

**Bekanntmachung**  
**über die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut**  
**für Arzneimittel und Medizinprodukte**

(Neuer Formularsatz für den Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels  
beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

Vom 31. Oktober 1996

Nach der Verordnung zur Festlegung von Anforderungen an den Antrag auf Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 21. Dezember 1989 (BGBl. I S. 2547), ergangen aufgrund des § 35 Abs. 1 Nr. 1 AMG, ist der Zulassungsantrag auf Antragsformularen zu stellen, die von der zuständigen Bundesoberbehörde herausgegeben und im Bundesanzeiger bekanntgemacht werden.

Das im Anhang 1 zur Bekanntmachung über die Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 2. Januar 1990 (BAnz. Nr. 77a vom 24. April 1990) bekanntgemachte Antragsformular für den Antrag auf Zulassung nach § 21 Abs. 3 AMG verliert für die beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einzureichenden Anträge seine Geltung. Diese Anträge sind künftig auf einem der Anlage zu dieser Bekanntmachung entsprechenden Formularsatz vorzulegen.

Anträge auf dem neuen Antragsformularsatz werden ab sofort entgegengenommen. Anträge auf dem bisherigen Formularsatz können noch bis zwei Monate nach Erscheinen dieser Bekanntmachung eingereicht werden. Von dieser Möglichkeit sollte im Interesse einer zügigen Bearbeitung der Anträge jedoch nur bei unabweisbarer Notwendigkeit Gebrauch gemacht werden.

Der Formularsatz - auch auf Diskette verfügbar - ist bei der Bundesanzeiger Verlagsges. m.b.H, Postfach 10 05 34, in 50445 Köln erhältlich. Dort kann auch die Neufassung der Erläuterungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, die hiermit gleichfalls bekannt gemacht wird, bezogen werden.

Berlin, den 31. Oktober 1996  
122 - A 9611 - 36230/96

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Prof. Dr. A. Hildebrandt

**Hinweis:** Die hier abgebildeten Formulare sind verkleinert wiedergegeben. Die Originalformulare - haben das Format A4.

**Erläuterungen**  
**zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels**  
**beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

- 3. Auflage -  
Stand: 31. Oktober 1996

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Rdn.<sup>1)</sup></b>
Vorbemerkungen	100
Antrag Teil I / Deckblatt (Antragsformular)	150
Antrag Teil I / Einordnung des Antrags	158
Antrag Teil I / A 1 Erfassung des Arzneimittels	200
Antrag Teil I / B 1 Inhalt des Antrags - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	300
Antrag Teil I / B 2 Inhalt des Antrags - Textentwürfe	350
Antrag Teil I / B3 SPC-Kopien	445
Antrag Teil I / C Sachverständigengutachten	450
Antrag Teile II bis IV	518
Dokumentation Teil II	523
Dokumentation Teil III	800
Dokumentation Teil IV	828
Anhang 1 Grundlagen (Fundstellen) <sup>2)</sup>	-
Anhang 2 EU-Zulassungen	-
Anhang 3 Standardbegriffe	-
Anhang 4 Kombinierte Gebrauchs-/Fachinformation	-
Anhang 4a Fachinformation in der Form der SPC	-
Anhang 5 Validierung	900
Anhang 6 Referenzsubstanzen	911
Anhang 7 AMRadV-Antrag	926
Anhang 8 Nachlieferung	980
Anhang 9 Elektronische Datenträger	-

<sup>1)</sup> Zur Erleichterung des Auffindens sind die einzelnen Erläuterungen am Seitenrand mit Nummern versehen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zitiert mit diesen Randnummern (Rdn.) die zugehörigen Erläuterungen, soweit sich der Schriftverkehr dadurch vereinfachen läßt.

<sup>2)</sup> Eine Zahl in [ ] verweist auf eine Quellenangabe im Anhang 1 .

## Vorbemerkungen

- 100 Diese Erläuterungen sollen bei der Antragstellung nach den §§ 21 ff. Arzneimittelgesetz (AMG) [11] für alle zulassungspflichtigen Arzneimittel helfen, deren Zulassung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zu beantragen ist.
- 101 Unsicherheiten, ob ein Produkt anderen Kategorien als den Arzneimitteln zuzuordnen ist, z. B. den Medizinprodukten, Kosmetika oder Lebensmitteln, und es unter die diesbezüglichen Gesetze [10], [5] fällt, und ob es als Arzneimittel zulassungspflichtig ist oder nicht, sind mit der zuständigen Behörde des Bundeslandes zu klären, in dem der Unternehmer seinen Sitz hat. Bei Unternehmen in der EG außerhalb Deutschlands siehe [56].
- 102 Zur Registrierung eines nach § 38 AMG nicht zulassungspflichtigen homöopathischen Arzneimittels ist ein diesbezüglicher Antrag zu stellen. Die folgenden Ausführungen gehen darauf nicht ein.
- 103 Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene werden vom Paul-Ehrlich-Institut in 63207 Langen zugelassen. Tierarzneimittel vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin in 14191 Berlin. Für diese Arzneimittel ist die Zulassung dort zu beantragen. Auf derartige Arzneimittel gehen diese Erläuterungen nicht ein.
- 104 Für die im Teil A des Anhangs zur Verordnung des Rates der Europäischen Gemeinschaften vom 22. 07. 1993 [161] aufgeführten Arzneimittel ist der Antrag auf Zulassung bei der Europäischen Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln in London einzureichen. Die Agentur kann auch für die Zulassung der im Teil B obigen Anhangs genannten Arzneimittel beansprucht werden.
- 105 Die Erläuterungen gelten auch für Arzneimittel, auf die nach anderen Rechtsvorschriften die §§ 21 ff. AMG entsprechende Anwendung finden, wie z. B. für radioaktive Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel sind [22].
- 106 Arzneimittel, die bei ihrer Herstellung (z.B. zur Verminderung der Keimzahl) mit ionisierenden Strahlen behandelt werden, bedürfen eigens einer »Zulassung im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen«. Diese ist bei uns nach dem im Anhang 7 beschriebenen Verfahren zu beantragen, wenn nicht eine andere Zuständigkeit (siehe Rdn. 103) besteht.
- 107 Jedes Arzneimittel bedarf einer eigenen Zulassung. Für unterschiedliche Arzneimittel sind daher gesonderte Anträge zu stellen, auch wenn sich die Unterschiede z. B. auf die Bezeichnung der Arzneimittel, die Darreichungsform (z. B. abgeteilt - nicht abgeteilt), die Dosierungsstärke bei abgeteilten Arzneiformen, auf einzelne arzneilich wirksame oder sonstige Bestandteile beschränken. Ein solcher Unterschied kann sich auch aus der Inanspruchnahme lediglich von verschreibungsfreien Indikationen eines aufgrund anderer Indikationen verschreibungspflichtigen Arzneimittels ergeben. Auch eine Kombination (Kombinationspackung) mehrerer Arzneimittel bedarf als solche in aller Regel einer eigenen Zulassung - auch wenn die Kombinationspartner bereits einzeln zugelassen sind oder denselben Wirkstoff enthalten. Für ein Arzneimittel, für das es eine Standardzulassung nach § 36 AMG gibt, kann in der Regel (siehe § 25 Abs.2 Nr.8 AMG) keine eigene Zulassung beantragt werden.
- 108 Der Formularsatz für den Antrag ist bei der BUNDESANZEIGER-Verlagsges.mbH, Postfach 10 05 34, in 50445 Köln erhältlich. Reichen Sie den Antrag in der unter Rdn.117 angegebenen Anzahl von Ausfertigungen unter der ebenfalls dort angegebenen Anschrift ein, und nehmen Sie eine weitere Ausfertigung zu Ihren Akten.
- 109 Der Antragsformularsatz besteht aus 17 Seiten. Er gliedert den Antrag in 4 Abschnitte (»Teil I« bis »Teil IV«) und gibt die Anordnung aller mit dem Antrag vorzulegenden Unterlagen vor. Diese gliedern sich wie der Antrag in die Teile I bis IV. Nehmen Sie den Antrag, d. h. den ausgefüllten und unterschriebenen Formularsatz, bitte an den Anfang von Teil I, und legen Sie die Anlagen (Unterlagen, Dokumentation) zu »Teil II«, »Teil III« und »Teil IV« jeweils gesondert vor. Der Antrag besteht somit aus folgenden 4 Vorlagen: »Teil I« (der Antrag und die zu Teil I des Antragsformularsatzes gehörenden Anlagen), »Teil II« (die chemische und pharmazeutische Doku-

mentation), »Teil III« (die toxikologische und pharmakologische Dokumentation) und »Teil IV« (die klinische Dokumentation).

- 110 Soweit mit den Unterlagen Daten auf besonderen Formblättern vorzulegen sind (z. B. bei den Sachverständigengutachten in Teil I), können die Formblätter ebenfalls bei der Bundesanzeiger Verlagsges.mBH bezogen werden.
- 111 Der Antragsformularsatz und diese Erläuterungen berücksichtigen die Empfehlungen des Ausschusses für Arzneispezialitäten im Rahmen der Europäischen Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln, die eine weitgehende Vereinheitlichung der Antragstellung im EG-Bereich zum Ziel haben; sie können somit auch als Grundlage für Anträge nach dem EG-Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (»dezentrales Verfahren«, bisher »Mehrstaatenverfahren«) dienen. Im Hinblick auf die Weiterentwicklung dieser Empfehlungen sollte in den Fällen, in denen vom EG-Verfahren Gebrauch gemacht wird, zusätzlich die neueste Fassung der »Mitteilung an die Antragsteller« [251], [225] zu Rate gezogen werden.
- 112 Für die Bearbeitung des Antrags werden Kosten (Gebühren und Auslagen) erhoben (siehe Kostenverordnung [36]).
- 113 Die Seiten (Blätter) des Formularsatzes sind oben rechts durchnummeriert. Wenn Sie auf einer Seite mit dem Platz nicht auskommen, legen Sie bitte ein zusätzliches Blatt ein und numerieren es entsprechend der Einordnung z.B. mit 1a usw.
- 114 Die Bearbeitungsnummer wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eingetragen. Bei Nachlieferungen (siehe Anhang 8) tragen bitte Sie die Bearbeitungsnummer ein. Fügen Sie in diesem Fall das Wort »Nachlieferung« und das Datum der Nachlieferung hinzu.
- 115 Inwieweit bei der Antragstellung elektronische Datenträger Verwendung finden können, entnehmen Sie bitte Anhang 9.
- 116 Der Antrag und die Dokumentation sind in mehrfacher Ausfertigung einzureichen, und zwar für
- 117 1.) »Nationale Anträge« (nicht nach dem dezentralen Verfahren der EG gestellte Anträge), soweit es sich im Sinne des § 49 AMG um Arzneimittel mit Stoffen von in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder deren Zubereitungen handelt oder um neue Zubereitungen oder neue Kombinationen:
- |                    |  |       |
|--------------------|--|-------|
| Teil I A/B:        | - Antrag mit den Anlagen zu Teil I A/B | 7fach |
| Teil I C           | - Sachverständigengutachten            | 3fach |
| Teil II - Qualität |  | 3fach |
| Teil III           | - Pharmakologie/Toxikologie            | 2fach |
| Teil IV            | - Klinik                               | 2fach |
- 118 2.) »Nationale Anträge« (nicht nach dem dezentralen Verfahren der EU gestellte Anträge) zu Arzneimitteln, die nicht unter § 49 Abs. AMG fallen:
- |                    |                                      |       |
|--------------------|--------------------------------------|-------|
| Teil I A/B         | - Antrag mit den Anlagen zu Teil A/B | 3fach |
| Teil I C           | - Sachverständigengutachten          | 2fach |
| Teil II - Qualität |                                      | 2fach |
- soweit erforderlich:
- |          |                             |       |
|----------|-----------------------------|-------|
| Teil III | - Pharmakologie/Toxikologie | 2fach |
| Teil IV  | - Klinik                    | 2fach |
|          | - Bioverfügbarkeit          | 2fach |
- 119 3.) nach dem EU-Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (dezentrales Verfahren) beantragte Arzneimittel (unabhängig von § 49 Abs.1 AMG) in der folgenden Anzahl an Exemplaren (anders als in »Mitteilungen an die Antragsteller« [251] S.14 und [225] beschrieben):

Teil I A/B	- Antrag einschließlich Sachverständigengutachten (Teil I C)	7fach
Teil II - Qualität	bei biotechn. Präp.	3fach 6fach
Teil III	- Pharmakologie/Toxikologie	2fach
Teil IV	- Klinik	2fach

120 Bei gleichzeitiger Beantragung einer Zulassung im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen kommt die im Anhang 7 zu diesen Erläuterungen (siehe dort) geforderte zusätzliche Ausfertigung hinzu.

121 Alle o.g. Unterlagen sind an nachstehende Anschrift zu senden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Fachregistratur  
Genthiner Straße 38  
10785 Berlin

122 **Sprachen:** Der Antrag ist grundsätzlich in deutscher Sprache zu stellen (§22 Abs.1 AMG). Anträge, die nicht in deutscher Sprache gestellt sind, können zurückgewiesen werden. Die Dokumentation zu den Teilen II, III und IV wird jedoch auch in englischer Sprache akzeptiert. Zu den Sachverständigengutachten siehe Rdn. 460.

123 Sonstigen Schriftstücken, die in einer anderen Fremdsprache als Englisch abgefaßt sind, legen Sie bitte eine vom Übersetzer unterzeichnete Übersetzung ins Deutsche oder ins Englische bei.

124 Von den ins Deutsche übersetzten Schriftstücken, auch Sachverständigengutachten, sollte möglichst auch der Originaltext vorgelegt werden.

125 Da auch die Gerichtssprache lt. § 184 Gerichtsverfassungsgesetz Deutsch ist, wird auf Kosten des Antragstellers bzw. des Inhabers der Zulassung eine Übersetzung der nicht in deutscher Sprache vorliegenden Unterlagen und Dokumentationen erforderlich, falls es zu einer gerichtlichen Auseinandersetzung kommt.

126 Nachweisen und Genehmigungen zu Teil I, A.7.1.1 und A.7.1.2, die nicht in deutscher, englischer oder französischer Sprache verfaßt sind, ist eine beglaubigte oder von einem öffentlich bestellten oder beeidigten Dolmetscher oder Übersetzer angefertigte Übersetzung beizufügen.

Es folgen Anmerkungen zu den einzelnen  
Rubriken des Antragsformulars

### Teil I

150 Der »Teil I« besteht aus dem Antrag und den Anlagen dazu, soweit sie nicht zu den Teilen II bis IV des Antrags gehören. Fügen Sie dem Antrag (= ausgefüllte Formularseiten I bis 17) alle Anlagen bei, auf die im Teil I des Antragsformulars verwiesen wird, in der Reihenfolge, in der sie dort genannt werden, und numerieren Sie die Seiten im Anschluß an den Antrag (also mit Seite 18 beginnend) durchgehend weiter.

### Deckblatt

151 Der Formularsatz ist für den Antrag auf Zulassung eines Humanarzneimittels vorgesehen, soweit das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zuständig ist (siehe Rdn. 100 bis Rdn. 105).

152 Lassen Sie den Kasten am Kopf der ersten Seite bitte ganz frei. Auf den übrigen Seiten tragen Sie dort bitte links die Bezeichnung des Arzneimittels ein. Das rechte Feld bleibt auch dort frei.

- 153 Zu a) Die Gebühren und Kosten ergeben sich aus der Kostenverordnung [36].
- 154 Zu b) Der Antrag muß bei der Antragstellung vollständig sein, d. h. er muß alle für das beantragte Arzneimittel relevanten Daten und Unterlagen enthalten. Offensichtlich lückenhafte Anträge führen bereits vor einer inhaltlichen Bearbeitung zur Versagung der Zulassung nach § 25 Abs.2 Nr. 1 AMG.
- 155 In den Unterlagen müssen alle erforderlichen Angaben, ob günstig oder ungünstig für den Antragsteller, vollständig und richtig gemacht werden. Erkenntnisse oder Verdachtsmomente, die die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses negativ beeinflussen können, dürfen nicht verschwiegen, nicht unvollständig und nicht verschleiert angegeben werden. Das gilt sowohl für aus eigenen Forschungsarbeiten des Antragstellers stammendes Wissen als auch für ihm bekannt werdende neuere wissenschaftliche Erkenntnisse und Verdachtsmomente Dritter, ebenfalls für die Beurteilung von Unterlagen durch eine Behörde. Die Sachverständigen tragen in dieser Hinsicht bei der Abfassung der Unterlagen eine besondere Verantwortung.
- 156 Zu c) Nach Maßgabe des §21 Abs.3 AMG ist der Antrag vom pharmazeutischen Unternehmer zu stellen, d. h. von demjenigen, der das Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringen will, sobald es zugelassen ist. Er kann einen Dritten mit der Durchführung des Zulassungsverfahrens betrauen. Dieser muß seine Vollmacht mit dem Antrag vorlegen (siehe A.3, Rdn.223).
- 157 Fügen Sie den (die) Namen des (der) Unterzeichnenden in Maschinenschrift hinzu.

### **Einordnung des Antrags**

- 158 Das sorgfältige Ankreuzen der auf den Seiten 2 und 3 des Antragsformulars aufgelisteten Unterscheidungspunkte für die Einordnung des Antrags ist eine Voraussetzung für dessen zügige Bearbeitung. Falls beim Antrag weitere Besonderheiten zu beachten sind, nehmen Sie diese bitte in das Anschreiben auf, mit dem Sie den Antrag vorlegen. Dort können Sie auch eine Einstufung in »Gruppe I« im Sinne der Bekanntmachung vom 25. 01. 1988 [88] vorschlagen, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht. Zu den einzelnen Punkten auf den Seiten 2 und 3 wird der Reihe nach angemerkt:

#### **Antragstyp**

- 159 Hier wird nach Gesichtspunkten der Antragstellung unterschieden. Unterscheidungen im Hinblick auf den Umfang der vorzulegenden Dokumentation und nach Arzneimittelkategorien erfolgen gesondert. Diese Gliederung folgt-von einigen Ergänzungen abgesehen - im wesentlichen den vom Ausschuß für Arzneispezialitäten bei der EU bekanntgemachten Mitteilungen an die Antragsteller (Entwurf »Notice to Applicants« [225]). Die EU-Regelungen gelten inzwischen weitgehend auch für den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) [4].
- 160 • Beim ersten Punkt (1.1) handelt es sich um die bisher übliche »nationale« Zulassung für den Geltungsbereich des AMG - im Unterschied zur Zulassung nach dem EU-Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (auch »dezentrales Verfahren« genannt, siehe Anhang 2). Diese kann jedoch auch den ersten Schritt zu Anträgen nach dem dezentralen Verfahren in anderen EU-Staaten darstellen.
- Kreuzen Sie bitte den 1. Unterpunkt (1.1.1) an, wenn Sie den Antrag von vornherein in der Absicht stellen, aufgrund der deutschen Zulassung die Zulassung in anderen EG-Staaten zu erlangen. In diesem Fall kann das anschließende EU-Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in den anderen EU-Staaten während des nationalen Zulassungsverfahrens bereits vorbereitet und eingeleitet werden.
- Wenn Sie den 2. Unterpunkt (1.1.2) ankreuzen, bringen Sie zum Ausdruck, daß Sie nicht beabsichtigen, sogleich im Anschluß an die nationale Zulassung einen Antrag nach dem Verfahren der

gegenseitigen Anerkennung zu stellen. Unsererseits wird dann kein Bewertungsbericht erstellt; dadurch entsteht ein Zeitgewinn bei der Bearbeitung des Antrags.

- 161 • Den dritten Unterpunkt (1.1.3) kreuzen Sie an, wenn Sie noch nicht wissen, ob Sie aufgrund der Zulassung des Arzneimittels in Deutschland auch seine Zulassung in anderen EU-Ländern beantragen werden.

• Der zweite Punkt (1.2) betrifft Parallelimporte. Das zu importierende Arzneimittel muß in dem EWR-Staat, aus dem es exportiert werden soll, nach den Vorgaben der Richtlinie 65/65/EWG zugelassen sein und einem in Deutschland nach dem AMG von 1976 zugelassenen Arzneimittel gleichen. Ein eventueller Unterschied darf therapeutisch nicht relevant sein (siehe dazu das Urteil des Europäischen Gerichtshofs EuGH vom 20. Mai 1976, RS 104/75). Führen Sie die Staaten, aus denen Sie importieren wollen, hier bitte einzeln auf.

- 162 • Den dritten Punkt (1.3) markieren Sie, wenn Sie einen Antrag nach dem EU-Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (dezentrales Verfahren) nach Kapitel III Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG [165] in der Fassung des Artikels 3 der Richtlinie 93/39/EWG [182] stellen, d.h. wenn Sie für Ihr Arzneimittel bereits in einem anderen EU-Staat eine Zulassung nach Maßgabe der EG-Richtlinie 65/65/EWG besitzen, können Sie auf dieser Grundlage seine Zulassung auch in Deutschland beantragen (siehe auch die Ausführungen im Anhang 2). Die Bezugzulassung ist vorzulegen (beglaubigte Kopie in Teil I) und unter A.5 zu berücksichtigen.

- 163 Außerdem muß der Antragsteller rechtzeitig vorher bei der Behörde, die die Bezugzulassung erteilt (hat), einen Beurteilungsbericht (Bewertungsbericht) beantragen. In Anbetracht der zur Erstellung des Bewertungsberichts erforderlichen Zeit empfiehlt es sich, diesen Antrag frühzeitig zu stellen, möglichst schon gleichzeitig mit dem (ersten) Zulassungsantrag. Erst wenn der erstzulassende Staat den am EU-Verfahren beteiligten Staaten den Bewertungsbericht übermittelt hat, beginnt für diese die Bearbeitungsfrist.

- 164 Mit dem Antrag muß der Antragsteller auch den Ausschuß für Arzneispezialitäten bei der »Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln« in London über die Inanspruchnahme des dezentralen Verfahrens unterrichten, dort eine Kopie der Bezugzulassung vorlegen und die beteiligten EU-Staaten nennen (Einzelheiten siehe in Kapitel 11, 3.4 des Entwurfs der »Notice to Applicants« [225]).

In Anbetracht der Aufwendigkeit des Schiedsverfahrens im Falle unterschiedlicher Bewertung der Unterlagen durch die einzelnen Zulassungsbehörden wird dringend empfohlen, den Zulassungsantrag in allen EU-Staaten, in denen eine Zulassung angestrebt wird, gleichzeitig zu stellen.

- 165 Die vorgelegten Unterlagen müssen grundsätzlich mit denen identisch sein, aufgrund derer die Bezugzulassung erteilt wurde. Dies ist vom Antragsteller zuzusichern. Eventuelle geringfügige Abweichungen sind kenntlich zu machen und zu begründen. Auch die Identität der einzelnen Ausfertigungen der Dossiers ist vom Antragsteller ausdrücklich zu bestätigen.

Anträge nach §25 Abs.5a und 5c AMG für Arzneimittel aus Staaten des Europäischen Wirtschaftsraums sind hier einzuordnen. Artikel 9 der Richtlinie 75/319/EWG [165] und die Bekanntmachung [98] vom 22. Januar 1992 sind zu beachten.

- 166 Wenn nach § 25 Abs. 5 c AMG ein Bewertungsbericht aus einem nicht dem EWR angehörenden Unterzeichnerstaat der Vereinbarung über die gegenseitige Anerkennung von Bewertungsberichten (PER-Scheme [85]) vorgelegt wird, gehört der Antrag nicht hierher sondern unter den ersten Punkt (1.1).

- 167 Wenn der dritte Punkt (1.3) angekreuzt wird, sind unter ihm Daten der Zulassung einzutragen, die Grundlage des Verfahrens ist. Außerdem sind die Staaten aufzuführen, in denen Anträge auf Zulassung des Arzneimittels unabhängig vom dezentralen Verfahren der EU anhängig sind. Wenn nicht alle diese Anträge mit dem vorliegenden identisch sind, geben Sie das bitte durch Ankreuzen an. Welche Anträge worin abweichen, legen Sie bitte auf einer gesonderten Anlage im einzelnen dar.

