

Bekanntmachung **über die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln gemäß § 31 des Arzneimittelgesetzes (AMG)** **und über die Verlängerung der Registrierung von homöopathischen Arzneimitteln** **gemäß § 39 Abs. 2b AMG bzw. gemäß § 5 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel** **in Verbindung mit § 132 Abs. 4 Satz 1 AMG**

Vom 3. Januar 2001

(BANz. Nr. 33 vom 16. Februar 2001)

Die vorliegende Bekanntmachung dient der Festlegung der im Rahmen eines Antrags auf Verlängerung einer nationalen Zulassung bzw. Registrierung eines Arzneimittels einzureichenden Unterlagen. Sie gilt für Humanarzneimittel, die in den Zuständigkeitsbereich des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte fallen. Sie berücksichtigt die Notice to Applicants bzw. Guidelines für EU-Verlängerungsverfahren im Sinne einer Harmonisierung. Soweit zutreffend gilt die Bekanntmachung auch für registrierte Homöopathika.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bittet die pharmazeutischen Unternehmer, für Anträge auf Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln gemäß § 31 AMG und der Registrierung von homöopathischen Arzneimitteln gemäß § 39 Abs. 2b AMG bzw. gemäß § 5 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel vom 15. März 1978 (BGBl. I S. 401) in Verbindung mit § 132 Abs. 4 Satz 1 AMG jeweils den im Anhang dieser Bekanntmachung abgedruckten neuen Antragsformularsatz zu verwenden. Der Formularsatz ist bei der Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 05 34, in 50445 Köln erhältlich.

Der Antrag auf Verlängerung der Zulassung bzw. Registrierung eines Arzneimittels soll aus dem vollständig ausgefüllten Antragsformularsatz, einer Erklärung zur pharmazeutischen Qualität, einem Bericht über die medizinischen Beurteilungsmerkmale sowie einem Inhaltsverzeichnis mit Fundstellennachweis für alle Unterlagen, die zum Verlängerungsantrag gehören, bestehen. Alle Unterlagen sind für jedes zu verlängernde Arzneimittel in zweifacher Ausführung in Papierform einzureichen. Des Weiteren ist die AMG-Einreichungsverordnung vom 21. Dezember 2000 (BGBl. I S. 2036) in der jeweils gültigen Fassung zu beachten. Die Unterlagen sind auch dann einzureichen, wenn sich das Arzneimittel zum Zeitpunkt des Verlängerungsantrags nicht im Verkehr befindet.

1 Antragsformularsatz

Der vollständig ausgefüllte Antragsformularsatz erfasst die aktuellen, gültigen Zulassungsdaten. Für ihn und für die weiteren einzureichenden Unterlagen gelten sinngemäß die Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und die Notice to Applicants (NTA) in der jeweils aktuellen Fassung.

Den Antragsformularsatz bitten wir durch folgende Anlagen zu ergänzen:

1.1 Vollmacht für die Berechtigung zur Verlängerungsantragstellung, sofern der Antrag nicht vom Zulassungsinhaber gestellt wird (§ 14 Abs. 1 VwVfG). Eine Kopie mit Verweis auf eine dem BfArM bereits vorgelegte Originalvollmacht ist ausreichend

1.2 Wortlaut der Gebrauchs- und Fachinformation gemäß den §§ 11 und 11a AMG und Wortlaut der Beschriftung für Behältnis(se) und äußere Umhüllung(en) gemäß § 10 AMG jeweils in der aktuellen Fassung, mit der sich das Arzneimittel im Verkehr befindet bzw. mit der das Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden würde, sofern es sich zum Zeitpunkt des Verlängerungsantrags nicht im Verkehr befindet. Würden die Gebrauchs- und Fachinformation bereits mit Änderungsanzeigen an vom BfArM erstellte Mustertexte angepasst, so sind die Dokumentenummern und der Stand der Mustertexte anzugeben. Zusätzlich können Textentwürfe eingereicht werden, in die vom Antragsteller beabsichtigte Aktualisierungen eingearbeitet und markiert sind. Es ist anzugeben, inwieweit bei Novellierungen des AMG von den Übergangsvorschriften Gebrauch gemacht wird

1.3 chronologische, tabellarische Zusammenstellung aller im Berichtszeitraum erfolgten Änderungsanzeigen unter kurzer Angabe/Erläuterung der Art der Änderungen, des Datums der Anzeigen und ggf. der Zustimmung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte einschließlich aller im Berichtszeitraum erteilten und zu erfüllenden Auflagen (inkl. Stufenplan) unter kurzer Angabe des Inhalts, des Datums ihrer Erteilung und ihrer Erfüllung

1.4 für Parallelimportarzneimittel zusätzlich zu den Nummern 1.1 bis 1.3

tabellarische Zusammenstellung der Exportländer, aus denen das Arzneimittel importiert wird, sowie Angabe der Zulassungsnummern und Bezeichnungen in den Exportländern.

