

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern zu den folgenden Themen informieren:

- 1 AKTUALISIERUNG DER „EXCIPIENTS GUIDELINE“:2
KORREKTUREN DES ANHANGS UND DISKUSSION WEITERER HILFSSTOFFE.....2
- 2 AMG-NOVELLE: ENTWURF FÜR GESETZ FÜR MEHR SICHERHEIT IN DER
ARZNEIMITTELVERSORGUNG (GSAV).....3
- 3 UMSETZUNG VON STUFENPLANBESCHEIDEN, SIGNALVERFAHREN UND PSUSA
OUTCOMES UND DEREN NACHVERFOLGUNG4

Bitte beachten Sie folgende Fristen:

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 AKTUALISIERUNG DER „EXCIPIENTS GUIDELINE“: KORREKTUREN DES ANHANGS UND DISKUSSION WEITERER HILFSSTOFFE

Über die Veröffentlichung des aktualisierten Anhangs der „Guideline on excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use“ vom 09. Oktober 2017 haben wir sie bereits in unserem Rundschreiben vom 31. Januar 2018 informiert. Die Guideline selbst wurde im März 2018 in einer überarbeiteten Fassung veröffentlicht.

Die EMA teilte Ende 2018 geringfügige Korrekturen an den überarbeiteten Positionen des Anhangs mit. Außerdem wurden für weitere Hilfsstoffe Hinweise für die Aufnahme in die Packungsbeilage und Kennzeichnung zur Diskussion gestellt.

Die folgenden Positionen des Anhangs der Excipients-Guideline, die im Jahr 2017 überarbeitet worden sind, wurden zum 19. November 2018 wie folgt korrigiert:

- **Phenylalanin:** Die Art der Anwendung, für die der vorgesehene Hinweis in die Packungsbeilage aufzunehmen ist, wurde von „oral“ in „alle“ umgeändert.
- **Natriumdodecylsulfat:** Die E-Nummer wurde gestrichen.
- **Weizenstärke (glutenhaltig):** Der Wortlaut des geforderten Hinweises in der Gebrauchsinformation wurde geändert.

Die aufgeführten Änderungen werden am Ende des Anhangs im neu aufgenommenen Abschnitt „Corrigendum 1 (19/11/2018)“ erläutert. Die aktualisierte Version ist in allen Landessprachen der EU auf der [EMA-Website](#) abrufbar.

Die Zulassungsinhaber sollen innerhalb einer dreijährigen Frist textliche Anpassungen vornehmen und diese vorzugsweise mit einer Typ IB Variation melden. Die EMA äußert sich nicht, ob für die korrigierten Stoffe eine verlängerte Übergangsfrist zur Umsetzung vorgesehen ist. Zudem ist unklar, wie verfahren werden sollte, falls Zulassungsinhaber den Hinweis der für „Weizenstärke“ vorgesehen ist, in der Fassung vor der Berichtigung bereits umgesetzt haben:

Des Weiteren hat die EMA weitere Entwurfsversionen für Hinweise für die Aufnahme in die Packungsbeilage zur Kommentierung bereitgestellt:

- **Prolin**
- **Polysorbate (E 432 – E 436)**
- **Lactose**
- **Dextrane (parenterale Anwendung, Inhalation)**

Kommentare zu diesen Entwurfsversionen können entweder bis zum 31. Mai 2019 direkt bei der EMA eingereicht oder bis zum 30. April 2019 beim BPI oder BAH gemeldet werden.

Die Excipients-Guideline gilt für alle national und zentral zugelassenen Arzneimittel.

Ein Überblick über den Stand der Überarbeitung sowie Links zu den finalisierten und den noch in Arbeit befindlichen Informationen zu den einzelnen Hilfsstoffen stellt die EMA in der Rubrik [Excipients labelling](#) zur Verfügung.

2 **AMG-NOVELLE: ENTWURF FÜR GESETZ FÜR MEHR SICHERHEIT IN DER ARZNEIMITTELVERSORGUNG (GSAV)**

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat im November 2018 (Update Stand Januar 2019) den Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vorgelegt. Mit dem Gesetz sollen aufgrund von Vollzugserfahrungen und Vorkommnissen aus der jüngeren Vergangenheit (Valsartan, Lunapharm, Falschdosierungen von Krebsmedikamenten eines Apothekers aus Bottrop) Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden. Das Gesetz umfasst u.a. Änderungen im AMG, die auch Relevanz für den Zulassungsbereich haben.