- 168 • Den vierten Punkt (1.4) kreuzen Sie bitte zusätzlich an, wenn der oder ein ähnlicher Antrag bereits früher einmal beim Bundesgesundheitsamt oder beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gestellt und zurückgenommen oder versagt worden ist (Wiederholungsantrag). Geben Sie die frühere Bearbeitungsnummer an und informieren Sie uns in einer Anlage bitte über den früheren Antrag und über die Gründe der erneuten Antragstellung.
- 169 • Der fünfte Punkt (1.5) ist zusätzlich anzukreuzen, wenn das Arzneimittel bei seiner Herstellung - dazu zählt auch die Gewinnung/Herstellung der Ausgangsstoffe - mit ionisierenden Strahlen behandelt wird. Dann bedarf es nach § 1 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMRadV [22] im Hinblick darauf einer besonderen Zulassung. Der hierzu erforderliche gesonderte Antrag ist entsprechend dem Anhang 7 zu diesen Erläuterungen zu formulieren und dem Zulassungsantrag nach § 21 ff AMG beizufügen. Bei Strahlenbehandlung von Packmaterial allein wird kein besonderer Antrag nach AMRadV verlangt: die Dokumentation der Qualitätsprüfung muß jedoch auch hier auf die Bestrahlung in ihren Einzelheiten eingehen.

### **Umfang der Dokumentation**

- 170 • Der erste Punkt (2.1 ) ist anzukreuzen, wenn dem Antrag die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen und die der klinischen Prüfung des beantragten Arzneimittels nach § 22 Abs. 2 Nrn. 2 und 3 AMG sowie die Sachverständigengutachten nach § 24 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 AMG beiliegen, d.h. daß kein abgekürzter Antrag nach den folgenden beiden Punkten vorliegt. Die Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität sind hier nicht angesprochen, weil die nächsten beiden Punkte für sie keine Möglichkeit der Abkürzung eröffnen.

Die EG-Richtlinie 65/65/EWG nennt unter Art. 4 Nr. 8. a) Vor Ausstellungen. unter denen von einer Vorlage der Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen sowie der ärztlichen oder klinischen Versuche abgesehen werden kann, was zu einer Abkürzung des Antrags führt. Das AMG bietet eine solche Erleichterung im § 22 Abs. 3 und im § 24a.

- 171 • Zum zweiten Punkt (2.2): Bei Arzneimitteln, die nicht (mehr) unter § 49 AMG fallen, ist eine Abkürzung des Antrags durch Bezugnahme auf »anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial nach § 22 Abs.3 AMG möglich (»bibliographical application« im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG Art.4, 8,a)ii). Das andere wissenschaftliche Erkenntnismaterial ist mit dem Antrag vorzulegen, soweit es sich nicht um Veröffentlichungen des Bundesinstituts handelt. Die Unterlagen müssen die Unbedenklichkeit des Arzneimittels und seine Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten ausreichend belegen. Eine derartige Bezugnahme entbindet den Antragsteller nicht von der Vorlage der Sachverständigengutachten nach § 24 AMG, die das beantragte Arzneimittel nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis bewerten. Aus dem Gutachten muß hervorgehen daß das wissenschaftliche Erkenntnismaterial in sinngemäßer Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinie erarbeitet wurde (§ 24 Abs.2 AMG).
- 172 Kreuzen Sie diesen Punkt bitte auch an, wenn Sie sich teilweise auf »anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial« beziehen .
- 173 • Der dritte Punkt (2.3) ist anzukreuzen, wenn die Vorlage einer vollständigen pharmakologisch-toxikologischen oder einer vollständigen klinischen Dokumentation unterbleibt, weil auf die Dokumentation zu einem bereits zugelassenen Arzneimittel Bezug genommen wird. Dies ist unter den in den folgenden beiden Unterpunkten genannten Voraussetzungen möglich. Bei Ankreuzen dieses Punktes ist daher auch einer der Unterpunkte anzukreuzen.
- 174 • Den ersten Unterpunkt (2.3.1) kreuzen Sie bitte an, wenn Sie vor Ablauf der 10jährigen Schutzfrist auf die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nrn. 2 und 3 AMG und die Sachverständigengutachten nach § 24 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 AMG eines Vorantragstellers Bezug nehmen, die bei uns für ein im wesentlichen gleiches Arzneimittel (Bezugsarzneimittel) vorgelegt worden sind.

Der Vorantragsteller muß zustimmen (die Zustimmungserklärung in den Teil I nehmen). Die schriftliche Zustimmung des Vorantragstellers (Inhaber der Zulassung des Bezugsarzneimittels) ist

immer dann vorzulegen, wenn der Antragsteller nicht mit dem Vorantragsteller identisch ist, also auch bei »verwandten« Firmen.

- 175 Eine derartige Bezugnahme (bei Zustimmung des Vorantragstellers) entbindet den Antragsteller nicht von der Vorlage der Sachverständigengutachten nach § 24 AMG, in denen die Übereinstimmung mit dem Bezugsarzneimittel begründet und das beantragte Arzneimittel nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bewertet wird.
- 176 • Den zweiten Unterpunkt (2.3.2) kreuzen Sie bitte an, wenn Sie nach Ablauf der 10jährigen Schutzfrist auf die Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nrn. 2 und 3 AMG und die Sachverständigengutachten nach § 24 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 AMG eines Vorantragstellers Bezug nehmen, die bei uns für ein von uns zugelassenes, im wesentlichen gleiches Arzneimittel (Bezugsarzneimittel) vorgelegt worden sind. Tragen Sie hierzu die Daten des in Deutschland zugelassenen Arzneimittels ein. Die Übereinstimmung mit dem Bezugsarzneimittel muß im Sachverständigengutachten begründet werden
- 177 Vor dem Ablauf der 10jährigen Schutzfrist ist die Bezugnahme auf ein nach dem AMG zugelassenes, im wesentlichen gleiches Arzneimittel möglich, wenn die erstmalige Zulassung des Arzneimittels auf der Grundlage der Richtlinie 65/65/EWG in der EU länger als 10 Jahre zurückliegt (§ 24a Abs. 1 Satz 3 AMG). Tragen Sie in einem solchen Fall auch das Datum der ersten Zulassung des Arzneimittels in der EU ein und fügen Sie die notwendigen Belege in den Teil I ein.
- Den Ablauf der 10 Jahre können Sie z. B. durch beglaubigte Kopien von Veröffentlichungen in Amtsblättern belegen, wenn diese die Arzneimittel umfassend charakterisieren und das Erscheinungsdatum dokumentieren. Nicht deutsch- oder englischsprachigen Unterlagen bitten wir, eine Übersetzung beizufügen.
- 178 • Der vierte Punkt (2.4) ist anzukreuzen, wenn der Zulassungsinhaber an einem bereits zugelassenen Arzneimittel Änderungen beabsichtigt, die eine Neuzulassung des Arzneimittels erforderlich machen. Den hier in Frage kommenden Fall kreuzen Sie bitte unten bei 3.4 bis 3.9 an.
- 179 • Der fünfte Punkt (2.5) umfaßt die Fälle, in denen mehrere Anträge von demselben Antragsteller gleichzeitig vorgelegt werden, die sich bei gleichem wirksamen Bestandteil hinsichtlich der Bezeichnung, Stärke, Darreichungsform usw. unterscheiden (Glieder einer Reihe abgewandelter Arzneimittel).
- 180 • Den letzten Punkt (2.6) kreuzen Sie bitte an, wenn Sie sich hinsichtlich eines Qualitätsaspektes des Europäischen Drug-Master-File-Verfahrens [112] bedienen. Die dem Teil I beizufügende Erklärung des Antragstellers muß ausdrücklich für das beantragte Arzneimittel ausgestellt sein.

#### **Antrag für ein ...**

- 181 Ein Arzneimittel kann mehreren der hier aufgeführten Kategorien angehören.
- 182 • Der erste Punkt (3.1) betrifft ein Arzneimittel, solange einer seiner (arzneilich wirksamen) Bestandteile der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht nach § 49 Abs. 4 AMG unterstellt ist oder das Arzneimittel die Voraussetzungen für die Unterstellung erfüllt, ohne bisher unterstellt zu sein (§ 49 Abs. 1 AMG). Die in der medizinischen Wissenschaft (im Geltungsbereich des AMG) nicht allgemein bekannten Wirkungen können z. B. in den beanspruchten Anwendungsgebieten, in der Zubereitung des Arzneimittels (Darreichungsform) und in seiner Art der Anwendung begründet sein. Gegebenenfalls fügen Sie bitte die lfd. Nummer in der Anlage zur Rechtsverordnung nach § 49 AMG hinzu.
- 183 • Der zweite Punkt (3.2) ist anzukreuzen, wenn das Arzneimittel eine Kombination mehrerer arzneilich wirksamer Stoffe enthält, die sämtlich als Einzelbestandteile nicht unter den § 49 AMG fallen, wenn aber die Kombination als solche die Voraussetzungen des § 49 Abs. 1 und 2 AMG erfüllt. Das beim vorherigen Punkt zu den nicht allgemein bekannten Wirkungen Gesagte gilt entsprechend. Der § 22 Abs. 3a AMG ist zu beachten.

- 184 • Der dritte Punkt (3.3) muß markiert werden, wenn das Arzneimittel einen ganz neuen oder einen in Deutschland bisher nicht im Arzneimittelbereich eingesetzten Hilfsstoff enthält. Die Risikominimierung ist vom Antragsteller wie bei einem neuen arzneilich wirksamen Bestandteil nachzuweisen, d. h. die Daten zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie sind wie bei einem Stoff nach § 49 AMG vorzulegen.
- 185 • Mit dem Ankreuzen des vierten Punktes (3.4) wird kenntlich gemacht, daß bereits eine Zulassung für ein entsprechendes Arzneimittel besteht, diese aber nicht alle jetzt beantragten Anwendungsgebiete umfaßt. Nach § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG ist deshalb die neue Zulassung zu beantragen. Der Bestand der bisherigen Zulassung wird dadurch nicht berührt.
- 186 • Für den fünften Punkt (3.5) gilt das zum vierten Gesagte in Hinblick auf die arzneilich wirksamen Bestandteile nach ihrer Menge (Stärke des Arzneimittels) entsprechend. Die neue Zulassung ist nach § 29 Abs. 3 Nr. I AMG erforderlich.
- 187 • Für den sechsten Punkt (3.6) gilt das zum vierten Gesagte in Hinblick auf die arzneilich wirksamen Bestandteile ihrer Art nach (Hinzufügen, Wegnahme, Änderung eines arzneilich wirksamen Bestandteils).
- 188 • Für den siebten Punkt (3.7) gilt das zum vierten Gesagte in Hinblick auf die Darreichungsform, in der das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, entsprechend. Die entsprechende Änderung der bestehenden Zulassung ist nach § 29 Abs. 3 Nr. 2 AMG nicht möglich, wenn die neue keine der zugelassenen vergleichbare Darreichungsform ist. Zum Begriff der vergleichbaren Darreichungsform siehe die 6. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts [93] unter A,5.
- 189 • Für den achten Punkt (3.8) gilt das zum vierten Gesagte in Hinblick auf die Art der Anwendung des Arzneimittels.
- 190 • Der neunte Punkt (3.9) betrifft Fälle einer geänderten Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik des Arzneimittels.
- 191 • Zum zehnten Punkt (3.10): Pflanzliche Arzneimittel sind solche, die in ihren arzneilich wirksamen Bestandteilen ausschließlich aus pflanzlichen Zubereitungen, z. B. zerkleinerten Pflanzenteilen, Extrakten, Preßsäften oder Destillaten aus Pflanzen, bestehen. Isolierte Pflanzeninhaltsstoffe wie Digitoxin oder Menthol sowie homöopathische Arzneimittel zählen nicht hierzu. Arzneimittel der homöopathischen und der anthroposophischen Therapierichtung gehören zu den beiden nächsten Punkten.
- 192 • Zum elften Punkt (3.11): Homöopathische Arzneimittel sind solche, die nach einer Vorschrift des homöopathischen Teils des Arzneibuchs (HAB I) hergestellt und im Bereich der homöopathischen Therapierichtung angewendet werden. Hier sind solche homöopathischen Arzneimittel gemeint, die einer Zulassung bedürfen. z. B.. weil sie unter Angabe von Anwendungsgebieten in den Verkehr gebracht werden sollen oder weil sie nicht zur Einnahme und nicht zur äußeren Anwendung bestimmt sind (§ 39 Abs. 2 Nr. 5a AMG) oder weil sie der Verschreibungspflicht unterliegen (§ 39 Abs. 2 Nr. 6 AMG). Anderenfalls kann eine Registrierung des homöopathischen Arzneimittels (auf einem besonderen Formular) nach § 38 AMG beantragt werden.
- 193 • Der zwölfte Punkt (3.12) ist nur bei Arzneimitteln, die sich speziell auf die medizinischen Erfahrungen der anthroposophischen Therapierichtung gründen, anzukreuzen.
- 194 • Der dreizehnte Punkt (3.13) betrifft alle Radiopharmazeutika, d. h. Arzneimittel (zur Diagnose oder Therapie), die entweder selbst eine Verbindung mit einem Radionuklid enthalten (auch Generatoren) oder die dazu bestimmt sind, vor ihrer Anwendung mit einem solchen markiert zu werden (Kit-Präparate) .

#### **A. Erfassung des Arzneimittels**

### **A.1.0 Bezeichnung des Arzneimittels**

- 200 Es ist ausschließlich die Bezeichnung anzugeben, unter der das Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden soll. Diese ist auf dem gesamten Antragsformular und in den Anlagen zu Teil I stets vollständig sowie buchstaben- und zeichengleich zu verwenden. Tragen Sie diese Bezeichnung bitte auch auf den Seiten 2 bis 17 oben links in den Kasten ein.
- 201 Das Arzneimittel muß eindeutig benannt werden; d. h. es muß sich von anderen, nicht identischen Arzneimitteln (nach Maßgabe des § 25 Abs.3 AMG) in der Bezeichnung ausreichend unterscheiden. Die Bezeichnung trägt als Identifikations- und Unterscheidungsmerkmal wesentlich zur Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln bei. Je größer das Anwendungsrisiko eines Arzneimittels bei der Gefahr der Verwechslung mit einem anderen Arzneimittel ist, desto deutlicher sollten die Unterschiede in der Bezeichnung sein.
- 202 Es ist verboten, Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, die mit einer irreführenden Bezeichnung versehen sind (§8 Abs.1 AMG). Die Bezeichnung darf keine unzutreffenden Vorstellungen über Qualität, therapeutische Wirksamkeit, Unbedenklichkeit oder sonstige Merkmale des betreffenden Präparates, wie z.B. Zusammensetzung oder Anwendungsart, auslösen. Sie sollte auch nicht durch sprachlichen Anklang an Worte mit Begriffsinhalten, die für das konkrete Arzneimittel unzutreffend sind, falsche Assoziationen begünstigen.
- 203 Siehe dazu auch die Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes und des Paul-Ehrlich-Instituts über Hinweise und Empfehlungen zur Vermeidung von irreführenden Arzneimittelbezeichnungen vom 9./22. August 1991 [96].
- 204 Nach der EG-Richtlinie 65/65/EWG (Art.4 Nr.2) [163] kann die Bezeichnung entweder eine Phantasiebezeichnung oder eine gebräuchliche oder wissenschaftliche Bezeichnung IN Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers sein.
- 205 Die Bezeichnung kann auch Angaben nach §10 Abs.1 Nr.2 AMG einschließen (vgl. EG-Richtlinie 92/27/EWG Art.2 Nr.1 a [180] und Rdn.353).

### **A.1.1 Arzneilich wirksame Bestandteile**

- 206 Meist handelt es sich' um nur einen einzigen arzneilich wirksamen Bestandteil. (Bei mehreren ist die Begründung nach § 22 Abs.3 a AMG erforderlich). Geben Sie hier bitte die Bezeichnung nach der Bezeichnungsverordnung an. Falls der Bestandteil nicht in der Bezeichnungsverordnung aufgeführt ist, beachten Sie bei der Wahl der Bezeichnung bitte die Rdn.240, die Rdn.241 bis 247 sowie 249 und 250. Bei Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen Homöopathie und Anthroposophie siehe Rdn.251.
- 207 Wenn ein Bestandteil, dessen Bezeichnung nicht durch die Bezeichnungsverordnung festgelegt ist, nach der IUPAC-Nomenklatur nicht ausreichend genau benannt werden kann, geben Sie bitte als Anlage zu Teil I A.1 .1 eine exakte Definition als Grundlage für eine rationale Bezeichnung, erforderlichenfalls unter Rückgriff auf die Herstellung bzw. Gewinnung des Bestandteils und die Rohstoffe dazu.

### **A.1.2 ATC-Klassifizierung**

- 208 Geben Sie die Code-Nr. nach dem »Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index« des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [147] in der aktuellen Fassung an. Näheres zu diesem Index können Sie den »Guidelines for ATC-Classification« entnehmen [148].

### **A.2.0 Darreichungsform und Stärke**

- 209 Darreichungsform ist hier die Form des Arzneimittels, in der es in den Verkehr gebracht werden soll (Arzneiform); das ist nicht immer die Form, in der es angewendet wird (z. B. Brausetabletten). Die Darreichungsform muß eindeutig angegeben werden. So sind Tabletten, Filmtabletten und überzogene Tabletten (Dragees) zu unterscheiden. Angaben wie z. B. »Injektion« oder »Pinse- lung« kennzeichnen nicht die Darreichungsform, sondern die Art der Anwendung. In diesen Fäl- len wird es sich um Lösungen handeln, die zur Injektion oder zur Pinselung bestimmt sind. Eben- falls nicht die Darreichungsform, sondern das Behältnis kennzeichnen Begriffe wie Schachtel, Ampulle und Beutel.
- 210 Die Darreichungsform soll der im Anhang 3 zitierten Aufstellung von Standardbegriffen entnom- men werden. Synonyme sind zu vermeiden. Nur wenn die Arzneiform durch keine der dort aufge- listeten Begriffe wiedergegeben werden kann, ist eine andere pharmazeutisch übliche, spezifische Bezeichnung (z. B. nach dem Arzneibuch) zu verwenden. Entsprechendes gilt für neue Arznei- formen und für spezielle Formen homöopathischer und anthroposophischer Arzneimittel. In die- sen Fällen empfiehlt es sich, die Bezeichnung der Darreichungsform mit dem Bundesinstitut vorab zu klären. Siehe auch Rdn.303.
- 211 Beachten Sie auch, daß für die Unterscheidung von Darreichungsformen nach §25 Abs.3 und §29 Abs.3 Nr.2 AMG weitere Merkmale eine Rolle spielen können, so daß über die im Anhang 3 zi- tierte Liste hinaus zwischen weiteren Darreichungsformen zu unterscheiden ist (z. B. Unterschei- dung von abgeteilter und nicht abgeteilter Darreichungsform bei »Pulver« u. a.).
- 212 Als Stärke (Dosierungsstärke) wird die Menge des arzneilich wirksamen Bestandteils je abgeteilte Arzneiform, bei nicht abgeteilten Arzneiformen je Bezugsmenge angegeben. Bei abgeteilten Lö- sungen zur parenteralen Anwendung ist zusätzlich die Menge des arzneilich wirksamen Bestand- teils je Milliliter Lösung anzugeben. Siehe dazu auch Rdn.258. Für jede Stärke ist ein eigener An- trag erforderlich.

#### **A.2.1 Art der Anwendung (Kurzangabe)**

- 213 Die Angabe soll zur Charakterisierung des Arzneimittels beitragen und muß daher ausreichend genau sein, z. B. bei einer Trockensubstanz »zur intravenösen Injektion nach Auflösen«. Allge- meine Angaben wie »innerlich«, »äußerlich« oder »zur parenteralen Applikation« reichen nicht aus. Eine Liste von Arten der Anwendung finden Sie im Anhang 3 zitiert. Ausführlichere Anga- ben zur Art der Anwendung sind unter B.1.4.2 vorzulegen; siehe Rdn.311 und Rdn.312.

#### **A.2.2 Behältnis**

- 214 Vgl. Teil I B.1.6.5. Hier genügt die Bezeichnung des Behältnisses und des Verschlusses (z.B.: »5- ml-Durchstechfläschchen aus farblosem Glas mit Verschuß aus Butylgummi«). Wenn der Pa- ckung ein Applikationshilfsmittel beigelegt werden soll (Medizinprodukt), benennen Sie dieses hier ebenfalls (siehe Anhang 3).

##### **A.2.2.1 Packungsgrößen**

- 215 Der Antrag kann sich auf mehrere Packungsgrößen des Arzneimittels erstrecken. Führen Sie hier die Packungsgrößen auf, wie Sie sie in der Zusammenfassung der Merkmale unter B.1.6.5 ange- ben, einschließlich der »Sonderpackungen« (z. B. unverkäufliches Muster) (siehe Rdn.338 bis Rdn.343; dort findet sich auch eine Definition des Begriffes Packungsgröße, auch die Abgrenzung gegen den Begriff der Stärke).

##### **A.2.2.2 Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis**

- 216 Übernehmen Sie die Angabe von Teil I B.1.6.3 (Rdn.334)

##### **A.2.2.3 Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch**

- 217 Übernehmen Sie die Angabe von Teil I B.1.6.3 (Rdn.335)

#### **A.2.2.4 Dauer der Haltbarkeit nach Zubereitung**

- 218 Übernehmen Sie die Angabe von Teil I B.1.6.3 (Rdn.336)

#### **A.2.2.5 Lagerung/Aufbewahrung**

- 219 Übernehmen Sie die Angabe von Teil I B.1.6.4 (Rdn.337), zutreffendenfalls auch die Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder nach Zubereitung.

#### **A.2.3 Abgabebedingungen**

- 220 Verschreibungspflichtig kann das Arzneimittel nach §48 oder nach § 49 AMG sein [29],[14].

Wenn die Position »nicht apothekenpflichtig« [26] nicht angekreuzt ist, bedeutet das für uns, daß Sie das Arzneimittel für apothekenpflichtig halten. Beachten Sie auch, daß nach [26], § 7 bestimmte Arzneimittel von der Freiverkäuflichkeit ausgenommen sind, wie z. B. Heilwässer von einem bestimmten Arsen-, Radium- oder Radongehalt an. Darüber hinaus kann die Abgabe an besondere Bedingungen z. B. des Betäubungsmittelrechtes [37] oder der Strahlenschutzverordnung [27] geknüpft sein. Auch ist eine Einschränkung des Kreises der Empfänger auf bestimmte Fachinstitutionen (oder Fachärzte) mit besonderer Fachkenntnis und therapeutischer Erfahrung möglich. Eine Abgabe unter besonderen Bedingungen liegt auch vor, wenn für apothekenpflichtige Arzneimittel ein Vertriebsweg nach § 47 AMG vorgesehen wird. Wenn für Ihr Arzneimittel besondere Abgabebedingungen in Frage kommen, beschreiben Sie diese kurz an der dafür vorgesehenen Stelle.

#### **A.3.1 Antragsteller**

- 221 Antragsteller kann nur der pharmazeutische Unternehmer (§ 21 Abs.3 AMG) sein, d. h. der für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Verantwortliche. Geben Sie bitte die vollständige, zustellfähige Anschrift an, nicht lediglich ein Postfach, und fügen Sie das Bundesland hinzu bzw. den EWR-Staat, wenn es sich nicht um die Bundesrepublik Deutschland handelt. Der Firmenname muß genau angegeben werden. Telefon- und FAX-Nr. fügen Sie bitte nach Möglichkeit hinzu.

#### **A.3.2 Kontaktperson**

- 222 Zweckmäßigerweise benennt der Antragsteller der Zulassungsbehörde einen Ansprechpartner (Kontaktperson) aus seinem Bereich, z. B. den zuständigen Mitarbeiter in der Zulassungsabteilung oder auch den Informationsbeauftragten (§ 74a AMG - ab 17. August 1996) oder den Stufenplanbeauftragten (§ 63 a AMG).
- 223 Der Antragsteller kann auch jemanden außerhalb seines Bereichs (einen Dritten) mit der Antragstellung beauftragen (Rdn.156). Die Vollmacht eines solchen externen Bevollmächtigten muß als Anlage in den Teil I eingefügt werden.

#### **A.3.3 Kontaktadresse nach Zulassung**

- 224 Falls die weitere Betreuung des Vorgangs nach der Zulassung in anderen Händen liegen soll, ist hier die Adresse anzugeben. Auch in diesem Fall ist, wenn es sich um einen Dritten handelt, die Vorlage einer Vollmacht erforderlich.

#### **A.3.4 Hersteller des Fertigarzneimittels**

- 225 Hier sind alle Unternehmen anzugeben, die an der Herstellung beteiligt sind, außer dem (den) unter A.3.5 genannten. Es kann sich z. B. um den Hersteller der Arzneiform oder besonders qualitätsrelevanter Vorstufen handeln. Die Art der Beteiligung am Herstellungsvorgang ist zu beschreiben. Bei in den EWR importierten Fertigarzneimitteln ist der Importeur unter A.3.5 anzugeben; der (die) ausländische(n) Hersteller ist (sind) hier anzugeben.

