.10.2017, 27.04.2018).

Der Countdown für die letzte Phase der EU-Fälschungsschutzrichtlinie³ hat begonnen: Am 9. Februar 2019 wird die Richtlinie in ihrer abschließenden Form in ganz Europa umgesetzt, neue harmonisierte Maßnahmen für die ordnungsgemäße Kontrolle der Arzneimittelversorgungskette werden eingeführt.

Die Umsetzung der regulatorischen Forderungen aus der Fälschungsschutzrichtlinie, also die Textanpassungen an die Abschnitte 17 und 18 des aktuellen QRD-Templates, **muss für alle zugelassenen Arzneimittel bis zum 09.02.2019 abgeschlossen** sein. Daher sollten die Textanpassungen so schnell wie möglich eingereicht werden.

Für Produkte des Bestandsmarktes hat der Zulassungsinhaber die Möglichkeit, die geforderten Textanpassungen zur Berücksichtigung der Sicherheitsmerkmale im Rahmen weiterer regulatorischer Verfahren, z. B. einer Variation (IA, IB oder II) oder einem Antrag auf Verlängerung, anzuzeigen

Falls bis zum 09.02.2019 keine weiteren regulatorischen Verfahren anstehen, hat der Zulassungsinhaber das Notifizierungsverfahren gemäß Artikel 61 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EC (P-Verfahren) zu nutzen, wenn es sich um Produkte handelt, die gemäß den Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP, DCP) zugelassen wurden. Diese Verfahren dauern normalerweise bis zu 90 Tage, die Mitgliedstaaten sind aber nun bereit, dieses Verfahren zu beschleunigen, wenn keine weiteren Änderungen eingereicht werden. Um eine solche Beurteilung voranzutreiben, sollte im Anschreiben explizit darauf hingewiesen werden, dass die Änderung sich nur auf die Abschnitte 17 und 18 des QRD-Templates bezieht und dass keine weiteren Änderungen vorgenommen wurden. Im Rahmen der „BfArM im Dialog“-Veranstaltung zu Arzneimittelfälschungen und Umsetzung der Fälschungsschutzrichtlinie am 08.05.2018 teilte das BfArM mit, dass diese Verfahren nach einer Validierungsphase von in der Regel 5 Tagen am 6. Tag abgeschlossen werden können.

Wenn es für nationale zugelassene Arzneimittel keine Möglichkeit gibt, das Sicherheitsmerkmal in ein vorheriges nationales Verfahren aufzunehmen, sollte die Änderung gemäß § 29 (1) AMG gemeldet werden. Es wird empfohlen, die Umsetzungsmittelung über [PharmNet.Bund](#) einzureichen.

³ Richtlinie 2011/62/EU vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EC des Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel. Abrufbar unter eur-lex.europa.eu.

4 IFA-MELDUNG IN ZUSAMMENHANG MIT DER FÄLSCHUNGSSCHUTZ- RICHTLINIE

Als Voraussetzung dafür, dass verifizierungspflichtige (also mit den Sicherheitsmerkmalen versehene) Ware von der Software der Lieferkette (Großhandel, Apotheken,...) identifiziert wird, dass aber Bestandware, die vor dem 09.02.2019 freigegeben wurde, weiterhin abgabefähig bleibt, müssen für jede PZN entsprechende Einträge in die folgenden Datenfelder an die IFA gemeldet werden:

Datenfeld	Bedeutung	Erforderlicher Eintrag für verifizierungspflichtige Produkte
Verifizierung im Pflichtbetrieb ab Hochladedatum	Kennzeichnung der generellen Verifizierungspflicht ab dem Stichtag, spätestens ab 09.02.2019	(max.) 09.02.2019
Verifizierung im Pflichtbetrieb ab Verfalldatum	Kennzeichnung von Bestandware, die vor dem Stichtag freigegeben wurde	Verfalldatum der letzten vor dem Stichtag freigegebenen Charge, maximal 09.02.2019 + Laufzeit des Produktes

Meldeschluss für eine termingerechte Umsetzung der gemeldeten Information in den entsprechenden Datenbanken ist der 15.01.2019.

5 REGISTRIERUNGS- UND MELDEPFLICHTEN (VERPACKUNGSGESETZ)

In unserem Rundschreiben vom 06.10.2017 hatten wir Ihnen bereits das neue Verpackungsgesetz (VerpackG)⁴ vorgestellt, welches am **1. Januar 2019** in Kraft treten wird.