Für Parallelimportarzneimittel entfallen die unter den Nummern 2 und 3 genannten Forderungen

2 Erklärung zur pharmazeutischen Qualität

2.1 Allgemeines

Gemäß § 31 Abs. 3 Satz 1 in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Nr. 3 AMG bzw. gemäß § 39 Abs. 2b in Verbindung mit Abs. 2 Nr. 3 AMG bzw. gemäß § 39 Abs. 2 Nr. 3 AMG in Verbindung mit § 5 Abs. 2 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel ist Voraussetzung für die Verlängerung einer Zulassung bzw. Registrierung eines Arzneimittels seine nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität.

Grundlage für eine angemessene Qualität ist gegenwärtig der 2. Abschnitt „Chemische, pharmazeutische und biologische Versuche mit Arzneimitteln“ der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 5. Mai 1995 (BANz. Nr. 96a vom 20. Mai 1995) auf Grund des § 26 AMG.

Für homöopathische Arzneimittel bilden die Arzneimittelprüfrichtlinien gemäß § 26 AMG in Verbindung mit der Anlage zur Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Registrierung homöopathischer Arzneimittel vom 18. Dezember 1992 (BANz. S. 9704) die Grundlage für die Bewertung der Qualität.

Zusätzlich sollen Rechtsverordnungen gemäß § 6 AMG, zutreffende Rechtsvorschriften aus dem Bereich der Chemikalien-, Lebensmittel- und Medizinproduktegesetzgebung, Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) oder des früheren Bundesgesundheitsamts (BGA) bzw. BfArM sowie Verordnungen (Council Regulations), Richtlinien (Directives) oder Empfehlungen (Guidelines/Notes for Guidance) der EU zur Qualität von Fertigarzneimitteln und Ausgangsstoffen auf dem jeweiligen aktuellen Stand berücksichtigt werden.

Der Zulassungsinhaber ist verpflichtet, sein Arzneimittel hinsichtlich seiner Herstellungsverfahren und seiner Kontrollmethoden ständig innerhalb angemessener Zeiträume durch Änderungsanzeigen gemäß § 29 AMG an den aktuellen Stand der Technik und der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen. Er hat dafür Sorge zu tragen, dass sein Arzneimittel immer den gültigen qualitätsrelevanten EU-Bestimmungen entspricht. Dies soll durch den Zulassungsinhaber versichert werden. Die Anpassungen an die angemessene Qualität müssen durch die tabellarische Zusammenstellung der Änderungsanzeigen belegt und zusätzlich erläutert sein.

Häufig zeigt sich erst nach der Zulassung/Registrierung eines Arzneimittels, dass die Ausgangssubstanzen eines Arzneimittels nach unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden. In diesem Fall müssen die dadurch variierenden Verunreinigungen mit validierten Kontrollmethoden erfasst werden. Ggf. sind die Arzneibuchmonographien durch zusätzliche Reinheitsprüfungen zu ergänzen. Dies ist durch Änderungsanzeigen anzuzeigen und in der tabellarischen Zusammenstellung zu kennzeichnen und zu erläutern.

Bei Arzneimitteln, für die nach aktuellem Erkenntnisstand Bioverfügbarkeitsstudien erforderlich sind, muss bei Änderungen der nicht arzneilich wirksamen Bestandteile nach Art und/oder Menge und der ggf. damit verbundenen Änderung des Herstellungsverfahrens im Änderungsverfahren belegt sein, dass die Bioäquivalenz weiterhin gegeben ist. Ggf. ist in den Erläuterungen zu den Änderungsanzeigen zu begründen, weshalb für die neue Formulierung Studien zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz nicht erforderlich waren. In diesem Zusammenhang ist auch Nummer 3.1 (Bericht über die medizinischen Beurteilungsmerkmale) zu beachten.

2.2 Unterlagen

Folgende Unterlagen bitten wir — zusätzlich zu der tabellarischen Zusammenstellung der Änderungsanzeigen gemäß Nummer 1.3 dieser Bekanntmachung — zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung einzureichen:

2.2.1 Erklärung zur pharmazeutischen Qualität mit nachfolgendem Wortlaut:

„Ich erkläre, dass das Arzneimittel

Bezeichnung des Arzneimittels:

Darreichungsform:

Zulassungs- bzw. Registernummer:

eine angemessene Qualität aufweist.

Seine Herstellungsverfahren und seine Kontrollmethoden wurden ständig innerhalb angemessener Zeiträume durch Ände-

rungsanzeigen gemäß § 29 AMG an den jeweils aktuellen Stand der Technik und der wissenschaftlichen Erkenntnisse und den gültigen qualitätsrelevanten EU-Bestimmungen angepasst.

Ort/Datum/Name und Funktion des Unterzeichners/Unterschrift.“

2.2.2 Sofern gemäß der „Note for Guidance on stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/556/96)“ Unterlagen über Langzeit-Stabilitätsprüfungen von Produktionschargen dem BfArM zur Bestätigung der Dauer der Haltbarkeit noch nicht vorgelegt wurden, sind diese jetzt einzureichen.

3 Bericht über die medizinischen Beurteilungsmerkmale

In diesem Bericht ist darzulegen, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang sich die Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb des Berichtszeitraumes geändert haben (§ 31 Abs. 2 Satz 1 AMG).