#### **A.3.5 Hersteller/Importeur, für die Endfreigabe im EWR verantwortlich**

- 226 Derjenige ist hier gemeint, der (in der Regel nach einer Beteiligung am Herstellungsvorgang) das Fertigarzneimittel chargenweise zum Inverkehrbringen freigibt. Soweit er Hersteller im Sinne des Punktes A.3.4 ist, braucht er dort nicht nochmals aufgeführt zu werden. Als Anschrift ist der Sitz des Unternehmens, nicht der einer Betriebsstätte anzugeben. Zur Frage, wer auf der Packungsbeilage nach §11 Abs. 1 Nr. 5 AMG; als Hersteller anzugeben ist, siehe Rdn.373. Die Herstellungserlaubnis ist unter Teil I.A.7.1.1 vorzulegen (siehe Rdn.276).
- 227 Bei in den EWR importierten Arzneimitteln ist anstelle des Herstellers, der für die Endfreigabe im EWR verantwortlich ist, der Importeur anzugeben, der das Arzneimittel für das Inverkehrbringen im EWR freigibt. Seine Einfuhrerlaubnis ist unter Teil I.A.7.1.1 vorzulegen. Auf die Rdn.278 und 373 wird hingewiesen.

#### **A.3.5.1 Betrieb, in dem die Endfreigabe stattfindet**

- 228 Befindet sich die Betriebsstätte, in der die Freigabe erfolgt, nicht an der Anschrift unter A.3.5, ist auch sie mit ihrer Anschrift anzugeben.

#### **A.3.6 Hersteller des arzneilich wirksamen Bestandteils**

- 229 Alle vom Antragsteller in Betracht gezogenen Wirkstoffhersteller sind anzugeben. Wenn das Europäische Drug-Master-File-Verfahren [112] in Anspruch genommen werden soll, ist hier darauf hinzuweisen.

#### **A.3.7 Auftragsunternehmen**

- 230 Hierher gehören z. B. Vertragsunternehmen für bestimmte Untersuchungen, wie z. B. Bioäquivalenzstudien (Beschreibung des Vertragsumfangs) .
- 231 Wenn unter einer Rubrik mehrere Unternehmen anzugeben sind, die weiteren bitte unten auf der Seite oder, wenn dort der Platz nicht reicht, auf einem Zusatzblatt angeben (Rdn.113).

#### **A.4 Zusammensetzung des Arzneimittels**

- 232 Alle Bestandteile, also nicht nur die nach § 10 Abs.1 Nr.8 AMG zu deklarierenden Bestandteile, aus denen das Arzneimittel, sowie es in den Verkehr gebracht wird, zusammengesetzt ist, sind einzeln nach Art und Menge aufzuführen, so z. B. auch Farbstoffe, Duft- und Aromastoffe, Süßstoffe, Konservierungsstoffe, Trägerstoffe, Lösungsvermittler, Emulgatoren, Stabilisatoren und die Säure bzw. Lauge, die einem Arzneimittel zur Erzielung eines bestimmten pH-Wertes zugesetzt werden muß, oder das Schutzgas einer Zubereitung.
- 233 Zu den Bestandteilen gehören auch die Zuschläge (z. B. ein Haltbarkeitszuschlag), die im fertiggestellten Arzneimittel noch enthalten sind.

Bestandteile der Rezeptur des Arzneimittels, die im fertigen Arzneimittel nicht mehr vorliegen, sind hier nicht aufzuführen. Zur Gliederung dieser Angaben siehe Rdn.237.

- 234 Bei Kombinationspackungen (aus zwei oder mehr Arzneimitteln), die als solche zugelassen werden sollen, sind vorweg die Mengen der Kombinationspartner in der gesamten Packung anzugeben (z. B. 7 weiße und 14 rote Dragees), bevor zur jeweiligen Auflistung der Bestandteile der einzelnen Kombinationspartner geschritten wird.
- 235 Zu beginnen ist die Auflistung mit der Angabe der Bezugsmenge: mit der Einheit bei abgeteilten Arzneiformen (z. B.: »1 Tablette enthält: . . .«), bei nicht abgeteilten Arzneiformen mit einer runden Menge (z. B. 1 g oder 1 ml), wenn nicht eine der Dosierungseinheit oder einer Packungsgröße entsprechende Menge sinnvoller ist (z. B.: »10 ml Augentropfen, . . . 1000 ml Infusionslösung enthalten:...«). Bei Anwendung von Applikationshilfen ist die Menge je Dosierungseinheit hinzuzufügen (z. B. ein Meßbecher, ein Sprühstoß enthält . . .).
- 236 Die im Folgenden aufzuführenden Bestandteile sind in Spalte 1 fortlaufend zu numerieren.
- 237 Zu gliedern ist die Aufzählung nach arzneilich wirksamen und sonstigen Bestandteilen. z.B. durch einen Querstrich getrennt. Eine weitergehende Gliederung ist zweckmäßig, wenn sie durch die Arzneiform vorgegeben ist, z. B. bei Kapseln in Kapselfüllung und Leerkapsel. Weiterhin sind eventuelle Zuschläge zu Wirk- und Hilfsstoffen durch einen Querstrich abzutrennen und an den Schluß der Tabelle zu setzen.
- 238 Enthält das Arzneimittel sonstige Bestandteile, die bei der vorgesehenen Dosierung des Arzneimittels eine eigene Wirksamkeit entfalten, die keine Wirksamkeit im Sinne der Anwendungsgebiete, d. h. keine arzneiliche Wirksamkeit ist, sind diese in Spalte 2 als solche zu kennzeichnen, 7. B. durch die Angabe »wirksamer Bestandteil«. Diese Angabe ist im Hinblick auf § 25 Abs.3 und § 29 Abs. 2 a Nr.2 AMG relevant.
- 239 Werden zur Herstellung des Arzneimittels Stoffgemische (z.B. Entschäumer oder Drucktinten) verwendet, so sind nicht nur diese als solche in der Spalte 2 nach der Art und in der Spalte 3 nach der Menge aufzuführen, sondern unter ihnen auch ihre einzelnen Bestandteile. Zur Angabe der Bestandteile von Aromen siehe Rdn.256.
- 240 In Spalte 2 sind die Bestandteile des Arzneimittels der Art nach anzugeben. Zwischen unterschiedlichen Salzen, Hydraten, stereochemischen Formen usw. ist zu unterscheiden. Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind nach der Bezeichnungsverordnung [15] zu benennen. Hat die Weltgesundheitsorganisation eine internationale Kurzbezeichnung empfohlen, die noch nicht in die Bezeichnungsverordnung aufgenommen ist, wird diese verwendet. Alle anderen in der Bezeichnungsverordnung nicht aufgeführten Bestandteile werden nach dem Arzneibuch bezeichnet, wenn sie dort aufgeführt sind, oder in gebräuchlicher wissenschaftlicher Bezeichnung angegeben, z. B. chemisch definierte Stoffe nach den Regeln der IUPAC und Enzyme nach den Regeln der IUB. Siehe auch Rdn.241 bis Rdn.251.

Hat die Weltgesundheitsorganisation eine internationale Kurzbezeichnung (erst) vorgeschlagen, soll diese zusätzlich angegeben werden.

Wenn für einen chemisch definierten Stoff eine Kurzbezeichnung anzugeben ist, sollte an dieser Stelle die rationale Bezeichnung nach IUPAC hinzugefügt werden. Nach Möglichkeit soll dann auch die Strukturformel dargestellt werden.

- 241 Hydrate (und andere Solvate), die als Ausgangsstoffe verwendet werden, sind als solche anzugeben, auch wenn sie beim Herstellungsprozeß z. B. Kristallwasser verlieren. Gegebenenfalls sollte auf den Verlust an Kristallwasser hingewiesen werden, um die Abweichung der Gesamtmasse von der Summe der Massen der einzelnen Bestandteile zu erklären (siehe Rdn.262).
- 242 Chemisch nicht oder nur teilweise definierte Bestandteile müssen so genau bezeichnet werden, daß sie sicher von ähnlichen Stoffen unterschieden werden (siehe auch Rdn.571).

Dazu gehört z. B. die Angabe der Herkunft (bei biologischer Herkunft z. B. Spezies und Organ). Diese kann auch bei chemisch definierten Stoffen erforderlich sein, wenn ihre Herkunft mit be-

- stimmten Risiken verbunden ist (z. B. bei vom Rind oder Schaf gewonnenen Stoffen im Hinblick auf BSE).
- 243 Im Falle der Heilwässer wird bei der Aufführung der Bestandteile zwischen den Kationen, den Anionen, den undissoziierten Stoffen und den gasförmigen Bestandteilen unterschieden. Als Bezugsmenge (Rdn.235) kommen hier 1000 ml oder 1 kg in Frage.
- 244 Pflanzen sind nach den Regeln und Empfehlungen des Internationalen Code der Botanischen Nomenklatur zu bezeichnen.
- 245 Drogen werden nach dem Arzneibuch bezeichnet, wenn sie dort aufgeführt sind. Anderenfalls ist eine wissenschaftlich gebräuchliche Bezeichnung zu verwenden.
- 246 Auszüge aus Drogen und anderen Stoffen natürlicher Herkunft sind unter deren Nennung (z. B. Spezies, Organ) anzugeben. Dabei wird zwischen Trockenextrakten, Dickextrakten und Fluidextrakten nach dem Arzneibuch unterschieden. Dem ist das Extraktionsmittel hinzuzufügen sowie das Verhältnis der Menge des eingesetzten Rohstoffes [65] zur Menge des nativen (genuinen) Extraktes. Zur Berücksichtigung der natürlichen Schwankung ihres Extraktgehaltes ist die Rohstoffmenge in der Regel als Spanne anzugeben. Beispiel: »Trockenextrakt aus Artischockenblättern (3,8 - 5,5: 1) . . . mg, Auszugsmittel: Wasser«. Fluidextrakte und Dickextrakte gelten in diesem Zusammenhang als native Extrakte.
- 247 Bei Auszügen, die auf einen Gehalt an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen eingestellt (normiert) sind, stellt sich die anzugebende Menge an nativem Auszug in der Regel als Spanne dar. Zusätzlich ist hier der Gehalt an den wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen anzugeben (in Spalte 2). Beispiel: »Trockenextrakt aus Roßkastaniensamen (5,3 - 7,7: 1) . . . - . . . mg, entsprechend 19 mg Triterpenglykoside, berechnet als Aescin, Auszugsmittel: Methanol 80 % (V/V)«.
- 248 Da die anzugebende Menge Auszug die des nativen (genuinen) Extraktes ist, müssen Hilfsstoffe, die bei der Herstellung (z. B. zur Einstellung des Gehaltes an einem Inhaltsstoff oder aus technischen Gründen) hinzugefügt worden sind (z. B. Lactose, Dextrin), gesondert bei den anderen (sonstigen) Bestandteilen angegeben werden.
- 249 Bei Tinkturen wird in die Bezeichnung das Verhältnis von Droge zu Extraktionsflüssigkeit aufgenommen. Beispiel: »Tinktur aus Weißdornblättern mit Blüten [1:5], Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V)«. Bei eingestellten (normierten) Tinkturen stellt der Anteil an Extraktionsflüssigkeit in diesem Verhältnis in der Regel eine Spanne dar.
- 250 Im Arzneibuch enthaltene Drogenauszüge (Extrakte, Tinkturen) werden wie dort benannt. Die zusätzlichen Angaben erfolgen nach obigen Rdn.246 bis Rdn.249.
- 251 Bei Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen Homöopathie und Anthroposophie werden die arzneilich wirksamen Bestandteile nach HAB 1 bezeichnet, sofern sie in diesem verzeichnet sind, anderenfalls nach Grundsätzen, die sich aus der Tradition dieser Therapierichtungen ergeben, z. B. nach HAB 1934 unter Angabe der Herstellungsvorschrift nach HAB 1. latinisierte Bezeichnung.
- 252 In die Spalte 2 gehört auch die Angabe von Wirkstoffäquivalenten u.a. bei Salzen, Estern, wo dies z. B. im Hinblick auf die Dosierungsangabe erforderlich ist.
- 253 Für die nicht arzneilich wirksamen Bestandteile (= sonstige Bestandteile) gilt das zu den arzneilich wirksamen Bestandteilen Ausgeführte entsprechend.
- 254 Eine Benennung mit Handelsnamen ist nicht ausreichend. diese können jedoch den gebräuchlichen wissenschaftlichen Bezeichnungen zur näheren Erläuterung in Klammern hinzugefügt werden.
- 255 Bei Farbstoffen ist die Bezeichnung nach der Arzneimittelfarbstoffverordnung [16] mit der zugehörigen EWG-Nr. zu verwenden.

- 256 Hinsichtlich der »Stoffe zur Aromatisierung bzw. Parfümierung von Arzneimitteln« wird auf die Bekanntmachung vom 20. Dezember 1995 [118] verwiesen.
- 257 Erforderlichenfalls sind zur Bezeichnung weitere Angaben hinzuzunehmen, z.B. bei Polymeren die Angabe der mittleren relativen Molekülmasse, des Substitutionsgrades oder der Kennzahl der Viskosität einer Lösung. Bei den sonstigen Bestandteilen sollte in Spalte 2 zusätzlich auf ihre beabsichtigte Funktion im Arzneimittel hingewiesen werden. z.B. als Konservierungsmittel, als Emulgator oder als Antioxidans.
- 258 In Spalte 3 ist zu jedem in Spalte 2 bezeichneten Bestandteil die Menge in gesetzlichen Maßeinheiten (Masse-, gegebenenfalls Volumeinheiten [20]) anzugeben. Wo dies nicht möglich ist, sind biologische Einheiten, für die Radioaktivität Becquerel, oder andere »Einheiten« anzugeben, aber nur solche, die wissenschaftlich gebräuchlich sind (z. B. I. E., FIP-Einheiten).
- 259 In Spalte 3 sind konkrete Zahlenwerte anzugeben, nicht »ca.«, »etwa«, »ad« usw. Wo (zulässigerweise) der Wert einer relevanten Schwankung unterworfen ist, muß die Spanne (unterer und oberer Grenzwert) angegeben werden (z. B. bei einem eingestellten Extrakt gegebenenfalls die Spannen sowohl für den genuine Extrakt wie für die Mittel zur Einstellung). Das gilt u.a. auch für Säure- und Laugenzusätze zur pH-Einstellung.
- 260 Die Dezimalstellen sind von ganzen Zahlen durch ein Komma abzutrennen, nicht durch einen Punkt. Weitere Teilungen durch Zeichen sind zu vermeiden.
- 261 Die Zahlengenaugigkeit der Angaben darf nicht in einem unangemessenen Verhältnis zu den tatsächlichen Gegebenheiten stehen. Die Zahl der angegebenen Stellen kann den Gegebenheiten entsprechend variieren.
- 262 In Spalte 3 ist am Ende die Gesamtmasse anzugeben. Insoweit sich diese nicht aus der Addition der Beträge in Spalte 3 ergibt, ist in Spalte 2 eine Erläuterung nötig, z. B. gegebenenfalls durch Angabe der Masse (des Massenbereichs) des in Spalte 3 in biologischen Einheiten oder in Becquerel angegebenen Wirkstoffs oder durch die Einwaage an Ausgangsstoff, wenn sie wegen (zulässigen) Mindergehaltes gegenüber der Angabe in Spalte 3 (Menge an reinem Stoff) relevant erhöht ist oder durch Hinweis auf einen Verlust von Kristallwasser bei der Herstellung des Arzneimittels (siehe Rdn. 241).
- 263 In Spalte 4 ist die Abkürzung für das Arzneibuch anzugeben, auf das Bezug genommen wird. Nur auf das geltende Arzneibuch nach § 55 AMG, das Europäische Arzneibuch und auf andere aktuelle Arzneibücher (z. B. die der EU-Staaten) kann hier Bezug genommen werden. Sonst ist die Fundstelle der Spezifikationen des betreffenden Bestandteiles in der Dokumentation (Band, Seite) anzugeben.
- 264 Soweit nicht voll auf eine Arzneibuch-Monographie Bezug genommen wird, ist eine eigene Gesamtspezifikation vorzulegen, ebenso, wenn über eine Arzneibuch-Monographie hinaus weitere Prüfungen vorgeschrieben werden. Im ersten Fall ist nur für die Gesamtspezifikation des betreffenden Bestandteiles die Fundstelle in der Dokumentation (Band, Seite) hier anzugeben.
- 265 Wird bei einem Bestandteil auf ein »European Drug Master File« (EDMF) Bezug genommen, so ist in die Spalte 4 zusätzlich »EDMF« einzutragen und die Fundstelle im Teil II der Dokumentation.
- 266 Auch die Bezugnahme auf ein Ph.-Eur.-Zertifikat wäre in Spalte 4 zu vermerken.

#### **A.5 Im EWR gestellte Zulassungsanträge**

- 267 In einer Anlage sind alle Zulassungsanträge aufzuführen, die der Antragsteller oder ein mit dem seinen verbundenes Unternehmen (z. B. Tochter-, Schwester-, Mutterfirma aus demselben Konzern oder ein Lizenznehmer) für dasselbe oder ein vergleichbares Arzneimittel mit denselben

Wirkstoffen für ein vergleichbares Anwendungsgebiet bereits in einem Staat des Europäischen Wirtschaftsraums gestellt hat.

Die Aufstellung ist nach dem Ergebnis der Anträge zu gliedern. Zu den einzelnen Fällen sind ggf. folgende Angaben zu machen:

- 268 Zulassungen: Staat  
Zulassungsdatum  
Zulassungsnummer  
Bezeichnung des Arzneimittels
- 269 Anhängige Anträge: Staat  
Datum der Antragstellung  
Bearbeitungsnummer
- 270 Versagungen: Staat  
Datum der Versagung  
Bearbeitungsnummer
- 271 Vom Antragsteller vor der Entscheidung zurückgenommene Anträge: Staat  
Datum der Rücknahme  
Bearbeitungsnummer  
Begründung der Rücknahme  
Bezeichnung des Arzneimittels
- 272 Zurückgegebene Zulassungen: Staat  
Datum des Verzichts  
Zulassungsnummer  
Begründung des Verzichts  
Bezeichnung des Arzneimittels
- 273 Erlöschene, ruhende oder widerrufenen Zulassungen: Staat  
Datum des Erlöschens,  
der Ruhensanordnung oder  
des Widerrufs  
Zulassungsnummer  
Begründung des Erlöschens,  
der Ruhensanordnung oder  
des Widerrufs  
Bezeichnung des Arzneimittels

#### **A.6 Außerhalb des EWR gestellte Zulassungsanträge (bei neuen Stoffen)**

- 274 Wenn das Arzneimittel einen neuen wirksamen Bestandteil (§ 49 AMG) enthält, sind hier in gleicher Weise wie unter 5. die Anträge aufzuführen, die in Staaten außerhalb des EWR gestellt worden sind.

Die Aufstellung erhält dieselbe Gliederung wie die unter A.5.

#### **275 A.7 Belege**

Auch die folgenden Belege sind als Anlagen in den Teil I einzufügen.

##### **A.7.1.1 Herstellungserlaubnis/Einfuhrerlaubnis**

Herstellungserlaubnis

- 276 Durch Vorlage der Urkunde oder einer beglaubigten Kopie ist zu belegen, daß der im Teil I unter A.3 angegebene Hersteller berechtigt ist, das beantragte Arzneimittel herzustellen. Es handelt sich dabei im allgemeinen um die gemäß § 16 AMG auf bestimmte Arzneimittel und Arzneimittelformen begrenzte Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG, bei Herstellern aus dem EWR-Bereich außerhalb Deutschlands um eine Erlaubnis im Sinne des Artikels 16 ff der Richtlinie 75/319/ EWG. Wenn andere Hersteller einen wesentlichen Anteil an der Herstellung haben, ist auch deren Herstellungserlaubnis vorzulegen.

Es genügen eine beglaubigte Kopie (von dieser selbstverständlich die Originalausfertigung) in der ersten Ausfertigung des Teiles I und einfache Kopien davon in den weiteren Ausfertigungen. Bei fremdsprachlichen Urkunden siehe Rdn. 126.

- 277 Ist der Nachweis der Herstellungserlaubnis bereits bei einem früheren Zulassungsantrag geführt worden und gilt die dabei vorgelegte Erlaubnis fort, genügt eine einfache Kopie und die Angabe der früheren Bearbeitungsnummer.

Hinsichtlich fremdsprachlicher Dokumente wird auf die Anmerkungen unter Rdn. 122 bis Rdn. 125 und Rdn. 126 verwiesen. Fügen Sie eine Kopie des fremdsprachlichen Originals bei.

#### Einfuhrerlaubnis

- 278 Bei in den EWR importierten Arzneimitteln ist anstelle der Herstellungserlaubnis die Einfuhrerlaubnis nach § 72 AMG vorzulegen. Sie wird durch die für den Antragsteller zuständige Landesbehörde erteilt und muß die Einfuhr des beantragten Arzneimittels umfassen. Auch sie ist im Original oder in beglaubigter Kopie vorzulegen.

#### **A.7.1.2 Verkehrsfähigkeit im Herstellungsland**

- 279 Wenn keine Genehmigung zum Inverkehrbringen im Herstellungsland erteilt ist, müssen Sie die Gründe dafür angeben.

#### **A.7.2 Begründung für eine unterschiedliche Bezeichnung des Arzneimittels**

- 280 Falls Sie das Arzneimittel in den EWR-Staaten unter unterschiedlichen Bezeichnungen in den Verkehr bringen wollen, stellen Sie diese Bezeichnungen in einer Anlage einander gegenüber und begründen Sie die Unterschiede.

#### **A.7.3 Muster**

- 281 Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte behält sich vor, Muster des Arzneimittels und seiner Verpackung gesondert anzufordern.

#### **A.8 Aufstellung der Unterlagen (Anlagen zu den Teilen I bis IV des Antrags)**

- 282 Listen Sie hier bitte die zu den Teilen I bis IV des Antrags gehörende Dokumentation auf. Wenn Sie einem bezugnehmenden Antrag (siehe Rdn. 170 bis Rdn. 179) eigene Dokumentationen zu den Teilen III oder IV hinzugefügt haben, heben Sie das hier bitte deutlich hervor. Die Dokumentation gliedert sich dem Antrag entsprechend in:

Teil I Antrag und Anlagen zum Teil I des Antrags  
Teil II Chemische und pharmazeutische Dokumentation  
Teil III Toxikologische und pharmakologische Dokumentation  
Teil IV Klinische Dokumentation.

- 283 Zu jedem Teil sind die zugehörigen Bände (z. B. Ordner) und die in ihnen enthaltenen Seiten (Blätter) anzugeben.
- 284 Geben Sie zu jedem Band bitte auch die Anzahl der Ausfertigungen an, in der er vorgelegt wird.

- 285 Die Bände sind, wenn ein Teil aus mehreren Banden besteht, je Teil mit Band 1 neu beginnend, zu nummerieren. (Wenn ein Teil aus nur I Band besteht, machen Sie bitte in den Formularen hinter »Band« einen Strich und zitieren Sie zu dem Teil nur die Seite.)
- 286 Bei Einreichung auf elektronischen Datenträgern (siehe Anhang 9) nach der gültigen Strukturspezifikation kann alternativ die gesamte Dokumentation fortlaufend durchnummeriert werden. Die Seitenangaben im elektronischen und im Papier-Dossier müssen dabei übereinstimmen.
- 287 Die Seiten (Blätter) in den Bänden sind, je Band mit Seite 1 neu beginnend, durchnummerieren, jedoch können die Seiten eines Teiles auch fortlaufend nummeriert werden. Dann wäre z.B. anzugeben:
- » . . . Teil IV Klinische Dokumentation,  
Band 1 Seiten 1 - 320  
Band 2 Seiten 321 - 812  
Band 3 Seiten 813 - 1005 . . .«
- Achten Sie bei der Erstellung der Dokumentation bitte darauf, daß
- 288 - jedem Teil und bei mehreren Bänden je Teil auch jedem Band ein Inhaltsverzeichnis mit Seitenangaben vorangestellt ist, das alle Punkte des entsprechenden Antragsformblattes aufführt (für Teil II gilt Rdn.533).
- 289 - auf Kopien die Texte gut lesbar (Maschinenschrift), eventuelle Spektren und Abbildungen deutlich erkennbar und ausreichend interpretiert sind.
- 290 - alle Unterlagen in Standordnern auf einseitig beschriebenen Einzelblättern (Format DIN A4) eingereicht werden,
- 291 - die Unterlagen in den Ordnern sicher sowie leicht und vollständig einsehbar untergebracht sind. Die Verwendung von Klarsichthüllen und Füllmaterial (aufgeschäumte Kunststofflocken u.a.) ist zu vermeiden.
- 292 - die Ordner außen - auch auf den Rücken - deutlich gekennzeichnet sind (Antragsteller, Arzneimittel, Teil, ggf. Band). Enthält eine Dokumentation Originalunterlagen. z. B. Fotos oder die »Basis-Kopie«, sind die entsprechenden Ordner auf dem Rückendeckel zu kennzeichnen, z. B. mit dem Wort »Original«.
- 293 - die Packeinheiten, in denen die Ordner dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgelegt werden, nicht mehr als 15 kg wiegen.
- 294 Im übrigen siehe die Anmerkungen zu den jeweiligen Antragsformblättern. Achten Sie bitte auf Vollständigkeit der Unterlagen, d.h. reichen Sie den Antrag erst ein, wenn Sie alle erforderlichen Unterlagen in Händen haben. Bedenken Sie, daß Sie bis auf seltene, begründete Ausnahmen nur einmal Gelegenheit zur Nachbesserung haben (siehe Anhang 8 zu diesen Erläuterungen und Bekanntmachung des BGA vom 25. Januar 1988 [88]).