Das Gesetz ist ein Artikelgesetz, mit dem neben dem AMG weitere Gesetze und Verordnungen geändert werden.

Im Folgenden werden die zulassungsrelevanten Änderungen im Arzneimittelgesetz zusammengefasst:

Kennzeichnung (§ 10) - *verwendbar bis darf als verw. bis abgekürzt werden*

Die aus der Fälschungsschutz-Richtlinie ab Februar 2019 resultierenden Anforderungen an die Kennzeichnung mit Sicherheitsmerkmalen auf den äußeren Umhüllungen von Arzneimitteln, erfordern einen größeren Platzbedarf für die Kennzeichnungselemente.

Die Möglichkeit, alternativ eine Abkürzung des Hinweises „verwendbar bis“ anzugeben, erhöht die Flexibilität der Hersteller, insbesondere bei kleinen Arzneimittelpackungen.

Information der Öffentlichkeit (§ 34) - *Name und Anschrift des Wirkstoffherstellers*

Die Bundesoberbehörde wird verpflichtet, über das Internetportal nach § 67a Absatz 2 AMG bei den Arzneimitteln jeweils auch den Namen und die Anschrift des/der Wirkstoffhersteller/s nach § 22 (2) Nr. 8 anzugeben.

Ermächtigung für Standardzulassungen (§ 36) - *Streichung der Anhörung der Sachverständigen*

Das Instrument der Standardzulassungen steht bereits seit Jahren auf dem Prüfstand und soll nun sukzessive zurückgefahren werden. Bestehende Monographien sollen regelmäßig an den gesicherten Stand der Wissenschaft und Technik angepasst, jedoch keine neuen Arzneimittel mehr von der Pflicht zur (Individual-)Zulassung freigestellt werden. Der Prozess wird vereinfacht, indem die Beteiligung eines Sachverständigen-Ausschusses sowie eine bislang erforderliche Zustimmung des Bundesrates gestrichen werden.

Hämophilie-Arzneimittel (§ 47) - *Vertriebsweg*

Im Hinblick auf Hämophilie-Arzneimittel sollen Einkauf und Verabreichung künftig wieder getrennt werden. Um den Vertriebsweg besser unter Kontrolle zu bringen sind künftig alle Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie dem einheitlichen Vertrieb über die Apotheke vorbehalten.

Verbote und Ermächtigungen zum Schutz der Gesundheit (§ 6) – *Verbote, Stoffbenennungen*

Die bisherige Rechtsgrundlage wird um ein Verbot ergänzt, Arzneimittel herzustellen, in Verkehr zu bringen oder bei anderen anzuwenden, wenn bei der Herstellung des Arzneimittels gegen die Vorgaben einer entsprechenden Rechtsverordnung verstoßen wird. Zudem erfolgt in einer neuen Anlage die konkrete Benennung von Stoffen, Zubereitungen aus Stoffen und Gegenständen, die reglementiert sind (z. B. Aflatoxine, Ethylenoxid, Farbstoffe, Frischzellen sowie Stoffe tierischer Herkunft mit dem Risiko der Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien).

Bundesoberbehörden (§ 69) – *Erweiterte Befugnisse*

Es werden Änderungen als Reaktion auf Vorkommnisse mit gefälschten bzw. verunreinigten Arzneimitteln vorgenommen, was u. a. die Erweiterung der Rückrufkompetenzen der zuständigen Bundesoberbehörden sowie eine Stärkung der behördlichen Koordinierungsfunktion bei drohenden Versorgungsmängeln umfasst. Die Koordinierung durch die Bundesoberbehörden soll insbesondere die Maßnahmen bei Rückrufen von Arzneimitteln im Zusammenhang mit Qualitätsmängeln bei Wirkstoffen betreffen.

