

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern etwas ausführlicher zu den folgenden Themen informieren:

1	RISIKOBEWERTUNG ZU POTENTIELLEN NITROSAMIN-VERUNREINIGUNGEN .....	2
2	SUNSET-CLAUSE-REGELUNG IN GRIECHENLAND .....	3
3	AMG-NOVELLE.....	3
4	GEGENSEITIGE ANERKENNUNGSVEREINBARUNG (MRA) ÜBER GMP- INSPEKTIONEN VON ARZNEIMITTELHERSTELLERN ZWISCHEN DER EUROPÄISCHEN UNION UND DEN USA.....	3

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 RISIKOBEWERTUNG ZU POTENTIELLEN NITROSAMIN-VERUNREINIGUNGEN

Als Folge der im vergangenen Jahr aufgetretenen Verunreinigungen von Nitrosaminen in Sartanen, Pioglitazon und in Ranitidin hat die EMA alle Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen dazu aufgefordert, das Risiko des Vorkommens von Nitrosamin-Verunreinigungen zu beurteilen und gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikominderung zu ergreifen.

Das entsprechende [Schreiben der EMA vom 19. September 2019](#)

- beschreibt den Hintergrund der Verunreinigungen von Wirkstoffen mit Nitrosaminen,
- verdeutlicht die Verantwortlichkeiten der Zulassungsinhaber,
- nennt potentielle Quellen für Nitrosamin-Verunreinigungen,
- fordert ein dreistufiges Bewertungsverfahren:

### Stufe 1: Risikobewertung

Für Arzneimittel, die chemisch-synthetische Wirkstoffe enthalten, haben die Zulassungsinhaber eine Risikobewertung bis spätestens 6 Monate nach Veröffentlichung des EMA-Schreibens (also bis spätestens 26. März 2020) durchzuführen. Die dazu benötigte Information ist von den Wirkstoffherstellern zur Verfügung zu stellen. Die zuständige Behörde ist zu informieren, wenn das Verfahren abgeschlossen wurde.

Bezüglich des potentiellen Risikos sollte innerhalb der 6-Monatsfrist eine Priorisierung der Produkte vorgenommen werden. Für Arzneimittel mit hohem Risiko für potentielle Nitrosamin-Verunreinigungen sollte die Bewertung unverzüglich erfolgen.

Die Risikobewertung soll u.a. nach den Grundsätzen der folgenden ICH-Richtlinien erfolgen

- ICH Q9 *Quality Risk Management*
- ICH M7 *Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk*

### Stufe 2: Bestätigende Untersuchungen

Sofern ein Risiko für das Auftreten von Nitrosaminen identifiziert wurde, sind diese anhand von validierten und ausreichend empfindlichen Methoden zu verifizieren.

Auch hier sollten Produkte mit hohem Risiko klar priorisiert werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind bis spätestens 3 Jahre nach der Veröffentlichung des EMA-Schreibens (also bis spätestens 26. September 2022) abzuschließen.

Im Falle von bestätigten Nitrosamin-Verunreinigungen (unabhängig von deren Menge) ist die zuständige Behörde unverzüglich zu informieren.

### Stufe 3: Änderung der Zulassungsunterlagen

Möglicherweise notwendige Änderungen, z. B. des Herstellungsprozesses oder der Produktspezifikationen sind zeitnah, aber spätestens innerhalb von 3 Jahren nach der Veröffentlichung des EMA-Schreibens (also bis spätestens 26. September 2022) per Variation einzureichen.

Im Falle eines unmittelbaren Risikos für die öffentliche Gesundheit sind die Behörden unverzüglich zu informieren.

Weiterführende Informationen liefert ein entsprechendes [Question & Answers-Dokument](#) der EMA.

## 2 SUNSET-CLAUSE-REGELUNG IN GRIECHENLAND

In Griechenland erfolgt durch die EOF (National Organization for Medicines) nun auch eine Überwachung des Vermarktungsstatus von Arzneimittel-Zulassungen.

- Jede Zulassung eines Arzneimittels, das nicht innerhalb von drei Jahren nach der Genehmigung in Verkehr gebracht worden ist, erlischt und wird mit der Feststellung der EOF automatisch widerrufen.
- Jede Zulassung für ein Arzneimittel, das auf dem griechischen Markt in Verkehr gebracht wurde und dessen Vertrieb drei aufeinander folgende Jahre lang unterbrochen wurde, erlischt und wird mit der Feststellung der EOF automatisch widerrufen.

Die EOF wird den Zulassungsinhabern eine Liste mit ihren aufgrund von Sunset-Clause-Bestimmungen auslaufenden Zulassungen zusenden, insbesondere für diejenigen Zulassungen, die am 31. Dezember 2018 erloschen sind.

Die Zulassungsinhaber müssen die Richtigkeit der Informationen über den Vermarktungsstatus in der Liste bestätigen und der EOF bis zum 31. Oktober 2019 schriftlich mitteilen, ob sie diese Produkte von der Umsetzung der Sunset-Clause-Bestimmungen ausnehmen wollen oder nicht. Wird eine Freistellung beantragt, so ist der entsprechende Antrag hinreichend zu begründen

Der Antrag auf Befreiung ist bei der Protokollabteilung mit dem Betreff „SUNSETCLAUSE“ elektronisch an die E-Mail-Adresse [sunset2019@eof.gr](mailto:sunset2019@eof.gr) einzureichen.

Falls Ihnen keine solche Liste zugestellt wurde, prüfen Sie bitte, ob Sie Produkte haben, die bis zum 31.12.2018 nicht auf dem griechischen Markt in Verkehr gebracht wurden.

## 3 AMG-NOVELLE

Im Februar dieses Jahres haben wir bereits über den Entwurf des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung sowie die damit verbundenen zulassungsrelevanten Änderungen berichtet.

Der [Artikel 1 des AMVSÄndG](#), der zahlreiche Änderungen im AMG beinhaltet, ist am 16. August 2019 in Kraft getreten. Für einen Überblick der geänderten Einzelnormen verweisen wir auf die in [buzer.de](http://buzer.de) veröffentlichte Synopse aller Änderungen des AMG finden Sie die unter: <https://www.buzer.de/gesetz/7031/v225653-2019-08-16.htm>.

## 4 GEGENSEITIGE ANERKENNUNGSVEREINBARUNG (MRA) ÜBER GMP-INSPEKTIONEN VON ARZNEIMITTELHERSTELLERN ZWISCHEN DER EUROPÄISCHEN UNION UND DEN USA

Die EU und die USA unterzeichneten im Februar 2017 eine gegenseitige Anerkennungsvereinbarung (MRA) für GMP-Inspektionen, welche am 1. November 2017 in Kraft tritt. Mit dieser Vereinbarung haben sich die Regulierungsbehörden darauf verständigt, Inspektionen von Produktionsstätten für Humanarzneimittel der anderen Seite anzuerkennen, sodass es für eine EU-Behörde - außer unter außergewöhnlichen Umständen - keine Notwendigkeit gibt, einen Standort in den USA zu inspizieren. Dies gilt auch umgekehrt, sofern die entsprechende EU-Behörde bereits von der FDA bewertet wurde.

Dieser Vorgang ist nun abgeschlossen, d. h. es wurden alle europäischen Behörden von der FDA anerkannt. Eine Q & A Dokument zu den Konsequenzen, z. B. hinsichtlich der Chargenprüfung (Q10), finden Sie unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-impact-mutual-recognition-agreement-between-european-union-united-states-11-july\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-impact-mutual-recognition-agreement-between-european-union-united-states-11-july_en.pdf)