## **B. Inhalt des Antrags**

### **B.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- 300 Dieser Abschnitt ist der Kern des Antrags. Er enthält die wesentlichen Merkmale des im Abschnitt A definierten Arzneimittels und entspricht der »Summary of Product Characteristics« (the SPC) der europäischen Verfahren. Als geschlossener Text benötigt er auch einige Angaben, die bereits zum Abschnitt A erfragt wurden.

### **B.1.1 Bezeichnung des Arzneimittels**

- 301 Die Angabe muß mit der unter A.1.0 auch hinsichtlich aller Zeichen identisch sein.

### **B.1.2 Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge**

- 302 Die vollständige Zusammensetzung des Arzneimittels ist unter A.4 angegeben. Hier sind nur die arzneilich wirksamen Bestandteile aufzuführen.

### **B 1.3 Darreichungsform Die Angabe muß mit der unter A.2.0 identisch sein. (Siehe Rdn. 209)**

- 303 Die Angabe muß mit der unter A.2.0 identisch sein. (Siehe Rdn.209)

### **B.1.4 Klinische Angaben**

#### **B 1.4.1 Anwendungsgebiete**

- 304 Tragen Sie bei den Anwendungsgebieten nur diejenigen Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhaften Beschwerden ein, zu deren Beseitigung, Linderung, Verhütung oder Erkennung sich das Arzneimittel in der klinischen Erprobung als geeignet erwiesen hat oder nach seiner Zusammensetzung aufgrund belegter anderweitiger klinischer Erfahrung als geeignet angesehen werden muß. Die Diagnosen sollen dem üblichen ärztlichen Sprachgebrauch entsprechen.

- 305 Eine klare Abgrenzung ist anzustreben (z. B. bei Lipidsenkern: zur Senkung des Cholesterinspiegels, nicht: zur Verhinderung der Arteriosklerose; zur Behandlung von Schmerz und Fieber bei Erkältungskrankheiten, nicht: zur Vorbeugung gegen Erkältungskrankheiten). Einzelne Symptome sind nur dann aufzuführen, wenn sie als solche behandelt werden sollen (z. B. weil das Grundleiden nicht kausal behandelbar oder gar nicht bekannt ist) und in Ihrer Dokumentation die Wirksamkeit hinsichtlich gerade dieser Symptome nachgewiesen ist.

- 306 **B.1.4.2 Dosierung, Art und - soweit begrenzt - Dauer der Anwendung**

Geben Sie bitte den vorgesehenen Dosierungsbereich an (z. B. 2 - 4 Tabletten; 15 - 60 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht), getrennt nach Einzel- und Tagesdosen.

- 307 Unterscheiden sich die empfohlenen Dosen für die verschiedenen Anwendungsgebiete, für verschiedene Altersklassen, Geschlechter, bestimmte Begleiterkrankungen usw., so ist die Dosierungsvorschrift entsprechend zu gliedern.
- 308 Geben Sie die Dosierung bitte so an, daß sie mit dem beantragten Arzneimittel (Darreichungsform) vollziehbar ist, bei abgeteilten Arzneiformen also nach Stückzahl, bei weiter teilbaren erforderlichenfalls auch nach Teilstücken.
- 309 Soll das Mittel nur für begrenzte Zeit oder unter Einschaltung von Behandlungspausen angewendet werden, so nennen Sie bitte die längste vorgesehene Behandlungsdauer oder die Dauer der therapiefreien Intervalle. Gegebenenfalls ist hier aber auch die erfahrungsgemäß kürzeste erforderliche Anwendungsdauer anzugeben. Die Dauer der Anwendung kann je nach Anwendungsgebiet unterschiedlich lang sein.
- 310 Geben Sie bitte auch an, wenn Sie keine Notwendigkeit sehen die Anwendungsdauer des Arzneimittels zu beschränken. (In die Packungsbeilage müssen Angaben zur Dauer der Anwendung aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel nur begrenzte Zeit angewendet werden soll).
- 311 Die Art der Anwendung ist an dieser Stelle über die Kurzangaben unter A.2.1 hinaus so ausführlich, wie für die sichere Anwendung des Arzneimittels nötig, darzustellen. Bitte geben Sie bei Mitteln zur inneren Anwendung an, auf welchem Wege das Arzneimittel in den Körper eingebracht werden soll. Eventuelle vorbereitende Maßnahmen (z. B. Auflösen, Schütteln, Anwärmen usw.), die zeitliche Beziehung zu den Mahlzeiten, die Art der Einnahme (z. B. zerkaut oder unzerkaut,

mit viel oder wenig, mit welcher Flüssigkeit) oder der Injektion (verwendete Konzentration, Injektionsgeschwindigkeit) sind ebenfalls anzugeben.

- 312 Bei Präparaten zum äußerlichen Gebrauch ist anzugeben, an welchen Körperstellen und auf wie großen Hautbezirken die Anwendung erfolgen soll, ob das Mittel nur aufgetragen oder ob es einmassiert werden muß, ob es entweder für die intakte oder die verletzte Haut oder aber für beides bestimmt ist usw.

#### **B.1.4.3 Gegenanzeigen**

- 313 Geben Sie bei den Gegenanzeigen bitte die Umstände an, unter denen das Arzneimittel aus Gründen der Sicherheit nicht angewendet werden darf (z. B. besondere Stadien und Verlaufsformen einer prinzipiell mit dem Mittel behandelbaren Krankheit, bestimmte Begleitkrankheiten oder gleichzeitig bestehende Funktionsstörungen, gleichzeitige Anwendung bestimmter anderer Arzneimittel oder sonstige Heilmaßnahmen).

Hierzu kann auch der Ausschluß bestimmter Altersklassen kommen.

Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe B.1.4.6.

Fälle, in denen das Arzneimittel » nur mit Vorsicht « angewendet werden darf, gehören zu B.1.4.4.

#### **B.1.4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

- 314 Hier sind solche Warnhinweise aufzuführen, die für die Kategorie, zu der das Arzneimittel gehört, allgemein angeordnet sind (z. B. der Alkoholwarnhinweis nach der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung [19]).
- 315 Hierher gehören auch »bedingte Gegenanzeigen« (Anwendung z. B. nur unter bestimmten Überwachungsmaßnahmen mit Kriterien für den Abbruch der Anwendung).

#### **B.1.4.5 Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen**

- 316 Geben Sie bitte an, in welcher Weise die erwünschten oder unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels durch gleichzeitige, vorangehende oder nachfolgende Verabreichung anderer Arzneimittel oder von Genuß- und Lebensmitteln verändert werden können. Auch andere Wechselwirkungen, z. B. mit Strahlen (Licht), können hier in Frage kommen. Beschreiben Sie gegebenenfalls auch, wie das Wirkungsbild anderer Arzneimittel durch die Gabe des angemeldeten Präparates verändert werden kann. Führen Sie abschließend die notwendigen Folgerungen aus derartigen Wechselwirkungen auf (z. B. Änderungen der Dosis oder des Einnahmerhythmus, Berücksichtigung von Abklingphasen, Kontrollen des Arzneimittelblutspiegels usw.). Physikalische und chemische Inkompatibilitäten gehören nicht hierher: sie sind unter B.1.6.2 anzugeben.

#### **B.1.4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit**

- 317 Es sollte eine Differenzierung nach den einzelnen Abschnitten der Schwangerschaft vorgenommen werden.
- 318 (Die Angaben zu diesem Punkt sind - soweit sie Einschränkungen enthalten - in der Packungsbeilage stets an derselben Stelle, nämlich unter »Gegenanzeigen« als Unterabschnitt mit entsprechender Überschrift einzuordnen.)

#### **B.1.4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

- 319 Gegebenenfalls ist die Standardformulierung zu verwenden. Besondere Formulierungen sind z. B. bei Arzneimitteln gegen Bluthochdruck u. a. vorgesehen. Die Standardformulierung lautet: »Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit

verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.«

#### **B.1.4.8 Nebenwirkungen**

- 320 Nennen Sie unter den Nebenwirkungen bitte alle aus der klinischen Prüfung oder aus sonstiger klinischer Erfahrung bekanntgewordenen unerwünschten Begleiterscheinungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen / UAW), mit deren Auftreten beim Gebrauch des Arzneimittels gerechnet werden muß. Die Reihenfolge der Auflistung sollte sich nach der beobachteten Häufigkeit der Nebenwirkungen richten. Wenn die Übersicht dadurch gefördert wird, kann die Aufzählung der Nebenwirkungen auch zuerst nach Organen gegliedert erfolgen. Zur Terminologie siehe [114]. Zur Mitteilung von Nebenwirkungen, die dem Antragsteller nach Einreichen des Antrags bekannt werden, siehe Punkt .5.1 der Bekanntmachung vom 25. Juli 1991 [119].
- 321 Auch Störungen infolge überschießender erwünschter Wirkungen - z. B. aufgrund individueller Empfindlichkeit, besonderer Begleitumstände usw. sind hier zu nennen. Zu möglichen Reaktionen auf Überdosierung siehe B.1.4.9.
- 322 Ein Hinweis, daß auch bei anderen Arzneimitteln die Nebenwirkung beobachtet wird, gehört nicht hierher. Wenn eine Nebenwirkung, die bei dem Arzneimittel bisher nicht beobachtet wurde, aufgrund seiner chemischen Stoffklasse zu vermuten ist, sollte auch dies angegeben werden (am Ende der Nebenwirkungen).
- 323 Gehen Sie bitte die Folgerungen an, die sich aus dem tatsächlichen oder möglichen Auftreten solcher Erscheinungen ergeben (z.B. Herabsetzung der Dosis, Therapie der unerwünschten Wirkungen, vorgesehene Warnhinweise usw.), soweit diese nicht zu B.1.4.4, B.1.4.6, B.1.4.7 oder B.1.4.9. gehören.

#### **B.1.4.9 Überdosierung (Symptome, Gegenmaßnahmen)**

- 324 Hier ist auch an eine mögliche mißbräuchliche Überdosierung (auch Überschreitung der Anwendungsdauer) zu denken.

#### **B.1.5 Pharmakologische Eigenschaften**

- 325 Die Angaben sollen denen unter Nr.13 der Fachinformation entsprechen. Siehe auch Seiten 149 und 150 im Entwurf der Notice to applicants [225].

##### **B.1.5.1 Pharmakodynamik**

- 326 Bitte geben Sie kurz die Eigenschaften (Wirkungen) an, die bei der Erprobung des Präparates festgestellt wurden oder aufgrund des vorgelegten Erkenntnismaterials zu erwarten sind. Unter »Wirkung« versteht man jede Beeinflussung des physischen oder psychischen Zustandes. Neben- und Wechselwirkungen sind allerdings nicht hier, sondern unter den Nummern B.1.4.3 bis B.1.4.10 anzugeben. Für die Beschreibung von Wirkungen kann es genügen, die pharmakologische und/oder therapeutische Klasse zu bezeichnen, der das Arzneimittel angehört (z. B. Analgetikum; Betarezeptorenblocker; Spasmolytikum mit Angabe des Angriffspunktes wie neural oder muskulär).
- 327 Die Wirkungen, die Sie angeben, müssen in Ihrer Dokumentation ausreichend belegt sein. Auch Wirkungen von Humanarzneimitteln, die nur bei Versuchstieren beobachtet wurden, müssen angegeben werden, um das Arzneimittel genauer zu charakterisieren (z. B. hinsichtlich des Wirkungsmechanismus). Nennen Sie bitte bei diesen Wirkungen die betreffende Tierart.

Auch die Notwendigkeit einer Begründung nach § 22 Abs.3 a AMG wäre hier zu berücksichtigen.

328 **B.1.5.2 Pharmakokinetik**

Eingehende Unterrichtung sollte erfolgen über:

a) die allgemeinen Merkmale der Wirksubstanz(en)

- die Resorption einschließlich der Verfügbarkeit aus der Arzneiform, und bei peroraler Anwendung, ob sie einem »First-pass-effect« unterliegt, einer unvollständigen Resorption, einer Beeinflussung durch Nahrungsmittel;
- die Verteilung unter Berücksichtigung von Plasmaproteinbindung, Verteilungsvolumen. Gewebe- und/oder Plasmakonzentration, ausgeprägtem Multikompartimentverhalten, die Plazentapassage;
- die Biotransformation in aktive und nicht aktive Metaboliten, im Falle von Prodrugs in den Wirkstoff;
- die Elimination unter Berücksichtigung von
  - Eliminationshalbwertszeit, vollständiger Clearance,
  - Ausscheidung (bei partieller Clearance),
  - unveränderter Substanz und Metaboliten (und deren Aktivitäten),
  - linearer und nicht linearer Kinetik;
  - Ausscheidung mit der Muttermilch:

b) patientenbezogene Merkmale

- ggf. bekannte Beziehungen zwischen der Konzentration im Plasma/Blut und der Wirksamkeit oder Nebenwirkungen;
- Abweichungen, verursacht durch Störfaktoren. Lebensalter. Stoffwechselformen und Begleiterkrankungen (Nierenversagen, Leberfunktionsstörung).

329 **B.1.5.3 Daten zur Arzneimittelsicherheit aus vorklinischen Untersuchungen (Toxikologie)**

Hier sollte über alle Befunde bei der vorklinischen Prüfung informiert werden, die für den verordnenden Arzt zum Erkennen der Sicherheit und des Sicherheitsprofils des Arzneimittels bei Anwendung auf den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bedeutung sein könnten und die nicht in den anderen Abschnitten im Teil I unter B. 1 erwähnt sind. Die Information sollte auf eine Weise dargestellt werden, die es dem verordnenden Arzt ermöglicht, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten bei Anwendung des Arzneimittels abzuschätzen.

Anmerkung: Wenn das Ergebnis (positiv oder negativ) einer Studie nichts zu den vom verordnenden Arzt benötigten Informationen beiträgt, braucht es nicht in B. 1 aufgenommen zu werden.

**B.1.6 Pharmazeutische Angaben**

**B.1.6.1 Nicht arzneilich wirksame Bestandteile**

330 Hier sind mit Ausnahme der arzneilich wirksamen Bestandteile alle Bestandteile der Art nach aufzuführen (= »sonstige Bestandteile«).

### **B.1.6.2 Die wichtigsten physikalischen und chemischen Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten)**

- 331 Hier geht es um Bedingungen und Mittel (bzw. Stoffe), durch deren Einwirken das Arzneimittel in seiner Wirksamkeit beeinflusst werden kann, ohne daß es sich um Wechselwirkungen im Sinne von B.1.4.5 handelt.
- 332 Auf der Packungsbeilage gehören auch diese Angaben unter die Rubrik »Wechselwirkungen mit anderen Mitteln«, z.B. Unverträglichkeit von Injektionspräparaten mit bestimmten Infusionslösungen .

### **B.1.6.3 Dauer der Haltbarkeit**

- 333 Die Angaben sind zu den Unterpunkten (Spiegelstrichen) zu machen .
- des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis:
- 334 Geben Sie hier die Haltbarkeitsdauer an, die Sie dem Verfalldatum zugrunde legen.
- des Fertigarzneimittels nach Anbruch des Behältnisses:
- 335 Eine Angabe ist erforderlich, wenn die vorgesehene anteilsweise Entnahme des Arzneimittels die Gefahr einer Kontamination beinhaltet (z. B. bei Cremes, Augentropfen, Injektionslösungen in Behältnissen zur Mehrfachentnahme).
- nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:
- 336 Eine Angabe ist erforderlich, wenn das Arzneimittel vor Anwendung zubereitet werden muß (z. B. Herstellung einer Lösung aus Trockensubstanz)

### **B.1.6.4 Besondere Anforderungen an die Lagerung/ Aufbewahrung**

- 337 Hier sind nur von den allgemeinen Anforderungen [54] abweichende Aufbewahrungsvorschriften anzugehen. Unter Aufbewahrung wird der Verbleib des Arzneimittels beim Verbraucher verstanden; besondere Anforderungen sind in der Packungsbeilage zu berücksichtigen. Wenn die auf der Packung und auf dem Behältnis anzugebenden Anforderungen an die Lagerung des Arzneimittels durch Fachkreise davon abweichen, geben Sie diese bitte hier gesondert an.

Wie vorstehend bei der Haltbarkeit ist erforderlichenfalls auch hier zu unterscheiden zwischen der Aufbewahrung des Arzneimittels

a) im unversehrten Behältnis

b) nach Anbruch des Behältnisses und c) nach Zubereitung für den Gebrauch.

### **B.1.6.5 Art des Behältnisses und Packungsgrößen**

- 338 Geben Sie bitte eine Beschreibung aller vorgesehenen Behältnisse (Größe, Form, Färbung, Material, Verschuß, Transparenz u.a.). Belegen Sie bitte, daß soweit das Arzneimittel darunter fällt - die Anordnungen betreffend kindergesicherte Verpackungen für Arzneimittel [82] vom vorgesehenen Behältnis erfüllt werden. Eingehendere Angaben zu den Behältnissen sind in der Dokumentation zu Teil II unter A.2 und C.3 zu machen. Beigegebene Anwendungshilfsmittel sollten hier beschrieben werden
- 339 Unter Packungsgröße wird die Inhaltsmenge an Stückzahl, Gewicht oder Volumen in einer Packung des zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Arzneimittels verstanden. Die Stückzahl ist bei abgeteilten Arzneiformen (z. B. Tabletten Zäpfchen oder Lösungen in Ampullen) bestimmend, die Gewichts- oder Volumenmengen bei nicht abgeteilten (z. B. Granulate, Lösungen zur Mehrfachentnahme).

Wenn sich bei abgeteilten Arzneiformen die Größe der abgeteilten Einheit (z. B. größere Ampulle) ändert, entsteht keine andere Packungsgröße des Arzneimittels sondern eine andere Dosierungsstärke, die als gesondertes Arzneimittel einer eigenen Zulassung bedarf (eigener Antrag). Letzteres gilt u. a. auch für in Beutelchen («Sachets») abgeteilte Granulate.

- 340 Geben Sie hier alle Packungsgrößen an, in denen das Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden soll. Auch solche Packungsgrößen sind aufzuführen, die nur für einen bestimmten Abnehmerkreis vorgesehen sind. Das unverkäufliche Muster und Anstaltspackungen sind z. B. solche »Sonderpackungen« .
- 341 Besteht eine Anstaltspackung in einer Bündelung mit durchsichtiger Folie, so daß eine eigene Beschriftung nicht erforderlich ist, geben Sie dies bitte an.
- 342 Die Packungsgrößen müssen therapiegerecht (d.h. auch der Packungsgrößen nach der Verordnung über die Zuzahlung bei der Abgabe von Arznei- und Verbandmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung vom 09. Oktober 1993 [35] zu den Meßzahlen (N 1 bis N 3) nach § 31 Abs.4 Satz 1 des 5. Buches des Sozialgesetzbuches ist jedoch nicht Gegenstand des Zulassungsverfahrens. Sie erfolgt nach der Zulassung eigenverantwortlich durch den pharmazeutischen Unternehmer.
- 343 Bei Anstaltspackungen sollen die von der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) im Einvernehmen mit dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) aufgestellten »Grundsätze für die Verpackung von Arzneimitteln für den Krankenhausbedarf« [140] berücksichtigt werden.
- 344 Bei der Angabe des Inhalts einer Packung ist auch die Fertigpackungsverordnung j38] zu beachten. Danach sind z. B. unbestimmte Füllmengenangaben oder die Angabe eines Füllmengenbereichs unzulässig

#### **B.1.6.6 Hinweise zur Handhabung**

- 345 Diese Hinweise betreffen z. B. das Öffnen kindergesicherter Verschlüsse oder die Handhabung beigefügter Anwendungshilfsmittel. Auch eventuell erforderliche besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung gehören hierher.

#### **B.1.7 Pharmazeutischer Unternehmer**

- 346 Nach dem AMG hat bis auf die im § 21 Abs.3 AMG genannten Ausnahmen der pharmazeutische Unternehmer den Antrag zu stellen (siehe A.3, Antragsteller).

### **B.2 Textentwürfe**

#### **B.2.1 Beschriftung der äußeren Umhüllung**

- 350 Legen Sie die für die äußere Umhüllung vorgesehenen Texte bitte in Maschinschrift auf Weißem Papier vor (keine Manuskripte, Zeichnungen oder Andrucke).
- 351 Die räumliche Anordnung braucht nicht wiedergegeben zu werden. Die Beschriftung muß vollständig angegeben werden, wiederholt vorgesehene Texte brauchen jedoch nur einmal aufgeführt zu werden.
- 352 Alle von § 10 AMG geforderten Angaben müssen berücksichtigt sein.
- 353 Nach § 10 Abs.1 Nr.2 AMG kann die Darreichungsform, die Stärke oder die Personengruppe, für die das Arzneimittel bestimmt ist (z. B. für Säuglinge, Kinder, Erwachsene) in der Bezeichnung des Arzneimittels enthalten sein.

Die sich daraus ergebende Bezeichnung sollte zur Vermeidung von Irreführung wie folgt strukturiert sein:

1. Bezeichnungstamm (»Hauptbezeichnung«)
2. Darreichungsform
3. Stärke, Angabe in einer gesetzlichen Einheit (z. B. Masse bzw. Konzentration)
4. gegebenenfalls Personengruppe (z. B. Säuglinge, Kinder, Erwachsene, Senioren, Schwangere, Stillende)

Beispiel: »Asäure Zäpfchen 500 mg für Kinder«

jedoch nicht: »Kinderzäpfchen 500 Asäure«.

- 354 Wenn das Arzneimittel nur einen einzigen arzneilich wirksamen Bestandteil enthält, muß dem Arzneimittelnamen bzw. der Angabe nach § 10 Abs. 1 Nr.2 AMG der Hinweis »Wirkstoff:« mit der Bezeichnung des Wirkstoffes folgen, es sei denn, diese ist bereits in der Bezeichnung des Arzneimittels enthalten. Die Bezeichnung des Wirkstoffes erfolgt auf der Grundlage der Angaben nach § 10 Abs.1 Nr.8 AMG, d. h. daß es nicht genügt, den arzneilich wirksamen Anteil des Wirkstoffes anzugeben. Vielmehr muß gegebenenfalls das Salz oder Derivat, in dem er vorliegt, genannt werden. Weitergehende Präzisierungen, wie z.B. die Angabe des Kristallwassers sind jedoch nicht erforderlich.
- 355 Die »Meßzahlen« nach der Verordnung über die Zuzahlung bei der Abgabe von Arznei- und Verbandmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [35] brauchen Sie in der Textvorlage nicht zu berücksichtigen (siehe Rdn.342).
- 356 Bei besonders kurzlebigen Arzneimitteln kann es erforderlich sein, das »Verfalldatum« d.h. den Zerfallszeitpunkt genauer als auf einen Tag anzugeben (z. B. bei Radiopharmaka mit kurzer Halbwertszeit) .
- 357 Soweit besondere Maßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln zu treffen sind (siehe Teil II.Q.), geben Sie diese bitte ebenfalls an.
- 358 Geben Sie nur die Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers (Antragsteller) an. Die Firma darf nach § 10 Abs.9 AMG abgekürzt angegeben werden.

Auf den Hersteller wird auf der Packungsbeilage hingewiesen, ein Lizenzgeber oder dgl. kann dort unter den weiteren Angaben genannt werden.

- 359 Beschriftungsentwürfe sind für die äußere Umhüllung aller unter A.2.2.1 genannten Packungen vorzulegen, es sei denn, es handelt sich um Bündelpackungen in durchsichtiger Folie, für die Sie keine eigene Beschriftung vorsehen. Weichen bei den Packungen lediglich die Inhaltsmengen ab, genügt ein Entwurf, auf dem die Alternativen in Klammern hinzugesetzt sind, z. B.: »10 (bzw. 20: bzw. 100) Tabletten«. Zusätze, wie z. B. »Unverkäufliches Muster«, können als Fußnote zu dem sonst gleichen Text angegeben werden (z. B. Fußnote: »Auf der Packung mit 20 Tabletten gegebenenfalls zusätzlich: Unverkäufliches Muster«).