3 UMSETZUNG VON STUFENPLANBESCHEIDEN, SIGNALVERFAHREN UND PSUSA OUTCOMES UND DEREN NACHVERFOLGUNG

In der letzten Routinesitzung der Stufenplanbeteiligten, welche im November 2018 beim BfArM stattfand, wurden Neuregelungen zur Umsetzung von Stufenplanbescheiden, Signalverfahren und PSUSA Outcomes sowie deren Nachverfolgung thematisiert. Gemäß bestehender Gesetzgebung (§ 11 AMG) sind Zulassungsinhaber *verpflichtet ihre Produktinformationen ständig auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.*

Hierzu zählen auch die aus dem Signal-Management resultierenden Empfehlungen des PRAC, sowie die Outcomes von PSUSA Verfahren. Eine Umsetzung von risikominierenden Maßnahmen ist somit rechtlich festgeschrieben und von allen Zulassungsinhabern zu befolgen.

PRAC Empfehlungen

Die aus Signalen zu Arzneimittelrisiken abgeleiteten Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) werden auf der Webseite der EMA bekannt gemacht unter *PRAC recommendations on safety signals*. Dabei wird für jedes Signal eine EPITT-Nummer vergeben. EPITT steht für „Pharmacovigilance Issues Tracking Tool“, mit dem webbasiert Signale bei der EMA erfasst, bewertet und prozessiert werden.

In der Regel sind die auf PRAC-Empfehlungen zu Signalen beruhenden Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen gemäß der Leitlinie der EU-Kommission C(2013)2804 vom 16. Mai 2013, Kategorie C.I.z, als Variation IA_{IN} anzuzeigen. Wenn auf der oben genannten EMA-Webseite oder im Zusammenhang mit der deutschen Übersetzung kein anderer Zeitrahmen genannt ist, hat die Variation in dringenden Fällen **innerhalb von einem Monat**, in allen anderen Fällen innerhalb von zwei Monaten zu erfolgen.

Um die Information und Umsetzung der PRAC-Empfehlungen zu Signalen für die pharmazeutischen Unternehmer zu erleichtern, veröffentlicht das BfArM in einer neuen Rubrik eine Liste der Signale, für die Textanpassungen vorgesehen sind. Die Änderungen in der Produktinformation sind im deutschen Wortlaut ohne Abweichungen zu übernehmen.

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Textanpassung/_node.html

Diese Liste enthält den Namen des Wirkstoffes und das Signal (jeweils enthalten in der Überschrift zu den entsprechenden PRAC-Empfehlungen), einen Link zur entsprechenden PRAC-Empfehlung, sowie die Funktions-Strukturnummer (SKNR) gekoppelt mit der EPITT-Nummer der EMA, die gemeinsam bei der Vorlage der entsprechenden Variation anzugeben sind und als Grundlage dienen für die Prüfung, ob eine Variation eingereicht worden ist.

PSUSA Outcomes

Wird aufgrund der wissenschaftlichen Bewertung im Rahmen eines PSUSA-Verfahrens die Änderung von Zulassungen erforderlich, stellt dies den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand dar, der von allen Zulassungsinhabern von Arzneimitteln, die den/die vom PSUSA-Verfahren betroffenen Wirkstoff/e enthalten, per geeignetem regulatorischen Verfahren (z. B. Variation) umzusetzen ist.

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSURs/psusa/_node.html

Zulassungsinhaber, welche nicht an einem PSUSA-Verfahren teilgenommen haben, sind angehalten, sich frühzeitig über die PRAC Minutes über anstehende Variations zu informieren, konkreter Handlungsbedarf besteht erst nach Veröffentlichung vom CMDh bzw. von der EC.

Nachverfolgung/Überwachung

Das BfArM wird zukünftig regelhaft überprüfen, ob die geforderten Maßnahmen im Rahmen einer entsprechenden Safety Variation umgesetzt werden. Die Angabe der Funktions-Strukturnummer (Signalverfahren: SKNR 6336; PSUSA-Verfahren: SKNR 6183) gekoppelt mit der entsprechenden EPITT bzw. PSUSA Nummer ist hierfür unerlässlich. Die Überprüfung wird seit Januar 19 mittels Erinnerungsschreiben an die Zulassungsinhaber umgesetzt. Eine Nachreichungsfrist von 2 Wochen nach Zugang des Schreibens wird gewährt. Bei nicht fristgerechter Umsetzung von Änderungen prüft das BfArM weitere Maßnahmen wie Ordnungswidrigkeiten oder Ruhen/Widerruf der Zulassung.