Registrierungspflicht (§ 9 VerpackG)

Wie im früheren Rundschreiben bereits erwähnt, sind die Hersteller ab dem 1. Januar 2019 verpflichtet, sich vor dem Verteilen von verpackten Waren bei der Zentralen Stelle Verpackungsregister (ZSVR) im Verpackungsregister LUCID registrieren zu lassen.

Eine Registrierung ist **seit Anfang September 2018 möglich**. Sie kann elektronisch über www.verpackungsregister.org erfolgen.

Für die Registrierung sind zwei Schritte durchzuführen:

1. Beantragung von Zugangsdaten zu LUCID
2. Eingabe der Registrierungsdaten

Über einen per E-Mail versendeten Aktivierungslink muss das Login innerhalb von 24 Stunden bestätigt werden; danach muss die Registrierung durch Eingabe weiterer Herstellerangaben innerhalb von 7 Tagen abgeschlossen werden. Im Rahmen der Registrierung muss der Hersteller auch bestätigen, dass er sich in Bezug auf die von ihm als Hersteller vertriebenen Verpackungen an einem oder mehreren Systemen oder einer oder mehrerer Branchenlösungen beteiligt hat.

Die Zentrale Stelle Verpackungsregister übermittelt per E-Mail die (vor dem 1. Januar 2019 vorläufige) Registrierungsnummer, ab dem 1. Januar 2019 wird automatisch der Verwaltungsakt zur Registrierung erlassen und elektronisch übermittelt.

⁴ Deutsches Verpackungsgesetz (VerpackG), BGBl. I S. 2234. Abrufbar unter: www.bgbl.de.

Datenmeldepflicht (§ 10 VerpackG)

Zusätzlich zur Registrierung müssen Hersteller zukünftig auch die Angaben, die im Rahmen einer Systembeteiligung zu den Verpackungen getätigt wurden, an die Zentrale Stelle übermitteln – und zwar unverzüglich. Dies gilt auch für Änderungen der Angaben. Dabei sind mindestens die folgenden Daten anzugeben:

- Registrierungsnummer
- Materialart und Masse der beteiligten Verpackungen
- Name des Systems, bei dem die Systembeteiligung vorgenommen wurde
- Zeitraum, für den die Systembeteiligung vorgenommen wurde

Anders als bei der Vollständigkeitserklärung gibt es für diese Meldepflicht keine Bagatellgrenzen. Daher müssen auch Inverkehrbringer von kleinen Mengen ihre Daten entsprechend der obigen Vorgaben an die Zentrale Stelle melden.

Da auch die Systeme ihre entsprechenden Daten an die Zentrale Stelle übermitteln müssen, ist ein einfacher Datenabgleich möglich. Damit wird ein hohes Maß an Transparenz gewährleistet.

Folgen einer Nichtbeachtung

Wenn eine systembeteiligungspflichtige Verpackung nicht bei einem System angemeldet ist (oder – soweit zulässig – nicht alternativ an einer Branchenlösung beteiligt ist), darf sie nicht in Verkehr gebracht werden (Vertriebsverbot). Eine Registrierung bei der Zentralen Stelle und eine Beteiligung an einem System sind daher gesetzlich vorgeschrieben. Das Vertriebsverbot trifft sowohl den Hersteller als auch jeden nachfolgenden Händler. Da das Register für jedermann öffentlich einsehbar ist, können sowohl die Verbraucher als auch die Händler schnell erkennen, ob das jeweilige Produkt in Deutschland verkauft werden darf.

Zudem droht bei Nicht-Registrierung oder beim Vertrieb von Waren (wozu bereits das Anbieten zählt), deren Hersteller die Verpackungen nicht ordnungsgemäß registriert hat, ein Bußgeld von bis zu 100.000 EUR pro Fall. Die Nicht-Beteiligung an einem System kann mit einem Bußgeld von bis zu 200.000 EUR geahndet werden. Daneben ist eine zivilrechtliche Durchsetzung des Vertriebsverbotes durch Wettbewerber denkbar.

Detaillierte Informationen sind über den Link <https://verpackungsgesetz-info.de/> erhältlich.