### **B.2.2 Beschriftung des Behältnisses**

- 360 Für die Behältnisse gelten die Anmerkungen zu den äußeren Umhüllungen entsprechend. Ausgenommen sind die nach §10 Abs.8 AMG geregelten Durchdrückpackungen und kleinen Behältnisse von nicht mehr als 3 ml Rauminhalt sowie Ampullen.

### **B.2.3 Packungsbeilage**

- 361 Die Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) muß in ihrem Inhalt auf das jeweilige Arzneimittel abgestellt sein. Das heißt, daß für jedes zuzulassende Arzneimittel eine eigene, spezifische Pa-

ckungsbeilage vorzulegen ist. Vergleiche mit anderen Arzneimitteln (z. B. »... wie bei allen Antibiotika...«) sind darin nicht angebracht. (Siehe auch Rdn.322.)

- 362 Mit dem Antrag ist der Wortlaut der Packungsbeilage vorzulegen; es kommt bei der Antragstellung nicht auf die drucktechnische Präsentation an. Ein Original der Druckfassung ist uns nach der Zulassung des Arzneimittels zu übersenden (§ 11 Abs. 1 a AMG).
- 363 Die Texte müssen inhaltsgleich mit den Angaben in Teil 1 des Antrags unter B. 1 sein. Beachten Sie bitte, daß die dortige Einteilung nicht genau der Packungsbeilage entspricht.
- 364 Die Angaben nach § 11 Abs.1 -AMG müssen in der dort vorgegebenen Reihenfolge unter Beachtung der dort verwendeten Terminologie erfolgen.
- 365 Die Gebrauchsinformation soll möglichst vielen Patienten möglichst weitgehend verständlich sein. Daher kann es erforderlich sein, medizinische Fachausdrücke in allgemeinverständlicher Sprache zusätzlich zu umschreiben, wenn kein deutschsprachiges Äquivalent zur Verfügung steht. In diesen Fällen kann die fachsprachliche Bezeichnung hinzugefügt werden.
- 366 Insbesondere für Arzneimittel, die vom Patienten selbst angewendet werden, wird eine patientengerechte Formulierung der Packungsbeilage empfohlen, wie wir sie unter dem 17. August 94 [107] bekanntgemacht haben. Weitere Anleitung erhalten Sie in [143].
- 367 Zu den einzelnen Nummern des § 11 Abs.1 AMG - die Nummern sind nicht in die Packungsbeilage aufzunehmen, ab Nr.6 sind die unterstrichenen Überschriften zu übernehmen - wird vermerkt:

### **Gebrauchsinformation**

#### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

- 368 Ggf. Hinzufügungen zur Bezeichnung wie auf Behältnis und äußerer Umhüllung (Rdn.353).

#### 2. Zusammensetzung

- 369 Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind nach Art und Menge und vollständig zu deklarieren.

Die sonstigen Bestandteile brauchen nur der Art nach aufgeführt zu werden, solange nicht die Warnhinweisverordnung [19] oder Auflagen zur Arzneimittelsicherheit eine Mengendeklaration fordern. Hier können auch die Hinweise nach § 11 Abs.2 AMG auf Bestandteile gegeben werden, deren Kenntnis für eine wirksame und unbedenkliche Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist. Zusammenfassende Bezeichnungen dürfen nur nach Maßgabe der Verordnung über die Angabe von Arzneibestandteilen [32] verwendet werden.

- 370 3. Darreichungsform und Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl

Siehe die Bemerkungen zu A.2.0 (Rdn.209). »Inhalt nach Gewicht, . . .« bedeutet, daß die Packungsgrößen anzugeben sind.

#### 4. Stoff- oder Indikationsgruppe oder Wirkungsweise

- 371 Hier handelt es sich um die schlagwortartige Einordnung des Arzneimittels in den Arzneischatz. Die Angabe soll möglichst allgemeinverständlich sein und darf inhaltlich nicht von den angegebenen Anwendungsgebieten abweichen.

5. Name, Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers sowie des Herstellers, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat.

- 372 Hier ist zunächst die Firma anzugeben, die für das Inverkehrbringen des Arzneimittels verantwortlich ist (pharmazeutischer Unternehmer).

- 373 Wenn die chargenweise Freigabe des Arzneimittels nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgt sondern durch den Hersteller, muß dieser zusätzlich angegeben werden. Findet die Freigabe jedoch bei einem Unternehmer statt, der nicht auch an der Herstellung des Arzneimittels beteiligt war, ist auf der Packungsbeilage nach § 11 Abs.1 Nr.5 AMG der Hersteller entsprechend A.3.4 zu nennen, der für den letzten Herstellungsschritt verantwortlich ist.
- 374 Setzen Sie vor die Angabe bitte den Hinweis »Hersteller:«. Weitere an der Herstellung beteiligte Firmen, Lizenzgeber und dergl. können bei den »weiteren Angaben« genannt werden.
- 375 Die nun folgenden Rubriken behandeln die therapeutischen Aspekte des Arzneimittels. Sie werden zweckmäßigerweise drucktechnisch abgesetzt.

#### 6. Anwendungsgebiete

- 376 Auch hier sollten möglichst allgemeinverständliche Begriffe gewählt werden, solange die Genauigkeit der Aussage darunter nicht leidet. Insofern muß der Text nicht wortwörtlich mit dem unter B.1.4.1 und B.2.4.4 übereinstimmen. Wo kein umgangssprachliches Wort zur Verfügung steht, ist das Fachwort zu verwenden und in Umgangssprache zu erklären, entweder in einer angefügten Klammer oder - bei schwieriger Umschreibung - in einem eigenen Absatz. Andererseits können umgangssprachlichen Wörtern im Interesse der Eindeutigkeit die entsprechenden Fachwörter in Klammern hinzugefügt werden.

#### 7. Gegenanzeigen ,

- 377 Bei den Angaben ist erforderlichenfalls auf die besondere Situation bestimmter Personengruppen wie Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen oder Personen mit weiteren (z. B. chronischen) Erkrankungen (Nieren-, Leberfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen) oder Unverträglichkeiten gegen Bestandteile des Arzneimittels einzugehen. Die Angaben zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit (gesondert) sind in einen Unterabschnitt mit entsprechender Überschrift zu nehmen . Siehe Rdn. 317 zu B. 1.4.6. Auch unter B.1.4.4 angegebene Warnhinweise können Gegenanzeigen enthalten.

Die gesamte Rubrik samt Überschrift kann entfallen, wenn keine Gegenanzeigen anzugeben sind.

#### 8. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hierher gehören

- 378 - Warnungen wie Warnhinweise, die nicht unter 10. gegeben werden oder an anderer Stelle aufzuführen sind. Auch die Warnhinweise unter 10. können in diese Rubrik genommen werden. Die Position 10 entfällt dann (siehe dort).

- Hinweise zu notwendigen Kontrollen durch den Arzt vor und während der Behandlung, auch im Hinblick auf bedingte Gegenanzeigen.

- Hinweise auf Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Materialien (z. B. Einmalspritzen aus Kunststoff)

- Hinweise zur Vermeidung äußerer Einflüsse (z. B. Lichteinwirkung nach Anwendung phototoxischer Arzneimittel).

- 379 Soweit erforderlich, sind hier mögliche Auswirkungen der Anwendung des Arzneimittels auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zur Bedienung bestimmter Maschinen anzugeben. Dem Patienten ist der Einfluß des Arzneimittels auf sein Verhalten z. B. im Straßenverkehr zu schildern. Es ist dabei zwischen Beeinflussung von kognitiven Fähigkeiten, Reaktionsvermögen und Urteilskraft zu unterscheiden. Die Formulierung ist individuell für das jeweilige Arzneimittel zu finden und soll sich an folgender Standardformulierung orientieren: ». . . Sie können dann auf plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine elektrischen Werkzeuge und Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne

sicheren Halt! Beachten Sie besonders, daß Alkohol Ihre Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtert!«.

- 380 Diese Standardformulierung soll auch bei allen Arzneimitteln, die mehr als 3,0 g Äthanol je Einzelgabe enthalten, in Verbindung mit dem Warnhinweis nach der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung [19] Verwendung finden.
- 381 Unter diese Überschrift gehört auch ein Hinweis wie der auf Wäscheverfärbungen infolge der Anwendung des Arzneimittels und dergleichen.

#### 9. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

- 382 Hier werden die Einflüsse beschrieben, die andere, im zeitlichen Zusammenhang angewandte Arzneimittel auf die Wirkung des Arzneimittels ausüben. Dabei soll auf Verstärkung oder Abschwächung und Verlängerung oder Verkürzung der Wirkung hingewiesen werden. Es sind nur die klinisch relevanten Wechselwirkungen zu nennen, soweit relevant, auch die Bestandteile, die für die Wechselwirkungen verantwortlich sind. Auch Beeinflussungen von Wirkungen anderer Arzneimittel infolge der Anwendung des Arzneimittels sind, falls von Bedeutung, aufzuführen. Bei [107] ist dann unter 9.1 hinzuzufügen: »Wie beeinflusst . . . die Wirkung anderer Arzneimittel?«.

Siehe im übrigen Rdn.316. Gegebenenfalls sind auch die Angaben zu B. 1.6.2 hier zu berücksichtigen.

#### 10. Warnhinweise

- 383 Hier sind in erster Linie solche Warnhinweise gemeint, die allgemein angeordnet sind (siehe Rdn.314). Zur Vermeidung von Verweisungen bietet sich die Zusammenfassung der Rubriken 8 und 10 unter 8 an.

#### 11. Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

- 384 Die Angaben sind erforderlichenfalls nach Indikation und persönlichen Verhältnissen des Patienten (Alter, Geschlecht, weitere Erkrankungen) zu gliedern.
- 385 Die vorgesehenen Dosierungsbereiche werden mit Einzel- und Tagesdosen (sowie Maximaldosen) und mit der Anwendungshäufigkeit angegeben.

Bei abgeteilten Monopräparaten sind zunächst die Stückzahl und anschließend in Klammern die Wirkstoffmenge anzugeben, z. B.: »Erwachsene nehmen täglich 2 mal 1 bis 2 Tabletten (50 bis 100 mg). Sie dürfen pro Tag also höchstens 4 Tabletten (200 mg) einnehmen«. Hier ist erforderlichenfalls auch eine Dosisreduktion bei Leber- oder Niereninsuffizienz anzusprechen.

- 386 Für den Patienten ist es wichtig, daß die Anwendungstechnik anschaulich beschrieben wird. Beispielsweise: »Nehmen Sie die Tabletten bitte mit ausreichend Flüssigkeit ein (z. B. mit einem Glas Wasser).« oder »Lösen Sie die Brausetablette bitte in einem Glas Wasser auf und trinken Sie das Glas vollständig aus.« oder « Zur Herstellung der Lösung, die Sie einnehmen sollen, gehen Sie folgendermaßen vor: Füllen Sie die Flasche bis zur Markierung (weißer Strich) mit Leitungswasser auf. Schütteln Sie die Flasche, bis das gesamte Trockenpulver von Wasser benetzt ist. Anschließend wird sich der Schaum absetzen. Füllen Sie danach noch einmal die Flasche bis zur Markierung (weißer Strich) mit Leitungswasser auf und schütteln Sie sie kräftig. Es ergeben sich so 100 ml der gebrauchsfertigen Lösung.«
- 387 Weiterhin sind die genauen Einnahmezeiten anzugeben (morgens, mittags, kurz nach den Mahlzeiten).
- 388 Falls möglich, sind Angaben zur normalen Therapiedauer, maximalen Therapiedauer und zu behandlungsfreien Intervallen aufzunehmen; erforderlich sind solche Angaben zur Dauer der Anwendung, wenn das Arzneimittel nur begrenzte Zeit angewendet werden soll. Beispiel: »Die Be-

handlung mit . . . dauert 10 Tage. Halten Sie bitte diese Zeit auch ein, wenn Sie sich bereits besser fühlen.«

## 12. Überdosierung und andere Anwendungsfehler

- 389 Hier erfolgen erforderlichenfalls Hinweise für den Fall der Überdosierung, der unterlassenen Einnahme oder Hinweise auf die Gefahr von unerwünschten Folgen des Absetzens. Verdeutlichen Sie bitte dem Patienten, was er nach einer unregelmäßigen Einnahme des Präparates zu beachten hat (z.B. nicht die doppelte Menge nach einer vergessenen Einzeldosis zu nehmen). Auch Maßnahmen bei Suizidversuch - soweit angebracht - und versehentlicher Überdosierung (z. B. bei Kindern) gehören ggf. hierher.

## 13. Nebenwirkungen

- 390 Beachten Sie bitte, daß Maßnahmen zur Verhinderung von Nebenwirkungen, wie z.B. der Verkehrswarnhinweis, unter 8. angegeben werden. Maßnahmen, durch die eingetretene Nebenwirkungen beseitigt oder zumindest abgeschwächt werden, sind hier anzugeben.
- 391 Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und Schweregrad unterteilt. Die Häufigkeit soll bei allen Nebenwirkungen, bei denen dies möglich ist, in der Gebrauchsinformation angegeben werden. Die geschätzte Häufigkeit gliedert sich z. Zt. in
- häufig (über ca.10 %)
  - gelegentlich (1 % bis ca. 10 %)
  - selten (weniger als ca. 1 %)
  - Einzelfälle.
- 392 Falls exakte Daten vorliegen, können auch diese angegeben werden.

Innerhalb der verschiedenen Häufigkeiten sollen die entsprechenden Nebenwirkungen möglichst mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt werden. Besonders schwerwiegende, typische Nebenwirkungen des Arzneimittels können auch unabhängig von ihrer Häufigkeit an den Anfang der Auflistung gestellt oder besonders hervorgehoben werden: insbesondere solche Nebenwirkungen, bei denen ein dringender Handlungsbedarf besteht. Eine Gliederung nach Organsystemen und Häufigkeiten ist ebenfalls möglich.

- 393 Sollte es Nebenwirkungen geben, die besonders am Anfang der Behandlung auftreten und wieder abklingen oder erst nach längerer Anwendungszeit vorkommen, ist darauf hinzuweisen.
- 394 Auch wenn keine Nebenwirkungen anzugeben sind, ist der Hinweis aufzunehmen, daß der Patient dem Arzt oder Apotheker jede Nebenwirkung mitteilen soll, die in der Packungsbeilage nicht aufgeführt ist.

## 14. Hinweise

- 395 Hierher gehört der Hinweis, daß das Arzneimittel nach Ablauf des auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr anzuwenden ist.
- 396 Ist zur Gewährleistung einer ausreichenden Haltbarkeit des Arzneimittels eine Aufbewahrung unter Bedingungen erforderlich, die von den für Arzneimittel allgemein geltende abweichen, geben Sie diese bitte nach dem Hinweis auf das Verfalldatum an.
- 397 Außerdem ist zutreffendenfalls ein Hinweis auf die Haltbarkeitsdauer nach Anbruch oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung des Arzneimittels zu geben: ferner die Warnung vor bestimmten sichtbaren Zeichen dafür, daß das Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist.
- 398 Hinweise auf die Entsorgung der Packung und eventueller Arzneimittelreste gehören ebenfalls hierher.

## 15. Stand der Information

- 399 Das ist das Datum der Freigabe der Packungsbeilage für den Druck, d.h. Monat und Jahr der letzten Überprüfung der Packungsbeilage durch den pharmazeutischen Unternehmer.
- 400 Im übrigen wird auf unsere Ausführungen in den »Empfehlungen für die Abfassung einer Packungsbeilage gemäß § 11 AMG hingewiesen [107].
- 401 Die Aufzählung der Angaben auf der Packungsbeilage ist in den Absätzen 1 - 4 des §11 AMG abschließend geregelt.
- 402 Weitere Angaben (auch die Angabe der Zulassungsnummer, Packungsgrößen, Eigenschaften des Arzneimittels u.a.) sind nach Maßgabe des § 11 Abs. 1 Satz 5 AMG möglich, müsse aber nach § 11 Abs. 5 AMG deutlich abgesetzt und abgegrenzt sein.
- 403 Unzulässig ist es lt. §4a Heilmittelwerbegesetz [12], in der Packungsbeilage eines Arzneimittels für andere Arzneimittel oder andere Mittel zu werben.
- 404 Mit dem Antrag ist der gesamte vorgesehene Text der Packungsbeilage vorzulegen, also auch der der »weiteren Angaben« (Rdn. 444).

### **B.2.4 Fachinformation**

- 405 Einer Fachinformation nach § 11 a AMG bedürfen die zulassungspflichtigen Fertigarzneimittel, die für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben sind, es sei denn, sie sind nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt (§ 11 a Abs. 1 Satz 4 AMG).

Die Fachinformation darf im Unterschied zur Packungsbeilage die Angaben zu mehreren Arzneimitteln enthalten, wenn diese die gleiche qualitative Wirkstoffzusammensetzung, aber z.B. unterschiedliche Dosierungsstärken oder Darreichungsformen aufweisen und - außer dem beantragten - bereits nach dem AMG 76 zugelassen sind oder gleichzeitig beantragt werden.

- 406 Die Art, die Reihenfolge und der Umfang der Angaben richten sich nach § 11 a AMG. Nach Maßgabe dieser Vorschrift können den Fachkreisen in der Fachinformation über die Angaben auf dem Antragsformular und in der Packungsbeilage hinaus zusätzliche Informationen gegeben werden, die sich aus der Dokumentation zum Antrag ergeben (für eine fachliche Beurteilung zweckdienliche Ergänzungen). Andererseits kann in der Fachinformation auf Zusätze, die lediglich der Verbesserung der Allgemeinverständlichkeit der Packungsbeilage dienen, verzichtet werden.
- 407 Vorbehaltlich der Regelung durch eine gesonderte Bekanntmachung werden schon jetzt bei Anträgen im EU-Bereich als Alternative zur Reihenfolge der Angaben (siehe Rdn.406 Fachinformationen akzeptiert, die in Form der oben unter B.1 erläuterten Zusammenfassung der Merkmale (= europäisch »SPC«) strukturiert sind. Ein Schema findet sich im Anhang 4a Die Bekanntmachung erfolgt im Bundesanzeiger. Zu den einzelnen Nummern des § 11 a Abs.1 AMG wird angemerkt:

#### **1. Bezeichnung des Arzneimittels (bzw.... der Arzneimittel)**

- 408 Hier sind alle Arzneimittel, für die die Fachinformation gelten soll, in ihrer vollständigen Bezeichnung (lt. Zulassungsbescheid, aufzuführen. Arzneimittel unterschiedlicher Darreichungsform sollten nicht denselben Namen tragen. Der Hinweis nach § 10 Abs.1 a AMG erfolgt einmal. Das zu Rdn.353 Gesagte gilt hier entsprechend.
- 409 Soweit unter einzelnen Punkten der Fachinformation zwischen den unter 1. aufgeführten Arzneimitteln differenziert werden muß, empfiehlt sich dort eine entsprechende Untergliederung.

## **2. Verschreibungsstatus /Apothekenpflicht**

- 410 Bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ist nur »Apothekenpflichtig« anzugeben. Auf die Regelung des § 11 a Abs.1 Nr. 2 AMG für Betäubungsmittel und Arzneimittel mit Stoffen nach § 49 AMG wird besonders hingewiesen.

## **3. Zusammensetzung des Arzneimittels (bzw der Arzneimittel)**

### **3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

- 411 Die Einordnung der arzneilich wirksamen Bestandteile in chemisch-pharmakologische Gruppen erfolgt nach den fachlichen Gepflogenheiten (ATC-Code). Auf die Klassifizierung der Arzneimittel nach Indikationen (»International Anatomical Classification«) durch die EPHMRA (European Pharmaceutical Marketing Research Association) wird hingewiesen; sie kann zusätzlich angegeben werden.

### **3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile**

- 412 Die Angabe erfolgt wie in der Packungsbeilage. Wenn die Verwendung einer Kurzbezeichnung vorgeschrieben ist, kann hier zusätzlich die wissenschaftliche Bezeichnung nach IUPAC angegeben werden; auch die Strukturformel kann zusätzlich angegeben werden.

### **3.3 Sonstige Bestandteile**

- 413 Hier sind außer den arzneilich wirksamen ohne Ausnahme alle Bestandteile der Art nach anzugeben. Auf sonstige Bestandteile, deren Kenntnis für die Anwendung des Arzneimittels von Bedeutung sein kann (z.B. verdauliche Kohlenhydrate, Lösungsmittel, Salbengrundlagen u.a.) ist zusätzlich hinzuweisen.

Die Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen [32] läßt in der Fachinformation keine zusammenfassenden Bezeichnungen zu.

## **4. Anwendungsgebiete**

- 414 Die Angaben entsprechen B.1.4.1 des Antrags und dem gleichnamigen Abschnitt der Packungsbeilage.

## **5. Gegenanzeigen**

- 415 Hierher gehören die Angaben entsprechend B.1.4.3 des Antrags. Soweit B.1.4.4 (Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung) bedingte Gegenanzeigen enthält, gehören diese ebenfalls hierher. Auch die Angaben unter B.1.4.6 (Schwangerschaft und Stillzeit) können Gegenanzeigen oder bedingte Gegenanzeigen enthalten.

## **6. Nebenwirkungen**

- 416 Hierher gehören die Angaben entsprechend B.1.4.8 des Antrags. Ebenfalls hierher gehören die Angaben unter B.1.4.7 (negative Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen) und Angaben zu B.1.4.4 (Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung), soweit es sich nicht um (bedingte) Gegenanzeigen handelt. Wenn Maßnahmen zur Minderung der unerwünschten Wirkungen getroffen werden können, gehören diese ebenfalls hierher.

## **7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

- 417 Die Angaben entsprechen B.1.4.5 des Antrags (Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen z. B. auch mit Medizinprodukten). Eventuelle Inkompatibilitäten wären unter 9. entsprechend B.1.6.2 aufzuführen. Ein entsprechender Hinweis kann unter 7. zweckmäßig sein.

## **8. Warnhinweise**

- 418 Hier geht es in erster Linie um Warnhinweise nach der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung [19] und um solche, die behördlich durch allgemeine Anordnung verfügt worden sind. Die Angaben entsprechen B.1.4.4 des Antrags (Besondere Warnhinweise).
- 419 In anderen Rubriken der Fachinformation gegebene Warnhinweise sollten hier zusammenfassend wiederholt werden.

## **9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

- 420 Die Angaben entsprechen B.1.6.2 des Antrags (Die wichtigsten chemischen und physikalischen Unverträglichkeiten). Siehe dazu unter 7.

## **10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

- 421 Die Angaben entsprechen B.1.4.2 des Antrags, jedoch ohne die Angaben zur Art und Dauer der Anwendung.

## **11. Art und Dauer der Anwendung**

- 422 Die Angaben entsprechen B.1.4.2, jedoch ohne die Angaben zur Dosierung.

## **12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

- 423 Die Angaben entsprechen B.1.4.9 des Antrags (Überdosierung, Symptome, Gegenmaßnahmen). Ein Hinweis auf 6. kann zweckmäßig sein.

## **13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

- 424 Hierzu gehören auch die Angaben unter B.1.5 des Antrags (Pharmakologische Eigenschaften und soweit für die therapeutische Verwendung zweckdienlich, Angaben zur Pharmakokinetik).

### **• Pharmakologische Eigenschaften**

- 425 Über die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels ist aufgrund der Ergebnisse aus den Studien zur Humanpharmakologie, wie sie sich aus der Dokumentation zu Teil IV.A.1 ergeben, zu informieren. Weiterhin können die pharmakologischen Eigenschaften aufgrund der Ergebnisse, wie sie in der Dokumentation Teil III enthalten sind, dargelegt werden.

### **• Toxikologische Eigenschaften**

- 426 Über die toxikologischen Eigenschaften des Arzneimittels bzw. seiner wirksamen Bestandteile (gegebenenfalls weiterer toxikologisch relevanter Bestandteile), die sich aus der Dokumentation zu Teil III ergeben, ist zu informieren, besonders über toxische Dosen und über Vergiftungsercheinungen sowie unerwünschte und toxische Wirkungen als Ergebnisse von Tierstudien.

Sollten Informationen über unerwünschte oder toxische Wirkungen beim Menschen vorliegen, so ist dies unter »Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel« oder unter »Nebenwirkungen« aufzuführen.

- 427 Die Angaben erstrecken sich auf die  
Akute Toxizität und chronische Toxizität,  
Mutagenität,  
Kanzerogenität,  
Reproduktionstoxizität.
- 428 Wenn zu einem der obigen Bereiche Erkenntnisse fehlen, ist dies anzugeben und zu begründen.