Beurteilungsmaßstab ist der jeweils gesicherte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter Berücksichtigung seit der Zulassung oder der letzten Verlängerung bekannt gemachter Verordnungen (Council Regulations), Richtlinien (Directives) oder Empfehlungen (Guidelines/Notes for Guidance) der EU, von Verordnungen oder Bekanntmachungen des BMG oder des BGA bzw. BfArM sowie von Monographien der früheren Aufbereitungskommissionen. Seit Erteilung der Zulassung oder der letzten Verlängerung publizierte Monographien, Mustertexte der Gebrauchs- oder Fachinformation, national oder vom zuständigen Fachgremium der Europäischen Union als Core SPC entwickelt, sollen berücksichtigt, soweit dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnis entsprechend zugrunde gelegt und im Übrigen Abweichungen begründet werden.

Der Bericht über die medizinischen Beurteilungsmerkmale umfasst

- den Bericht (PSUR) gemäß der „3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG“ vom 15. Mai 1996 (BAnz. S. 5929) bzw. (nach In-Kraft-Treten) der „Notice to Marketing Authorisation Holders – Pharmacovigilance Guidelines, Kapitel 4 Periodic Safety Update Reports“

sowie, soweit sich seit der Zulassung oder der letzten Entscheidung über die Verlängerung Änderungen im Sach- oder Kenntnisstand ergeben haben,

- eine erweiterte Auswertung, welche neuen Erkenntnisse zur Beurteilung von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und, soweit erforderlich, Bioverfügbarkeit vorliegen und wie dies im Wortlaut der Fach- und Gebrauchsinformation berücksichtigt ist. Bedeutsam sind hierzu neue Erkenntnisse über Wirkungen einschließlich Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Gewöhnung, Abhängigkeit oder Fehlgebrauch (unter Berücksichtigung zugelassener Anwendungsgebiete und bei verschiedenen Patienten-, besonders Risikogruppen). Soweit für das Arzneimittel Mustertexte des BfArM vorliegen, ist bei der Beurteilung der

Informationssicherheit der Fach- und Gebrauchsinformation auf diese Mustertexte Bezug zu nehmen (unter Einbeziehung einer aktuellen Recherche zu Risiken). Die vollständige Anpassung ist zu bestätigen bzw. Abweichungen sind zu begründen. Das aktualisierte Nutzen-Risiko-Verhältnis soll auch neue Erkenntnisse aus der Literatur und neue Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigen.

Die einzelnen Teile des Berichts können separat aneinander gereiht oder zusammengefasst werden.

Des Weiteren sind in dem Bericht über die medizinischen Beurteilungsmerkmale folgende Punkte zu beachten:

3.1 Falls für ein Arzneimittel gemäß der aktuellen Bekanntmachung über Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 26 Abs. 3 AMG Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz erforderlich sind und entsprechende Unterlagen im Zulassungsverfahren oder in einem vorangegangenen Verlängerungsverfahren noch nicht vorgelegt und beurteilt wurden, wird erwartet, dass neue Ergebnisse aus neuen Untersuchungen zum Beleg der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz eingereicht werden. Wurden keine Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz des Fertigarzneimittels durchgeführt, ist dies anzugeben und zu begründen.

3.2 Falls für ein Arzneimittel mit mehr als einem arzneilich wirksamen Bestandteil die Kombinationsbegründung gemäß § 25 Abs. 2 Nr. 5a AMG bei der Zulassung oder einer vorangegangenen Verlängerung noch nicht vorgelegt und beurteilt wurde, ist diese im Rahmen der anstehenden Verlängerung vorzulegen.

3.3 Es ist darzulegen, welche neuen oder ggf. ergänzenden Untersuchungen die Anwendung des Arzneimittels bei den beanspruchten Anwendungsgebieten und mit den empfohlenen Dosierungen weiterhin stützen, sofern sich aus der Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Änderungen ergeben haben.

3.4 Die Darstellung der Ergebnisse und ihre sachliche Auswertung soll mit einer begründeten Beurteilung dazu abgeschlossen werden, ob für das zur Verlängerung vorgesehene Arzneimittel und unter Anwendung des jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes keine medizinisch unvermeidbaren Risiken dem weiteren Inverkehrbringen entgegenstehen.

Hinweise zum Verlängerungsverfahren

1. Das Verlängerungsverfahren der Zulassung bzw. Registrierung von Arzneimitteln soll nicht mit dem Änderungsverfahren vermischt werden. Es wird deshalb gebeten, dem Verlängerungsantrag keine Änderungsanzeigen beizufügen.
2. Für alle Änderungen einschließlich Auflagen, die sich unmittelbar aufgrund des Verlängerungsverfahrens ergeben haben, sind – sofern im Verlängerungsbescheid nicht anders angegeben – keine separaten Änderungsanzeigen einzureichen.
3. Die Regelungen der vorliegenden Bekanntmachung sollen drei Monate nach Veröffentlichung der Bekanntmachung im Bundesanzeiger umgesetzt werden.

Bonn, den 3. Januar 2001
A–23850

Bundesinstitut
für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. S c h w e i m