#### • **Pharmakokinetik**

- 429 Aussagen zur Pharmakokinetik des Arzneimittels am Menschen umfassen Angaben über Resorption, Verteilung, Eiweißbindung, Metabolismus und Exkretion (Elimination), ggf. auch Angaben über diese Größen bei bestimmten Patientengruppen basierend auf den unter IV.A.2 gemachten Ausführungen.
- 430 Liegen keine Erkenntnisse beim Menschen vor, ist dies zu vermerken.

#### • **Bioverfügbarkeit**

- 431 Die Liste der Arzneimittel, für die Bioverfügbarkeitsuntersuchungen erforderlich sind (§ 26 Abs. 3 AMG), ist im Bundesanzeiger veröffentlicht und wird dort in unregelmäßigen Abständen aktualisiert, so am 13. Juli 1995 in einer 7. Bekanntmachung [113].
- 432 Die Bioverfügbarkeit des Fertigarzneimittels beim Menschen ist hinsichtlich Ausmaß im Vergleich zu entweder einer i.v. Gabe des Arzneistoffes (absolute Bioverfügbarkeit) oder einer Gabe des Arzneistoffes in Lösung/Suspension bzw. einer anderen Referenz (relative Bioverfügbarkeit) anzugeben.
- 433 Zeitpunkt und Höhe des Maximalspiegels müssen mitgeteilt werden. Wurde die Fachinformation für mehrere Arzneimittel erstellt, müssen die Angaben zum Ausmaß, zum Zeitpunkt sowie zur Höhe des Maximalspiegels für jedes der Arzneimittel getrennt angegeben werden.
- 434 In diesem Abschnitt ist eine Abbildung wiederzugeben, die den zeitlichen Verlauf des Spiegels im Plasma (bei Untersuchungen ausschließlich an Urindaten den zeitlichen Verlauf der Exkretionsdaten pro Zeiteinheit) des Fertigarzneimittels im Vergleich zur Referenz darstellt.
- 435 Wurde die Fachinformation für mehrere Arzneimittel erstellt, müssen Abbildungen für jedes einzelne Arzneimittel dargestellt werden.
- 436 Wurden keine Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit des/der Fertigarzneimittel(s) durchgeführt, ist dies anzugeben.

#### **14. Sonstige Hinweise**

- 437 Hierher gehört eine Angabe zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit, die entweder B.1.4.6 des Antrags entspricht oder ein Hinweis auf diesbezügliche Angaben unter 5.

Außerdem sind hier Hinweise zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen möglich, wenn sie keinem anderen Abschnitt zuzuordnen sind.

#### **15. Dauer der Haltbarkeit**

- 438 Die Angaben entsprechen B.1.6.3 des Antrags. Das Verfalldatum gehört nicht hierher.

#### **16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

- 439 Die Angaben entsprechen B.1.6.4 des Antrags. Es sind nur besondere, d.h. über das bei sachgerechter Lagerung Übliche hinausgehende, Anforderungen zu nennen. Der Kinder-Hinweis (§ 10 Abs. 1 Nr.12 AMG) gehört nicht hierher.

**16a. Entsorgung** (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln)

- 440 Hierher gehören begründete Angaben, ob besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln zu treffen sind, und wenn ja, die konkrete Art der Maßnahme. Wenn keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind, ist auch dies hier anzugeben.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

- 441 Die Angaben entsprechen A.2.0 und A.2.2.1 (s. auch B.1.3 und B.1.6.5) des Antrags. Ein unverkäufliches Muster braucht hier nicht aufgeführt zu werden.

**18. Stand der Information**

- 442 Das Datum wird erst mit Drucklegung der Fachinformation bestimmt.

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

- 443 Die Angabe entspricht A.3 (Antragsteller) und B.1.6.7.
- 444 Weitere Angaben, die mit der Verwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen, sind zulässig, müssen aber von den Angaben unter 1. bis 19. deutlich abgesetzt und abgegrenzt sein (§11a Abs.1 Satz 3 AMG), z.B. die Angabe des Herstellers.

**B.3 SPC-Kopien von Zulassungen im EWR**

- 445 SPC = Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) heißt das Kernstück der auf der Grundlage von EG-Gemeinschaftsrecht erteilten Zulassungen. Diese Zusammenfassungen sind zu den unter A.5 aufgeführten Zulassungen im EWR vorzulegen. Die Texte sollten in deutscher oder englischer Sprache als Anlagen in den Teil I eingereicht werden.

**C. Sachverständigengutachten**

- 450 Die Sachverständigengutachten nach § 24 Abs.1 Nrn.1 bis 3 AMG, d. h. das analytische Gutachten, das pharmakologisch-toxikologische Gutachten und das klinische Gutachten sind unverzichtbarer Bestandteil eines jeden Zulassungsantrags.
- 451 Im EU-Bereich sind sie in gleichem Maße bedeutsam. Es empfiehlt sich daher, auch die »Mitteilung an die Antragsteller« von 1989 [251], Seiten 64 bis 175 (Anhang 11, »Sachverständigengutachten«), einschließlich des Entwurfs »Notice to Applicants« von 1996 [225], Seiten 16 bis 21, zu Rate zu ziehen.
- 452 Sorgfältig ausgearbeitete Gutachten tragen wesentlich zu einer zügigen Bearbeitung des Antrages bei. Sie gehören zu den Voraussetzungen für die Zulassung des Arzneimittels. Neben der Zusammenfassung ist eine umfassende und eingehende objektive Bewertung der mit dem Antrag vorgelegten Unterlagen von größter Wichtigkeit. Die Sachverständigen (Gutachter) müssen den Antrag auf Zulassung des Arzneimittels jeweils auf ihrem Fachgebiet nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zeitpunkt der Antragstellung kritisch beurteilen: eine bloße Zusammenfassung der sich aus den Unterlagen ergebenden Informationen genügt nicht.
- 453 Bei Begutachtung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial im Sinne von § 22 Abs. 3 AMG ist auch § 24 Abs. 2 AMG zu beachten.
- 454 Soweit es - z. B. für die Beurteilung auf Sondergebieten - zweckmäßig ist, kann sich das Gutachten aus mehreren Teilgutachten zusammensetzen oder von mehreren Gutachtern gemeinsam erstellt werden.

- 455 Nach »Mitteilung an die Antragsteller« [251], Seiten 68/69, geht dem eigentlichen Gutachten ein »Produktprofil« von 1 bis 2 Seiten voraus, das Schlüsseldaten aus dem Antrag aufgreift (siehe auch Rdn. 464. Rdn. 488, Rdn. 500). Darin ist/sind darzustellen,
- a) Art des Antrags
    - ein Arzneimittel, das einem bereits am Markt befindlichen im wesentlichen gleichartig ist;
    - ein neuer Wirkstoff oder
    - eine neue Kombination bekannter Wirkstoffe oder
    - eine neue Darreichungsform oder
    - eine neue Stärke oder
    - eine Erweiterung der Indikationen
  - b) Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften
    - die chemische Struktur des Wirkstoffes (der Wirkstoffe)
    - die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes (der Wirkstoffe) und die Eigenschaften der Arzneiform, die einen Einfluß auf die pharmakokinetischen Parameter und die klinische Wirksamkeit haben könnten
  - c) Indikationen
    - die in Abhängigkeit von der Dosierung vorgeschlagenen therapeutischen Indikationen und deren Begründung
    - die pharmakologische und therapeutische Klassifizierung des arzneilich wirksamen Bestandteils (der Bestandteile) zur Darstellung der Wirkungen
  - d) Vorsichtsmaßnahmen
    - wichtige Vorsichtsmaßnahmen und Warnungen, die sich aus den vorklinischen Studien ergeben (Toxikologie und Pharmakologie)
  - e) Inverkehrbringen und Zeitraum danach
    - eine Aufstellung aller Überwachungsmaßnahmen nach dem Inverkehrbringen
    - eine Aufstellung der in anderen Ländern bereits erteilten und beantragten Zulassungen.
- 456 Die Zusammenfassung der Daten aus der Dokumentation erfolgt nach Möglichkeit in tabellarischer Form auf Datenbögen, die dem Gutachten beigelegt werden. Zu den für die Erstellung der Datenbögen erforderlichen Formblättern siehe die Ausführungen zu C.1 bis C.3, weiter unten.
- 457 Auf den Datenbögen ist jeweils die Fundstelle der Daten in der Dokumentation anzugeben. Wenn keine Datenbögen beigelegt werden können, muß diese Bezugnahme im Gutachten selbst (auf dem Rand) erfolgen.
- 458 Nach § 24 Abs. 3 AMG sind den Sachverständigengutachten Angaben über den Namen, die Ausbildung und die Berufstätigkeit des Sachverständigen beizufügen. Als Gutachter kommen auch Sachverständige aus dem Betrieb des Antragstellers in Frage. Die beruflichen Beziehungen des Gutachters zum Antragsteller müssen jeweils dargelegt werden. Die Sachverständigen müssen das Gutachten eigenhändig unterschreiben und dabei den Ort und das Datum der Erstellung des Gutachtens angeben. Die Verantwortlichkeit des Antragstellers für seinen Antrag wird dadurch nicht berührt.
- 459 Aus den Angaben über die Gutachter müssen sich jeweils die folgenden Qualifikationen ergeben:
- Analytisches Gutachten:* Aus den Angaben über den (die) Sachverständigen muß hervorgehen, daß er (sie) die erforderliche Qualifikation zur Beurteilung der Qualität (Analytik und Technologie) des Arzneimittels besitzt (besitzen).
- Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten:* Der Beleg der Qualifikation des (der) Sachverständigen muß sich auf dessen (deren) Fähigkeit zur Beurteilung pharmakologisch-toxikologischer Befunde bei der Arzneimittelprüfung erstrecken. Dazu reicht die Charakterisierung der durchlaufenen Ausbildung durch die Angabe des Abschlusses; z. B. als »Fachtierarzt für Pharmakologie und Toxikologie«, allein nicht aus.

*Klinisches Gutachten:* Der Beleg der Qualifikation des (der) Sachverständigen muß sich auf die Fähigkeit zur Beurteilung klinischer Befunde bei der Arzneimittelprüfung erstrecken.

- 460 Die Gutachten sollen vorzugsweise in deutscher Sprache vorgelegt werden. Bei Übersetzungen aus dem Englischen sollte der Originaltext beigelegt werden (siehe auch Rdn.122).

### **C.1 Analytisches Gutachten (Zusammenfassendes und bewertendes Sachverständigengutachten zur Qualität)**

- 461 Für das analytische Gutachten fordert der § 2 der »Verordnung zur Festlegung von Anforderungen an den Antrag auf Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln« [28] die Zusammenfassung der einzelnen Aussagen in den vorgelegten Unterlagen in »Formblättern zur Kurzdokumentation der Qualität«. Als solche dienen die unter Rdn.456 erwähnten Formblätter für die Erstellung der Datenbögen, die in »Mitteilung an die Antragsteller« [251], Seiten 79 bis 99 abgedruckt sind und bei der Bundesanzeiger Verlagsges.mbH bezogen werden können. Sie treten an die Stelle der in der Bekanntmachung vom 02. Januar 1990 [92] unter 2.1 erwähnten Formblätter zur Kurzdokumentation.
- 462 Für Radiopharmaka stellt die EG-Kommission unter dem Titel »Adaption of Pharmaceutical Expert-Report to Radiopharmaceuticals«, Aktenzeichen III/3561/91-EN FINAL, entsprechende Formblätter zur Verfügung.
- 463 Falls keine Formblätter benutzt werden können, ist vom Sachverständigen die jeweilige Seite der Dokumentation, auf die sich seine Angabe bezieht, auf dem Rand des Gutachtens anzugeben.
- 464 Das Sachverständigengutachten sollte mit einem kurzen ( 1 - 2 Seiten) Resümee (»Produktprofil«, siehe Rdn. 455) des Zulassungsantrags eingeleitet werden.
- 465 In dem Sachverständigengutachten müssen alle vom Antragsteller spezifizierten Qualitätsmerkmale sowie die entsprechenden Prüfverfahren kurz angeführt und hinsichtlich ihrer Eignung bewertet werden. Die Bewertung muß den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis einschließen sowie eine Entscheidung ermöglichen, ob die angegebene chemische Struktur des/der Wirkstoffe(s) ausreichend begründet sowie die jeweils spezifizierte Qualität einschließlich der Haltbarkeit der Zubereitung angemessen und mit den dokumentierten Angaben belegt ist.
- 466 Das Gutachten ist so abzufassen, daß auch ohne Dokumentation ein klares Bild von den Eigenschaften, der Qualität, den vorgeschlagenen Spezifikationen und Kontrollverfahren entsteht. Ferner muß es genaue Querverweise (Angabe der Seite) zu den in den Qualitätsunterlagen enthaltenen Angaben aufweisen.
- 467 Das Ordnungsprinzip des Sachverständigengutachtens muß das des Antrags (siehe Teil II des Antragsformulars) sein.
- 468 Das Sachverständigengutachten zur pharmazeutischen Qualität muß vollständig und fortlaufend paginiert werden; zusätzlich ist jede Seite des Sachverständigengutachtens mit dem Datum der Erstellung zu versehen.

### **C.2 Pharmakologisch-toxikologisches Gutachten**

- 469 Ausgangspunkt für das zu erstellende Gutachten sind die Berichte über die zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik (einschließlich Metabolismus) und Toxikologie durchgeführten Untersuchungen (Teil III des Antrags).
- 470 Anhand dieser Berichte sind die entsprechenden Datenbögen auszufertigen (durch Ausfüllen der bei der Bundesanzeiger Verlagsges.mbH erhältlichen Formblätter, siehe Erläuterungen zu Teil III, Rdn.806). Unter diesen Formblättern befindet sich eines (»Teil I C 2«), das die Datenbögen aufzählt und eines (»Teil III«), das Bezug auf die Fundstellen in der Dokumentation nimmt. Die auf diesen beiden Formularen angegebene Strukturierung ist bei den Punkten A bis C nicht mehr

maßgeblich; sie wird bei der Überarbeitung der Mitteilung an die Antragsteller [251] aktualisiert werden. Entnehmen Sie die richtige Zuordnung der Datenbögen zur Dokumentation bitte den Rdn.808 bis 827.

- 471 Die Datenbögen sind als Anlage zum Gutachten und unbedingt in der für den Teil III des Antrags vorgegebenen Reihenfolge einzureichen. Lassen Sie sich nicht durch die unter Rdn.470 dargelegte Unstimmigkeit bei den Formblättern irritieren.
- 472 Zusätzlich können, z. B. bei ansonsten unübersichtlicher großer Informationsfülle für die Gebiete Pharmakodynamik, Pharmakokinetik (einschließlich Metabolismus) und Toxikologie, getrennte verbale Zusammenfassungen erstellt und dem Gutachten als weitere Anlage zugefügt werden.
- 473 Die Datenbögen (Rdn. 470) und die fakultativen Zusammenfassungen nach Rdn. 472 sollen alle Informationen enthalten, die für die Abfassung des Gutachtens und zu dessen Verständnis erforderlich sind.
- 474 Das Gutachten soll auf die Datenbögen (und gegebenenfalls auf die zusätzlichen Zusammenfassungen) verweisen. Soweit Datenbogen vorzulegen sind (siehe Rdn.806 und Rdn.807), ist ein Verweis auf den Teil III der Dokumentation im Gutachten unbedingt zu vermeiden,
- 475 Sofern »anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial« nach § 22 Abs.3 AMG eingereicht wird (siehe Erläuterungen zu Teil III), ist dieses ebenfalls gutachterlich zu bewerten (§ 24 Abs.2 AMG). Die Versicherung, das Arzneimittel sei nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse geprüft, reicht als gutachterliche Stellungnahme nicht aus.
- 476 Stützt sich das Gutachten auf zusätzliche, in der Dokumentation nicht enthaltene Daten, sind diese bibliographisch zu belegen.
- 477 Das Gutachten soll eine nachvollziehbare Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik (einschließlich Metabolismus) und Toxizität vornehmen.
- 478 Im Gutachten soll eine Begründung gegeben werden, wenn im Ansatz oder im Umfang der Untersuchungen von den Richtlinien der EG abgewichen worden ist.
- 479 Zusammenhänge mit Teil II (Qualität) und Teil IV (Klinik) der Dokumentation bzw. den entsprechenden Gutachten (Teile I.C.1 und I.C.3) sowie zu bekannten Arzneimitteln sind darzustellen. Ebenso ist die einschlägige wissenschaftliche Literatur zu berücksichtigen.
- 480 Am Ende des Gutachtens sollte festgestellt werden, daß alle Studien, die nach dem 01. Juli 1987 begonnen wurden und für die es angezeigt ist, in Übereinstimmung mit GLP-Regeln durchgeführt worden sind.
- 481 Das Gutachten soll ohne Anhänge im Umfang 25 Seiten nicht überschreiten.

#### **Inhalt und Aufbau des Gutachtens:**

- 482 Aus dem Sachverständigengutachten soll hervorgehen, welche toxischen Wirkungen und welche pharmakologischen Eigenschaften das Arzneimittel hat. Insbesondere sollte eine Bewertung der Ergebnisse der Untersuchungen im Hinblick auf die vorgesehene Anwendung beim Menschen erfolgen.
- 483 Toxikologische Untersuchungen, die das gleiche Problem zum Gegenstand haben, sollten inhaltlich zusammenhängend, unter Angabe ihres Wertes für die Übertragbarkeit von einer Tierspezies auf die andere und vom Tier auf den Menschen dokumentiert werden.
- 484 Wenn andere Methoden anstelle von Ganztiersversuchen eingesetzt werden, sollte deren Validität nachgewiesen werden.

- 485 Im Falle von Abweichungen von Dosis-Wirkungs-Beziehungen (z. B. nach höheren Dosierungen oder nach wiederholter Applikation) sollte dies erläutert werden.
- 486 Abweichungen zwischen der in den pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Studien verwendeten Form (z.B. Chiralität, chemische Modifikationen, Verunreinigungen) und der Form, die im Arzneimittel enthalten ist, sollten dargelegt werden. Die mögliche Bedeutung für die erhaltenen Ergebnisse ist zu diskutieren.
- 487 Im Unterschied zur Dokumentation (Teil III) soll das Gutachten wie folgt gegliedert werden:
- Einleitung:
- 488 Dem Sachverständigengutachten geht ein kurzes (1-2 Seiten) Resümee des Zulassungsantrags (das Produktprofil, siehe Rdn. 455) voraus.
- Pharmakodynamik:
- 489 Die Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkungen und der Wirkungsweise sollten erläutert werden. Die Untersuchungen auf funktionelle Parameter sollten gegliedert werden nach:
- Untersuchungen auf funktionelle Parameter nach erwünschten Effekten (spezielle Pharmakodynamik)
  - Untersuchungen auf funktionelle Parameter zusätzlich zu den erwünschten Effekten (generelle Pharmakodynamik)
  - Untersuchungen auf funktionelle Parameter durch Arzneimittelwechselwirkungen.
- Pharmakokinetik:
- 490 Nachfolgende Kriterien sollten erläutert werden:
- die Untersuchungsmethoden (inklusive der Empfindlichkeit der Methode)
  - Pharmakokinetische Modelle
  - Pharmakokinetische Parameter
  - statistische Auswertverfahren
- 491 Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung sowie die Proteinbindung und die auftretenden Metaboliten sollten beurteilt werden. Aussagen über das Verhalten der Metaboliten sowie deren pharmakologische und toxikologische Wirkungen sollten (wenn möglich) erläutert werden.
- 492 Unterschiede der Kinetik und der Biotransformation zwischen den Spezies sowie Unterschiede zum Menschen sollten dargestellt werden. Aus den pharmakokinetischen Ergebnissen ist die Relevanz der durchgeführten toxikologischen Untersuchungen abzuleiten. Anhaltspunkte für die therapeutische Breite, für eine mögliche Gefährdung, Kumulation, Interaktion mit anderen Stoffen usw. sollten aufgezeigt werden.
- Toxizität:
- 493 Bei allen toxikologischen Studien sollten die Gründe nachgewiesen werden für:
- die Auswahl der Spezies
  - die Anzahl der Versuchstiere
  - die Anwendungsart
  - die Dosierung

- die Dauer der Behandlung bzw des Versuchs

494 Beurteilt werden sollten der Zeitraum des Auftretens der toxischen Wirkung, die Dosisabhängigkeit und die Reversibilität bzw. Irreversibilität sowie alle spezies- oder geschlechtsbedingten Unterschiede unter besonderer Berücksichtigung der nachfolgenden Merkmale:

- die toxischen Symptome
- die Todesursachen
- die klinisch-chemischen und hämatologischen Befunde,
- die pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde,
- die Wechselwirkungen zwischen Bestandteilen des Arzneimittels (fixe Kombinationen),
- Fertilität, Embryotoxizität (insbesondere Teratogenität), und Peri/Postnataltoxizität
- die mutagene Wirkung, wobei die chemische Struktur der Verbindung, die Wirkungsweise und die Beziehung zu bekannten Mutagenen berücksichtigt werden sollten,
- das onkogene/kanzerogene Potential unter Berücksichtigung der chemischen Struktur, der Beziehung zu bekannten Karzinogenen und des mutagenen Potentials,
- die lokale Verträglichkeit,
- die Immuntoxizität,
- die Ergebnisse eventueller weiterer Untersuchungen zur Klärung spezieller Fragestellungen.

495 Schlußfolgerungen:

Der Sachverständige sollte eine Bewertung und Interpretation der pharmakologischen und toxikologischen Ergebnisse vornehmen. Zusammenhänge, auch mit der Qualität des Arzneimittels und mit den Ergebnissen der klinischen Prüfung sowie zu bekannten Arzneimitteln, sollten dargestellt werden. Die einschlägige wissenschaftliche Literatur sollte berücksichtigt werden.

Fehler in Art und Umfang der durchgeführten Versuche und der Dokumentation sollten bemängelt werden. Der Bedarf an zusätzlichen Untersuchungen sollte dargelegt werden. Das Weglassen bestimmter Studien (z. B. Kanzerogenitätsstudien und Studien zur Reproduktionstoxizität) ist zu begründen.

496 Der Gutachter sollte stets folgende Risiken diskutieren:

- Die Folgen der Anwendung des Arzneimittels vor und während der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit.
- Die mutagene Wirkung.
- Das onkogene/kanzerogene Risiko für den Menschen. Liegen epidemiologische Daten vor, so sollten diese berücksichtigt werden.
- Mögliche irreversible Schäden.

497 Der Sachverständige sollte die Vor- und Nachteile der Anwendung des Arzneimittels darlegen und Anwendungsbeschränkungen aufführen.

498 Die für die Packungsbeilage und für die Fachinformation vorgesehenen Texte sollten unter Berücksichtigung der pharmakologischen und toxikologischen Ergebnisse sowie gruppenspezifischer Eigenschaften bekannter Arzneimittel derselben Gruppe beurteilt werden. Erforderlichenfalls sollten Änderungs- bzw. Ergänzungsvorschläge gemacht werden.

### **C.3 Klinisches Gutachten**

499 Die folgenden Ausführungen zur Gliederung und zum Inhalt des Gutachtens sind im Zusammenhang mit der Mitteilung an die Antragsteller [251], Seiten 65 bis 69 und 158 bis 175, einschließlich Notice to Applicants [225], Seiten 16 bis 19, der EU zu verstehen.

500 Danach geht dem eigentlichen Gutachten ein »Produktprofil«voraus (siehe Rdn. 455) und werden tabellarische Übersichten beigefügt. Formblätter für diese sind in der Mitteilung an die Antragsteller [251], Seiten 171 bis 175 (Anhang A1, A2, A3 und B). abgedruckt, neuere als ANNEXE 3a und 3b in »Guideline on the Assessment Report (AR)« [224].

501 Neben diesen Tabellen, die obligatorisch sind, wird im EU Bereich empfohlen, dem Gutachten zusätzlich eine konzise Zusammenfassung (>written summary«) in freiem Text beizufügen (Notice to Applicants [225], Seiten 17 bis 19).

502 Das klinische Gutachten stellt eine kritische und bewertende Zusammenfassung aller vom Antragsteller zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eingereichten klinischen Dokumente dar.

Es soll enthalten:

503 1. Verzeichnis der klinischen Einzelberichte:

In der zusammenfassenden Bewertung aller Berichte über einzelne klinische Studien ist in einer Übersicht ein Verzeichnis aller klinischen Studien zu geben, denen laufende Nummern zuzuordnen sind.

504 2. Indikationsverteilung und Behandlungsdauer:

In einer tabellarischen Übersicht ist darzustellen, wieviele Patienten in jeder einzelnen beanspruchten Indikation mit dem Präparat wie lange behandelt worden sind. Bei Unterschieden in der Behandlungsdauer innerhalb der Indikationen ist die entsprechende Verteilung der Behandlungsdauern anzugeben

505 3. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Die Übersicht ist weiterhin zu untergliedern in Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts sowie die Altersverteilung nach Geschlecht getrennt darzustellen.

506 4. Therapeutische Wirksamkeit:

In einer weiteren Übersicht sind die primären Zielgrößen der einzelnen Studien zu nennen. Es ist anzugeben, ob die beobachteten Differenzen bei diesen Zielgrößen als biometrisch signifikant und klinisch relevant angesehen werden. Wenn möglich sind Konfidenzintervalle anzugehen. Wurden in den einzelnen klinischen Prüfungen unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der gleichen Zielgröße herangezogen, ist darzulegen, inwieweit die gefundenen Ergebnisse vergleichbar sind.

507 Auf Grundlage dieser Darstellungen ist zu 1. bis 4. darzulegen, ob eine Wirksamkeit als ausreichend belegt anzusehen ist. Insbesondere sind bei biometrisch als signifikant befundenen Unterschieden die klinische Relevanz und therapeutische Bedeutung der jeweiligen beobachteten Differenz zu diskutieren.

508 5. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen:

Alle in den klinischen Prüfungen beobachteten unerwünschten Ereignisse sind zu nennen, und für jedes ist die Häufigkeit des Auftretens anzugeben. Die Liste soll mit den am häufigsten vorkommenden Ereignissen beginnen und mit den seltensten enden. Für jedes unerwünschte Ereignis ist eine Einzelfallbewertung vorzunehmen, in der zum Zusammenhang zwischen Arzneimittelgabe und Auftreten der unerwünschten Erscheinung Stellung genommen werden muß. Die Häufigkeit der nach dieser Einzelfallbewertung als Nebenwirkungen eingestuft Ereignisse ist in die Liste aufzunehmen. Falls die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse beim Vergleich verschiedener Studien oder Studiengruppen mit der Dosis in Beziehung stand, sind entsprechende Angaben zu machen. Statistische Methoden - vergleichbar solchen, die in Meta-Analysen Anwendung finden sollen eingesetzt werden, um eine umfassende Beurteilung über alle Studien hinweg zu gewährleisten.

509 Weiterhin ist auf die Folgen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, z. B. versehentliche i. a. Injektion, und ihrer Behandlung einzugehen, falls dazu Beobachtungen vorliegen. Gegebenenfalls ist zur Frage der psychischen oder physischen Abhängigkeit Stellung zu nehmen. Falls entsprechende Beobachtungen vorliegen, sind in diesem Abschnitt weiterhin Angaben über Notfallmaßnahmen zur Behandlung unerwünschter Erscheinungen oder bei Überdosierungen erbeten.

510 Wurden in den einzelnen klinischen Prüfungen unterschiedliche Methoden zur Ermittlung des Auftretens unerwünschter Ereignisse oder bei der Bewertung des Kausalzusammenhanges herangezogen, so ist darzulegen, inwieweit die gefundenen Ergebnisse durch die unterschiedlichen Methoden beeinflusst sind.

511 6. Gründe für die vorzeitige Beendigung einzelner oder aller Prüfungen:

Gründe für die Beendigung der Prüfung sind unter Angabe der Anzahl der Patienten für den jeweiligen Grund und für jede der Prüfungen aufzulisten.

7. Schlußfolgerung:

512 Aus der Gesamtheit aller vorhandenen Daten sollen aufgrund einer abwägenden Bewertung von therapeutischem Nutzen und medizinischen Risiken die notwendigen Schlußfolgerungen für die Anwendung des Arzneimittels gezogen werden. Diese Bewertung soll an folgenden Gesichtspunkten ausgerichtet sein:

- Art und Ausmaß der hinreichend belegten therapeutischen Wirksamkeit bestimmen die Formulierung der Anwendungsgebiete. Der Wortlaut soll zusätzlich den Stellenwert des Arzneimittels innerhalb verfügbarer therapeutischer Alternativen für jedes Anwendungsgebiet erkennen lassen.

- Die mit der Therapie verbundenen Risiken, unerwünschten Wirkungen, Wechselwirkungen, gegebenenfalls ein Abhängigkeitsrisiko sowie eine Beeinflussung des Verhaltens im Straßenverkehr, Risiken für Schwangerschaft, Stillzeit, Säuglings- und Kindesalter, höheres Lebensalter oder Risiken, wie sie beispielhaft mit der Einschränkung von Leber- oder Nierenfunktionen einhergehen, sollen dargestellt werden.

- Die medizinische Vertretbarkeit der nicht vermeidbaren Risiken im Hinblick auf Art und Ausmaß der Wirksamkeit muß dar gelegt und begründet werden, und sowohl für die nicht vermeidbaren als auch die vermeidbaren Risiken muß gezeigt werden, daß sie durch Gegenanzeigen oder sonstige Hinweise ausreichend sicher ausgeschlossen werden können.

516 Diese Abwägung muß unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Dosierung und Anwendungsdauer, die zu begründen sind, erfolgen. Es ist dabei besonders darauf zu achten, daß jeweils die mit einer bestimmten Dosierung erreichbare Wirksamkeit gegen das bei derselben Dosierung zu berücksichtigende Risiko ab gewogen wird. Schlußfolgerungen hinsichtlich einer optimalen Dosierung, die das günstigste Verhältnis zwischen therapeutischer Wirksamkeit und therapiebedingten Risiken darlegt, sollen, wo immer möglich, gezogen werden. Dies gilt für Einzeldosen und jedes empfohlene Dosierschema mit Berücksichtigung der jeweiligen Dauer der Anwendung.

517 Soweit Beobachtungen zur Wirkung des Arzneimittels nach Überdosierung vorliegen, sollten diese und gegebenenfalls Maßnahmen zur Therapie von Überdosierungen berichtet werden.

## **Teile II bis IV des Antragsformulars**

### **Zu Teil II**

518 Auf dem Antragsformblatt sind die Stellen anzugeben, an denen sich die entsprechenden Unterlagen in der Dokumentation befinden (Band, Seite). Wo die Dokumentation keine Angaben (Unterlagen) enthält, ist dies durch einen Strich kenntlich zu machen. Zur Anordnung und Gestaltung der Dokumentation siehe A.8, Rdn.282 bis Rdn.290 und Rdn.291 bis Rdn.294.

### **Zu Teil III**

- 519 Auf dem Antragsformblatt ist zunächst anzukreuzen, ob die Ergebnisse von Untersuchungen zu dem beantragten Arzneimittel (§22 Abs.2 AMG) vorgelegt werden oder ob anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial (§22 Abs.3 AMG) vorgelegt wird. Wenn letzteres durch Untersuchungen am Arzneimittel ergänzt wird, sind beide Felder anzukreuzen.
- 520 Auf dem Antragsformblatt sind die Stellen anzugeben, an denen sich die entsprechenden Unterlagen in der Dokumentation befinden (Band, Seite). Wo die Dokumentation keine Angaben (Unterlagen) enthält, ist dies durch einen Strich kenntlich zu machen. Zur Anordnung und Gestaltung der Dokumentation siehe A.8, Rdn.282 bis Rdn.290 und Rdn.291 bis Rdn.294.

### **Zu Teil IV**

- 521 Auf dem Antragsformblatt ist zunächst anzukreuzen, ob die Ergebnisse von Untersuchungen zu dem beantragten Arzneimittel (§ 22 Abs.2 AMG) vorgelegt werden oder ob anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial (§ 22 Abs.3 AMG) vorgelegt wird. Wenn letzteres durch Untersuchungen zum Arzneimittel ergänzt wird, sind beide Felder anzukreuzen.
- 522 Auf dem Antragsformblatt sind die Stellen anzugeben, an denen sich die entsprechenden Unterlagen in der Dokumentation befinden (Band, Seite). Wo die Dokumentation keine Angaben (Unterlagen) enthält, ist dies durch einen Strich kenntlich zu machen. Zur Anordnung und Gestaltung der Dokumentation siehe A.8, Rdn.282 bis Rdn.290 und Rdn.291 bis Rdn.294.

## **Dokumentation**

### **Teil II**

#### **Chemische und pharmazeutische Dokumentation**

##### ***Allgemeine Hinweise***

- 523 Im Teil II der Dokumentation muß belegt werden, daß
- das Arzneimittel (hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität) nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft worden ist und
  - das Arzneimittel die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln notwendige Qualität aufweist.

Das BfArM ist bei der inhaltlichen Prüfung der Angaben und Unterlagen an die Arzneimittelprüfrichtlinien [61] nach §26 AMG gebunden, die auf der EG-Richtlinie 91/507/EWG [178] (ändert [164], [17], [173]) beruhen und in Form einer allgemeinen Verwaltungsvorschrift vom Bundesminister für Gesundheit erlassen wurden [61].

Es empfiehlt sich daher, bei der Erarbeitung der Unterlagen zur Qualität die in der Verwaltungsvorschrift aufgeführten Anforderungen angemessen zu berücksichtigen.

- 524 Darüber hinaus sind bei der Erarbeitung der Unterlagen zur Qualität Rechtsvorschriften, z. B. nach dem AMG zu beachten, wie die
- Arzneimittelstoffverordnung (Verordnung nach § 6 AMG) [16]
  - Verordnung über ein Verbot der Verwendung von Ethylen-oxid bei Arzneimitteln (Verordnung nach § 6 AMG) [24]
  - Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (Verordnung nach §7 AMG) [22]
  - Fertigungsvorschriftenverordnung (Verordnung nach dem Eichgesetz) [38].

- 525 Auch aus dem Bereich der Chemikalien- und der Lebensmittelgesetzgebung können einige Verordnungen zur Beurteilung der Qualität von Arzneimitteln als Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis herangezogen werden, solange keine arzneimittelspezifischen Regelungen bestehen, wie z. B. die
- Aflatoxin-Verordnung [13]
  - Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung [25]
  - Rückstands-Höchstmengenverordnung [34]
  - Schadstoff-Höchstmengenverordnung [23]
  - Extraktionslösungsmittelverordnung [33] .
- 526 Die Anwendung der Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis der EG, die der Anpassung an den technischen Fortschritt dienen, bildet eine generelle Voraussetzung dafür, daß die Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweisen. In diesem Zusammenhang wird auf die EG-Richtlinien 75/319/EWG [165], 89/341/EWG [173] und 91/356/EWG [177] und den Leitfaden der EG »Guide to good manufacturing practice for medicinal products« [254] sowie auf die entsprechenden Empfehlungen der PIC verwiesen [55].
- 527 Wenn bei der Herstellung des Arzneimittels ionisierende Strahlen angewendet werden, es sei denn, es handelt sich lediglich um die Bestrahlung von leerem Packmaterial, muß auf der Grundlage der AMRadV [22] zusätzlich eine besondere Zulassung im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen beantragt werden. Einzelheiten dazu sind in der Bekanntmachung des BGA »Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln, die mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind« vom 4. August 1987 [87] geregelt (überarbeitete Fassung siehe Anhang 7).
- Für diese Arzneimittel soll im Teil II der Dokumentation unter B.2 die Beschreibung des Herstellungsverfahrens mit der Mitteilung beginnen, daß bei der Herstellung ionisierende Strahlen angewendet werden.
- 528 Die dazu erforderlichen Unterlagen zur Qualität (siehe Anhang 7, Rdn. 934 bis Rdn. 946) sind in die Dokumentation Teil II entsprechend einzufügen und kenntlich zu machen. Zusätzlich sollen sie in einem gesonderten Band zusammengestellt (Rdn. 930) vorgelegt werden.
- 529 Weitere Bekanntmachungen sind im Zusammenhang mit Qualität und Unbedenklichkeit zu beachten; so die Bekanntmachung
- über das Zulassungsverfahren für Stoffe zur Aromatisierung bzw. Parfümierung von Arzneimitteln [118]
  - über die Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes zu pharmazeutischen Ausgangsstoffen, die ganz oder teilweise aus Ethylenoxid hergestellt werden [90], unter Einbeziehung der Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes zur Frage der Verwendung von Ethylenoxid (Anmerkung zu [90])
  - über Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauende Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung [106]
  - zur Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine nach DAB 10 [101]
  - zu Maßnahmen zur Verminderung der Kontamination von parenteralen Arzneimitteln durch Asbest [104]
  - der Zoonosen-Empfehlungen des BMG [58]
  - der Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie [105], einschließlich der Bekanntmachung vom 25. September 1995 (Anmerkungen zu [105])

- zum Europäischen Drug-Master-File-Verfahren [112]

- zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz [113].

- 530 Insbesondere sind die im Rahmen der EG erarbeiteten »Leitlinien« (Notes for Guidance) - »Leitlinien zur Qualität« (Quality Guidelines) oder »Allgemeine Leitlinien« (General Guidelines), die auf den jeweiligen Gebieten den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand widerspiegeln, zu berücksichtigen, die im Anhang I unter den Nummern [194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205], [206], [207], [208], [209], [210], [211], [216] und [220] aufgeführt sind.
- 531 Bei Arzneimitteln, zu deren Herstellung Ausgangsmaterialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet werden, sind auch die EG-Leitlinien [193], [212], [213] und [215] zu beachten.
- 532 Wenn in bestimmten Fällen bei der Herstellung von Arzneimitteln Ausgangsstoffe, die aus menschlichem Blut gewonnen wurden, eingesetzt werden (z. B. Humanalbumin als Stabilisator), sind zusätzlich die für Blutprodukte gültigen Leitlinien und andere Publikationen der EG sowie Bekanntmachungen der jeweils zuständigen deutschen Behörden zu berücksichtigen.
- 533 Bei der Zusammenstellung der Dokumentation bitten wir so zu verfahren, wie im Abschnitt A.8 von Teil I dieser Erläuterungen angegeben. Das Inhaltsverzeichnis zur Dokumentation, Teil II, soll darüber hinaus so gegliedert sein, daß jeder Einzelpunkt mit Kurzüberschrift, wie z.B. Strukturformel, Löslichkeit, pK-Wert, Identitätsprüfung des Stoffes X, Validierung des Sterilisationsverfahrens Y usw. unter Angabe der Seite aufgeführt wird.
- 534 Wenn in der Dokumentation für einzelne Bestandteile des Arzneimittels andere Bezeichnungen verwendet werden als im Antrag, ist vorweg die Identität der unterschiedlich bezeichnete Bestandteile zu klären.
- 535 Unter »Arzneibuch« wird das Arzneibuch nach § 55 AMG verstanden. Es besteht z.Z. aus dem Deutschen Arzneibuch 199 (DAB 1996) und dem Homöopathischen Arzneibuch 1. Ausgabe (HAB 1) [21], [62] und [63]. In das Deutsche Arzneibuch ist das Europäische Arzneibuch (Ph.Eur.) integriert. Für das Arzneibuch bestimmte Texte, die aus technischen Gründen noch nicht in das Arzneibuch integriert werden können, werden zwischenzeitlich im Bundesanzeiger veröffentlicht. Derartige Veröffentlichungen sind wie Arzneibuchtexte zu beachten.

### *Hinweise zu den einzelnen Ausschnitten des Teils II*

#### **A. Zusammensetzung**

##### **A.1 Zusammensetzung des Arzneimittels**

- 550 Eine Kopie der Angaben zur Zusammensetzung des Arzneimittels aus dem Antrag auf Zulassung (Teil I.A.4) ist in die Dokumentation aufzunehmen (Rdn. 232 bis Rdn. 266).

Unter Zusammensetzung sind in Spalte 2 und 3 alle arzneilich wirksamen und sonstigen Bestandteile nach Art und Menge aufzuführen, einschließlich färbender, konservierender, stabilisierender, verdickender, emulgierender, geschmacksverbessernder, aromatisierender Bestandteile, Lösungsvermittler, Adjuvanzien und solcher Bestandteile, die dem Arzneimittel ihre äußere pharmazeutische Form geben oder der pH-Einstellung des Arzneimittels dienen. Dies gilt ebenso für die Bestandteile von komplex zusammengesetzten sonstigen Bestandteilen.

Die Art des verwendeten Schutzgases eines Arzneimittels ist anzugeben.

## **A.2 Beschreibung des Behältnisses**

- 551 Das für das Arzneimittel verwendete Behältnis und ggf. sein Verschuß oder Dosier-/Anwendungshilfen (z. B. Dosierventile, Tropfeinsätze, Meßlöffel, Applikatoren) müssen kurz beschrieben werden. Die Art des Behältnismaterials und seine qualitative Zusammensetzung sind anzugeben. Informationen zum Schließen des Behältnisses (z. B. Schmelzverschluß bei Ampullen, Bottle-Pack-Verfahren, Montierung von Einmalspritzen, Clinchen oder Bördeln von Ventilen bei Dosieraerosolen; kindergesicherter Verschluß) und zum Öffnen des Behältnisses (z. B. OPC-Ampullen = one point cut) sind anzugeben.

## **A.3 Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen**

- 552 Die Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen ist anzugeben. Analysezertifikate sind mit Angabe der Chargennummer vorzulegen.
- 553 Begründungen für die Gleichwertigkeit der in der klinischen Prüfung verwendeten Chargen mit der im Zulassungsantrag an gegebenen Formulierung müssen vorgelegt werden, wenn sich Zusammensetzung und Qualität unterscheiden.

## **A.4 Pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels**

- 554 Es sind Angaben zur Wahl der Zusammensetzung, der Darreichungsform, des Behältnisses und des Herstellungsverfahrens zu machen, die erforderlichenfalls mit Untersuchungsergebnissen aus der Entwicklungsphase zu begründen sind.

Für die Auswahl geeigneter Sterilisationsverfahren sind die Rdn.579 bis 582 zu beachten.

Mögliche Wechselwirkungen des Fertigproduktes mit dem Behältnis sind zu untersuchen.

- 555 Sind für sonstige Bestandteile in der Herstellungsformel Mengenbereiche angegeben, ist ihre Notwendigkeit zu begründen und erforderlichenfalls mit Untersuchungsergebnissen nachzuweisen, daß die Qualität des Fertigproduktes bei Anwendung unterschiedlicher Mengen der betreffenden Bestandteile nicht beeinträchtigt wird.
- 556 Produktions- und Stabilitätsszuschläge sind zu begründen. Ihre Berechtigung ist für die unter Rdn.697 genannten Bestandteile durch Untersuchungsergebnisse nachzuweisen.
- Andere Zuschläge (z.B. Entnehmbarkeitszuschläge) sind anzugeben und erforderlichenfalls zu begründen.
- 557 Produktionszuschläge sind ausschließlich zum Ausgleich von Verlusten während der Herstellung eines Arzneimittels bestimmt. In die Freigabespezifikation für das Fertigprodukt dürfen daher Produktionszuschläge nicht eingehen.
- 558 Stabilitätsszuschläge sind in der Freigabespezifikation für das Fertigprodukt zu berücksichtigen. Ein Stabilitätsszuschlag muß aus den Ergebnissen der Stabilitätsprüfung ableitbar sein. Da bei ist auch Rdn.731 zu beachten.
- 559 Die Funktion der sonstigen Bestandteile muß beschrieben, deren Kompatibilität untereinander und mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil erforderlichenfalls belegt werden.
- Die Notwendigkeit des Zusatzes von Konservierungsmitteln, Antioxidantien oder anderen Stabilisatoren nach Art und Menge ist durch Untersuchungsergebnisse zu belegen.
- 560 Für die jeweils gewählte Darreichungsform ist der Einfluß kritischer Parameter auf die Qualität und Stabilität des Arzneimittels, sofern erforderlich, zu untersuchen (z. B. Teilchengröße, pH-Wert, rheologische Eigenschaften).

- 561 Die Kompatibilität und Haltbarkeit von gebrauchsfertigen Injektions-/ Infusionslösungen, die vor der Anwendung zubereitet werden müssen, sind unter Berücksichtigung der Angaben in der Gebrauchsinformation durch Untersuchungsergebnisse zu belegen.
- 562 Für jede oral anzuwendende feste Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende Darreichungsformen mit verlängerter Freisetzung des arzneilich wirksamen Bestandteiles sind Ergebnisse der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung vorzulegen. Bei schnell freisetzenden pflanzlichen Arzneimitteln kann die Prüfung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung von nicht eingestellten Extrakten entfallen. Das gleiche gilt für Arzneimittel, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind.
- 563 Die Ergebnisse von mindestens zwei Chargen sind graphisch in Form von Freisetzungsprofilen zu dokumentieren.
- 564 Zur Darstellung der Freisetzungsprofile ist eine geeignete Anzahl von Meßzeitpunkten zu wählen. Die Einzelergebnisse sind in Prozent der deklarierten Menge des arzneilich wirksamen Bestandteiles anzugeben. Es muß ersichtlich sein, daß es sich bei den vorgelegten Konzentrations-Zeit-Kurven um Mittelwertkurven, abgeleitet aus den Einzelkurven bzw. den Mittelweltergebnissen der Prüfung von jeweils mindestens sechs Prüflingen pro Meßzeitpunkt, handelt.
- Dafür sind zu jedem Meßzeitpunkt die Einzelergebnisse und die daraus gebildeten Mittelwerte einschließlich des jeweiligen Vertrauensbereiches ( $\alpha = 0,05$ ) anzugeben und ausgehend von der Mittelwertkurve die obere und untere Vertrauensgrenze des jeweiligen Mittelwertes in geeigneter Weise zu markieren.
- 565 Die Prüfung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung soll mit einer im Arzneibuch beschriebenen Apparatur durchgeführt werden. Wird davon abgewichen, ist dies zu begründen, und die verwendete Apparatur ist detailliert zu beschreiben.
- 566 Es sind Angaben zur Zusammensetzung und Menge der Prüflüssigkeit, zur Rührgeschwindigkeit, zum Zeitpunkt der Probenahme sowie zur Menge der zu prüfenden Lösung und den Bedingungen der fortlaufenden Registrierung zu machen. Das Prüfverfahren zur Gehaltsbestimmung in der Prüflüssigkeit ist zu beschreiben und zu validieren.
- 567 Die Wahl der Prüflüssigkeit ist zu begründen und Angaben zur Löslichkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils in der verwendeten Prüflüssigkeit sind vorzulegen. Das Volumen der Prüflüssigkeit ist so zu wählen, daß die Löslichkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils keinen Einfluß auf das Freisetzungsverhalten hat («Sink-conditions»). Der Einsatz von Tensiden ist nur bei schwerlöslichen arzneilich wirksamen Bestandteilen zulässig. Die Zulässigkeit des Tensidzusatzes nach Art und Menge ist mit Ergebnissen zur Entwicklung des Prüfverfahrens zu dokumentieren. Ein Zusatz von organischen Lösungsmitteln wird nicht akzeptiert.
- 568 Für Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung gelten zusätzlich folgende Anforderungen:
- Das Prinzip der verlängerten Wirkstoff-Freisetzung soll in bezug auf den Freisetzungsmechanismus und die Art und Menge der sonstigen Bestandteile, die die Freigabe beeinflussen, beschrieben und mit Untersuchungsergebnissen belegt werden.
  - Das Prüfverfahren zur Bestimmung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung ist zu validieren. Aus den Validierungsergebnissen muß eindeutig ableitbar sein, daß Arzneimittelchargen mit unterschiedlichem Freisetzungsverhalten voneinander unterschieden werden können. Der Einfluß des pH-Wertes der Prüflüssigkeit auf die Wirkstoff-Freisetzung ist mit Ergebnissen zu belegen.

## **B. Herstellung**

### **B.1 Herstellungsformel**

- 569 Die Herstellungsformel für die vorgesehene Chargengröße ist anzugeben. Bei kontinuierlicher Produktion ist die Herstellungsformel auf eine Tagesproduktion zu beziehen
- 570 Die Ausgangsstoffe sind so zu bezeichnen, wie sie tatsächlich eingesetzt werden (z. B. als Hydrat, Salz oder in Form einer Lösung bekannter Konzentration).
- 571 Sämtliche Ausgangsstoffe sind nach Art und Menge anzugeben. Solche, die im Fertigprodukt nicht mehr enthalten sind, sind zu kennzeichnen.
- 572 Für sonstige Bestandteile sind erforderlichenfalls Mengenbereiche anzugeben.
- 573 Wirkstoffzuschläge sind in der Herstellungsformel zu berücksichtigen.
- 574 Wird die einzusetzende Menge des arzneilich wirksamen Bestandteils aus dem Gehalt der betreffenden Wirkstoffcharge errechnet, ist dies in der Herstellungsformel anzugeben und zu begründen.
- In diesem Fall ist der sonstige Bestandteil zu benennen, mit dem die Gesamtmasse ausgeglichen wird.

### **B.2 Herstellungsverfahren und Inprozeßkontrollen**

- 575 Die Herstellung des Fertigproduktes ist unter Berücksichtigung der Inprozeßkontrollen und der Freigabeproofungen so darzustellen, daß beurteilt werden kann, ob die Voraussetzungen dafür bestehen, daß jede Einheit des Fertigproduktes die Qualitätsanforderungen bei der Freigabe erfüllt.
- 576 Es ist eine schematische Darstellung mit Kennzeichnung der Herstellungsstufen, an denen Inprozeßkontrollen durchgeführt werden, vorzulegen.
- 577 Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt werden, sind zusätzlich die entsprechenden Herstellungsvorschriften des Homöopathischen Arzneibuches (HAB) anzugeben. Herstellungsstufen und die verwendeten Arzneiträger sind zu bezeichnen.
- 578 Bei Heilwässern ist die Herstellung entsprechend zu beschreiben [66].
- 579 Die Auswahl von Sterilisationsmethoden ist unter Berücksichtigung der Anforderungen im Arzneibuch zu treffen.
- Zur Sterilisation haben Methoden und Bedingungen Priorität, die im Arzneibuch für Produkte beschrieben sind, die in ihrem Endbehältnis sterilisiert werden können, insbesondere die Sterilisation mit gesättigtem, gespanntem Wasserdampf.
- 580 Die Anwendung anderer Verfahren zur Sterilisation ist aus reichend zu begründen, erforderlichenfalls mit Untersuchungsergebnissen.
- Die zutreffende Leitlinie der EG [202], Abschnitt 7.1, ist zu beachten.
- Bei der Sterilisation mit ionisierenden Strahlen sind der Anhang 7 und die zutreffende Leitlinie der EG [201] zu berücksichtigen.
- 581 Ethylenoxid darf zur Sterilisation nur verwendet werden, wenn belegt wird, daß sicherere Sterilisationsverfahren nicht angewendet werden können. Die entsprechende Leitlinie der EG [200] ist zu beachten.
- 582 Wenn eine thermische Keimreduzierung im Endbehältnis nicht durchgeführt werden kann, ist dies zu begründen, erforderlichenfalls mit Untersuchungsergebnissen.

- 583 Bei Produkten, die nicht in ihrem Endbehältnis sterilisiert werden können, sind die im Arzneibuch genannten, besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen.
- 584 Für alle Inprozeßkontrollen sind Spezifikationen und erforderlichenfalls Prüfvorschriften vorzulegen.  
Die nicht routinemäßig an jeder Charge durchgeführten Prüfungen sind anzugeben.
- 585 Als Inprozeßkontrollen sind auch die für die Qualität kritischen Herstellungsparameter zu dokumentieren, insbesondere bei der Sterilisation, aseptischen Herstellung und Gefriertrocknung.
- 586 Bei Sterilisation mit gesättigtem, gespanntem Wasserdampf oder mit trockener Hitze unter Bedingungen, die nicht den im Arzneibuch beschriebenen Referenzbedingungen äquivalent sind, ist die höchstzulässige Keimzahl vor der Sterilisation zu spezifizieren sowie die Zeit und Temperatur festzulegen und anzugeben.
- 587 Bei der Strahlensterilisation ist die höchstzulässige Keimzahl vor der Sterilisation zu spezifizieren. Die Bedingungen sind gemäß Anhang 7 anzugeben. Das Beladungsmuster, die Parameter des Bestrahlungsprozesses und die absorbierten Energiedosen sind zu dokumentieren.
- 588 Bei der Sterilisation mit Ethylenoxid ist die höchstzulässige Keimzahl vor der Sterilisation zu spezifizieren. Die quantitative Zusammensetzung des Gasgemisches, Einwirkungszeit, Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit vor und während des Sterilisationsprozesses sowie die Entgasungsbedingungen sind zu dokumentieren.
- 589 Wenn Produkte, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können, durch bakterienzurückhaltende Filter filtriert werden, ist die höchstzulässige Keimzahl vor der Endfiltration zu spezifizieren. Ein Keimzahllimit von maximal 10 KBE/100 ml kann akzeptiert werden.  
Die Integritätsprüfung des Filters vor und nach der Filtration ist zu dokumentieren.
- 590 Bei aseptischer Abfüllung ist die regelmäßig erforderliche Validierung des Verfahrens, einschließlich der Häufigkeit (Abfüllung mehrerer Chargen), zu dokumentieren.  
Für Probeabfüllungen können auch geeignete Nährmedien verwendet werden.

### **B.3 Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens**

- 591 Produktbezogene Validierungsergebnisse des Herstellungsprozesses sind vorzulegen, insbesondere wenn
- bei der Herstellung keine Standardverfahren angewendet werden,
  - durch das Herstellungsverfahren die Qualität des Fertigproduktes nachteilig beeinflusst werden kann,
  - durch die Freigabeproofung des Fertigproduktes die Einhaltung der entsprechenden Spezifikationen nicht ausreichend statistisch gesichert ist (z.B. Sterilität),
  - bei der Herstellung des Fertigproduktes toxische Gase/toxische Lösungsmittel angewendet werden.
- 592 Bei Verwendung von Ausgangsstoffen tierischen oder menschlichen Ursprungs kann eine Validierung des Herstellungsprozesses erforderlich sein.
- 593 Alle Sterilisationsverfahren sind zu validieren.

Ergebnisse zur Validierung der im Arzneibuch beschriebenen thermischen Methoden sind in der Regel nicht anzugeben. Hier genügt ein Hinweis auf die angewendeten Bedingungen.

- 594 Bei der Herstellung von Darreichungsformen mit modifizierter in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung sind kritische Prozeßparameter die Einfluß auf die Freisetzung des arzneilich wirksamen Bestandteiles haben, zu validieren.

### **C. Kontrolle der Ausgangsstoffe**

Ausgangsstoffe sind:

- die arzneilich wirksamen Bestandteile,
- die sonstigen Bestandteile,
- im Fertigprodukt praktisch nicht mehr enthaltene Bestandteile und
- das Behältnis.

Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt werden, sind Ausgangsstoffe alle zur Herstellung des Arzneimittels verwendeten Stoffe und das Behältnis.

- 596 Für Ausgangsstoffe, die tierischen oder menschlichen Ursprungs sind (z. B. Aminosäuren, Heparin, Insulin) oder bei deren Herstellung tierische oder menschliche Materialien eingesetzt werden (z. B. Nährbouillon in Fermentern), sind unabhängig da von, ob eine Arzneibuchmonographie vorliegt, Herkunft und Qualität des zur Gewinnung verwendeten Ausgangsmaterials zu beschreiben. Dazu zählen auch Angaben über:

- die nach Stand des Wissens zu erfolgende Prüfung auf infektiöse Erreger. Es müssen besonders jene Erreger berücksichtigt werden, für die die betreffende Species empfänglich ist oder als Überträger in Betracht kommt. In den Fällen, in denen die Anwesenheit solcher Erreger nicht mit hinreichender Sicherheit durch Prüfung ausgeschlossen werden kann, dürfen die Ausgangsstoffe nur dann verwendet werden, wenn durch das weitere Herstellungsverfahren eine ausreichende Verminderung (Abreicherung) oder Inaktivierung der Erreger sichergestellt ist. Dies ist zu belegen. Dabei sind die Zoonosen-Empfehlungen, die BSE-Bekanntmachungen und die zutreffenden EG-Leitlinien zu beachten.

- die Gewinnungsmethode, die Validierung relevanter Schritte (z. B. Virusinaktivierung, Reinigungsprozesse),

- die bei der Gewinnung bzw. Herstellung möglicherweise auftretenden Verunreinigungen.

- 597 Bei Ausgangsstoffen pflanzlichen Ursprungs (z. B. Extrakt, Tinktur) sind sowohl für die Zubereitung als auch für die Droge selbst Spezifikationen und Routineuntersuchungen zu beschreiben. Dies gilt insbesondere, wenn der Antragsteller mit dem Hersteller der Zubereitung aus der Droge nicht identisch ist.

Bei fetten oder ätherischen Ölen ist für die pflanzliche Ausgangsdroge keine vollständige Monographie erforderlich, sondern nur die Angabe des wissenschaftlichen Namens der Stammpflanze und ihrer Teile. In diesen Fällen sind die für die Ausgangsdroge aufgeführten Prüfungen auf besondere Verunreinigungen bei der Drogenzubereitung durchzuführen.

- 598 Wird bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt werden, als Ausgangsstoff frisches pflanzliches oder tierisches Material eingesetzt, sind die Spezifikationen und Untersuchungen an der tiefst herstellbaren Zubereitung zu beschreiben.

- 599 Zusätzlich sind Drogen, auch wenn sie in einer Monographiensammlung nach Rdn. 609 beschrieben sind, auf mikrobiologische Reinheit, Rückstände von Pestiziden und Begasungsmitteln, Aflatoxine und Schwermetallrückstände zu prüfen. Ein teilweiser Verzicht auf die Prüfungen ist möglich, wenn für jede Charge die Behandlung bekannt ist und genau überprüft werden kann. Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind, können diese Prüfungen auch an der tiefst herstellbaren Zubereitung durchgeführt werden. Lebensmittelrechtliche Bestimmungen sind zu berücksichtigen.

## **C.1 Arzneilich wirksame Bestandteile**

### **C.1.1 Spezifikationen und Routineuntersuchungen**

#### **C.1.1.1 Arzneilich wirksame Bestandteile, die in Pharmakopöen beschrieben sind**

- 600 Bei Bezugnahme auf eine Pharmakopöe ist die Einhaltung folgender Priorität zu beachten:
- Arzneibuch nach § 55 AMG (Rdn. 535).
  - Pharmakopöen der anderen EG-Mitgliedstaaten in der jeweils geltenden Fassung.
- 601 Sofern ein arzneilich wirksamer Bestandteil weder im Arzneibuch ( Rdn. 535) noch im Arzneibuch eines EG-Mitgliedstaates enthalten ist, kann die Übereinstimmung mit der Monographie eines geltenden Arzneibuches eines Drittlandes akzeptiert werden. In solchen Fällen ist eine Kopie der Monographie vorzulegen, ggf. zusammen mit Ergebnissen der Validierung der in der Monographie enthaltenen Prüfverfahren. Eine deutsche oder englische Übersetzung ist erforderlich, sofern die Monographie in einer anderen Sprache abgefaßt ist.
- 602 Wenn ein arzneilich wirksamer Bestandteil nach einer Methode hergestellt wird, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die durch die Monographie des Arzneibuches nicht abgedeckt sind, sind diese Verunreinigungen anzugeben und angemessene Obergrenzen zu spezifizieren. Ein geeignetes und validiertes Prüfverfahren ist zu beschreiben.
- 603 Ggf. kann die Eignung der betreffenden Monographie des Europäischen Arzneibuchs durch Vorlage eines Zertifikats der Ph.-Eur.-Kommission dokumentiert werden [149].
- 604 Für arzneilich wirksame Bestandteile, deren Partikelgröße Einfluß auf die Qualität des Fertigproduktes hat, ist die Teilchen größe zu spezifizieren und das Prüfverfahren anzugeben.
- 605 Die Maßnahmen zur Keimreduzierung sind anzugeben. Wird ein arzneilich wirksamer Bestandteil sterilisiert, muß die Prüfung auf Sterilität gemäß Arzneibuch durchgeführt werden.
- 606 Hinsichtlich der Behandlung mit ionisierenden Strahlen ist Anhang 7 zu beachten.
- 607 Bei mikrobiologisch anfälligen, arzneilich wirksamen Bestandteilen müssen Spezifikationen und Prüfverfahren zur mikrobiologischen Reinheit vorgelegt werden.
- 608 In jedem Fall können bei entsprechender Begründung geeignete Spezifikationen mit Angabe der Prüfverfahren verlangt werden.

#### **C.1.1.2 Arzneilich wirksame Bestandteile, die nicht in Pharmakopöen beschrieben sind**

- 609 Für arzneilich wirksame Bestandteile, die nicht in Pharmakopöen beschrieben sind, muß der Antragsteller eigene Monographien vorlegen, die eine Gesamtspezifikation aller relevanten Qualitätsmerkmale sowie geeignete Prüfverfahren enthalten müssen.
- Monographiensammlungen, wie z. B. DAC, BPC, NF, FCC können bei der Erarbeitung der Monographie berücksichtigt werden. Rdn.601 ist zu beachten.
- 610 Hinsichtlich der Behandlung mit ionisierenden Strahlen ist Anhang 7 zu beachten.
- 611 Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt werden, ist für Ausgangsmaterial, das nicht im HAB aufgeführt ist, eine Monographie vorzulegen, die entsprechend den Monographien des HAB aufgebaut sein und sich auch auf die tiefst herstellbare Zubereitung erstrecken muß.
- 612 Die nach Rdn.609 vorzulegende Monographie muß folgende Angaben enthalten:

### **Eigenschaften**

- 613 Aussehen, Geruch, Teilchengröße, Kristallform, pH-Wert, Löslichkeit sowie die Bioverfügbarkeit beeinflussende andere physikalisch-chemische Eigenschaften sind anzugeben.

### **Identitätsprüfung**

- 614 Die Identität ist spezifisch mit selektiven Methoden nachzuweisen, die Prüfverfahren sind zu beschreiben.
- 615 Wenn Bestandteile in einer Ionenbeziehung vorliegen, z.B. Hydrochloride oder Metallkomplexe, müssen Prüfverfahren zur Identitätsprüfung des entsprechenden Anions oder Kations bzw. des komplex gebundenen Metalls vorgelegt werden.
- 616 Liegt der Ausgangsstoff z. B. als Diastereomer, Enantiomer oder Racemat in spezifizierter Form oder in einer bestimmten spezifizierten Kristallmodifikation vor, sind ausreichend selektive Prüfverfahren zu beschreiben (s. Rdn.637 bis Rdn.640).
- 617 Für Proteine sind ggf. Prüfverfahren zu beschreiben, die ihre Raumstruktur bestätigen können.

### **Reinheitsprüfungen**

- 618 Für die Reinheitsprüfungen sind Spezifikationen anzugeben und Prüfverfahren zu beschreiben.
- 619 Zu den Reinheitsprüfungen zählen folgende Bestimmungen:
- pH-Wert,
  - spezifische Drehung, spezifische Absorption,
  - Aschegehalt,
  - Trocknungsverlust oder Wassergehalt,
  - Klarheit und Farbe einer definierten Lösung,
  - mikrobiologische Reinheit.
  - biologische Reinheit,
  - Gehalt an Verunreinigungen (entsprechend Rdn.644 bis Rdn.646),
  - Trockenrückstand,
  - relative Dichte.
- 620 Für Proteine/Glycoproteine (z. B. Proteohormone, Enzyme) sind zusätzlich folgende Prüfungen zu beachten, z. B. die Bestimmung von:
- Art und Ausmaß der Denaturierung,
  - Verunreinigungen an Proteinen vergleichbarer relativer Molekülmasse (verwandte Proteine, z. B. Isoformen, Derivate),
  - Verunreinigungen an Proteinen höherer relativer Molekülmasse,
  - Verunreinigungen an Hydrolyseprodukten mit Peptidstruktur.

- 621 Werden mikrobiologisch problematische Ausgangsstoffe eingesetzt, sind die Rdn. 620 und Rdn. 607 zu beachten. Entsprechendes gilt für alle Ausgangsstoffe bei Einsatz nicht hinreichender Keimreduktionsverfahren sowie bei einer Behandlung mit ionisierenden Strahlen.

### **Gehaltsbestimmung/Bestimmung der biologischen Aktivität**

- 622 Der Gehalt ist zu spezifizieren und das Prüfverfahren zu beschreiben.
- 623 Der Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils ist durch einen angemessenen und begründeten Toleranzbereich zu spezifizieren und in der Regel auf die wasser- und lösungsmittelfreie Form bezogen anzugeben. Die oberen und unteren Grenzen müssen die Ergebnisunsicherheit (Analysefehler bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$ ) des Prüfverfahrens ein beziehen.
- 624 Bei der Bestimmung der biologischen Aktivität ist der statistischen Auswertung der Prüfergebnisse besondere Bedeutung beizumessen. In der Spezifikation soll ggf. ein Bereich festgelegt werden,

innerhalb dessen die Vertrauensgrenzen für den Mittelwert der biologischen Aktivität liegen müssen. Die Grenzwerte dieses Bereiches sind zu begründen.

- 625 Für arzneilich wirksame Bestandteile komplexer Zusammensetzung, die aus biologischen Materialien oder mit Hilfe von Mikroorganismen gewonnen werden, kann sowohl neben der physikalisch-chemischen Gehaltsbestimmung einzelner Komponenten (z. B. Antibiotika) oder der Summe bestimmter Komponenten (z. B. Proteingehalt) als auch ohne solche Prüfungen eine Aktivitätsbestimmung erforderlich bzw. zulässig sein.

Voraussetzung für den zu begründenden Verzicht auf die Gehaltsbestimmung der einzelnen arzneilich wirksamen Komponenten bildet ihre weitgehend qualitative Bestimmung sowie der Nachweis der wesentlichen Nebenbestandteile unter Einsatz physikalisch-chemischer Analysemethoden.

### **C.1.2 Wissenschaftliche Daten**

- 626 Die wissenschaftlichen Daten werden in der Regel nur für arzneilich wirksame Bestandteile verlangt, die nicht in einer Pharmakopöe beschrieben sind und deren Qualität bisher nicht ausreichend belegt ist.

#### **C.1.2.1 Bezeichnung**

- 627 Folgende Bezeichnungen sind anzugeben:

- Internationale Bezeichnung der WHO (INN)
- Chemischer Name entsprechend IUPAC oder IUB
- Wissenschaftliche Synonyme
- Handelsname
- Laboratoriums-Code

Für pflanzliche und homöopathische Bestandteile gelten die Rdn.244 und die Rdn.251.

#### **C.1.2.2 Beschreibung**

- 628 Die Beschreibung des Ausgangsstoffes muß Angaben zur
- physikalischen Form,
  - Strukturformel,
  - Summenformel und
  - relativen Molekülmasse enthalten.

Radionuklide sind durch Massenzahl, Art und Energie des Zerfalls und Halbwertszeit zu charakterisieren.

#### **C.1.2.3 Herstellung**

- 629 Die Herstellung bzw. Gewinnung ist zu beschreiben.

Wird der verwendete arzneilich wirksame Bestandteil nach einem Verfahren hergestellt, das in der Literatur beschrieben ist, sind die entsprechenden Veröffentlichungen vorzulegen.

- Hersteller:

- 630 Name und Adresse der Hersteller der arzneilich wirksamen Bestandteile sind anzugeben

- Synthese- bzw. Gewinnungsschema:

- 631 Das Synthese- bzw. Gewinnungsschema ist als Fließbild darzustellen. Die entsprechenden Syntheseschritte sind mit Strukturformeln zu beschreiben.

- Herstellungsverfahren:

- 632 Es muß eine ausführliche Beschreibung der Herstellung bzw. Gewinnung erfolgen. Die Angaben müssen mindestens die Details der Herstellung bzw. Gewinnung enthalten, die für die Begründung der Struktur und die Auswahl geeigneter Prüfverfahren zur Bestimmung der Verunreinigungen notwendig sind.

Dies trifft in besonderem Maße für die Gewinnung von arzneilich wirksamen Bestandteilen komplexer Zusammensetzung aus biologischem Ausgangsmaterial zu, da in diesen Fällen solche Angaben für die Sicherung der Identität und Charakterisierung der Reinheit zusätzlich zu den durchgeführten analytischen Prüfungen unerlässlich sind.

- 633 Für jeden Schritt der Synthese bzw. Gewinnung sind alle jeweils verwendeten

- Lösungsmittel,  
- Synthesehilfsstoffe,  
- Katalysatoren anzugeben.

Das Endreinigungsverfahren ist detailliert zu beschreiben.

- 634 Wird ein arzneilich wirksamer Bestandteil sterilisiert, sind die Sterilisationsverfahren anzugeben.

#### **C.1.2.4 Prüfung der Rohstoffe und Zwischenstufen**

- 635 Die erforderlichenfalls an Syntheserohstoffen, an biologischen Ausgangsmaterialien bzw. an Materialien für die biotechnische Herstellung, an Zwischenstufen und an Materialien gemäß Rdn.633 erforderlichen Prüfungen müssen angegeben werden. Spezifikationen und Prüfverfahren sind zu dokumentieren.

#### **C.1.2.5 Chemische Entwicklung**

##### **Strukturbeweis**

- 636 Die chemisch-physikalische Struktur (Konstitution, Konformation und z. B. bei Biopolymeren die Raumstruktur), wie sie vom Antragsteller angegeben wird, ist durch Anwendung entsprechender Methoden nachzuweisen. Die Ergebnisse sind einschließlich der entsprechenden graphischen Darstellungen (z. B. Spektren, Chromatogramme) und ihrer Interpretation vorzulegen. Es ist zu bestätigen, daß der angegebene Strukturbeweis mit einer Charge des Ausgangsstoffes durchgeführt wurde, die nach dem unter Rdn. 632 angegebenen Verfahren hergestellt wurde.

Weitere Ergebnisse anderer, weniger selektiver Methoden, z. B. der Elementaranalyse oder Thermoanalyse sind ergänzend anzugeben.

##### **Isomere**

- 637 Ist aufgrund des angewendeten Herstellungsverfahrens (s. Rdn. 632) die Bildung von Isomeren möglich, muß auf deren Vorhandensein mit geeigneten Verfahren geprüft werden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften (einschließlich Löslichkeit) der nachgewiesenen Isomere sind zu vergleichen.
- 638 Wird von den isomeren Formen eine bestimmte als arzneilich wirksamer Bestandteil spezifiziert, sind hierfür validierte Prüfverfahren zur Identitätsprüfung und Gehaltsbestimmung vorzulegen. Wenn isomere Formen als Verunreinigungen auftreten können, sind Toleranzbereiche oder obere Grenzwerte zu spezifizieren. Hier sind ebenfalls validierte Prüfverfahren für die Identitätsprüfung und die Gehaltsbestimmung zu beschreiben.

##### **Physikalisch-chemische Charakterisierung**

- 639 Wenn unter den angegebenen Synthesebedingungen ein Endprodukt mit nicht einheitlicher Kristallmodifikation erhalten wird, sind Angaben zum Lösungsverhalten der verschiedenen Modifikationen erforderlich.
- 640 Resultiert aus dem angegebenen Herstellungsverfahren (s. Rdn. 632) eine bestimmte Kristallmodifikation, die als arzneilich wirksamer Bestandteil spezifiziert wird. ist ein geeignetes Prüfverfahren für eine Identitätsprüfung (s. auch Rdn.616) vorzulegen. Für andere mögliche Kristallmodifikationen sind Toleranzbereiche oder obere Grenzwerte festzulegen, ein validiertes Prüfverfahren ist zu beschreiben.
- 641 Angaben zur Löslichkeit in Wasser, in Medien mit unterschiedlichem pH-Wert und in organischen Lösungsmitteln, sind zu dokumentieren. Weiterhin sind der pK-Wert, der isoelektrische Punkt, der Schmelzbereich, die spezifische Drehung und der Verteilungskoeffizient für ein Zweiphasensystem aus lipophiler, Flüssigkeit/Wasser anzugeben.

### **Analytische Entwicklung**

- 642 Es sind Angaben erforderlich, die die Auswahl und Eignung der verwendeten Prüfverfahren plausibel darlegen. Dazu gehört z. B. die Validierung der Prüfverfahren einschließlich einer Begründung, wenn im Laufe der Entwicklung Prüfverfahren geändert wurden.
- 643 Ferner sind hier Probleme der Analytik aufzuzeigen oder Nachweise zu erbringen, warum Prüfungen bzw. Methoden, die Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sind, in diesem Fall nicht durchgeführt bzw. angewendet werden.

### **C.1.2.6 Verunreinigungen**

- 644 Folgende Verunreinigungen können vorkommen und sind anzugeben:
- organische Verunreinigungen (identifizierte, nicht identifizierte, flüchtige oder nicht flüchtige Verunreinigungen)
    - aus den bei der Herstellung eingesetzten Stoffen (Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Synthesehilfsmittel, Katalysatoren, Lösungsmittel u. a.) stammend,
    - bei der Herstellung (Nebenreaktionen, Isomerisierung, Zersetzung u. a.) und bei der Lagerung (Isomerisierung, Zersetzung) entstehend,
  - anorganische Verunreinigungen, überwiegend identifizierte Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozeß (Katalysatoren, Schwermetalle, anorganische Salze u. a.),
  - Lösungsmittelreste, aus dem Herstellungsprozeß stammend,
  - mikrobiologische Verunreinigungen,
  - biologische Verunreinigungen.
- 645 Das sich aus den Darlegungen zu Rdn.653 ergebende Verunreinigungsprofil. Gesamtheit aller Verunreinigungen, ist bei der Spezifikation der Obergrenzen gemäß Rdn.646 zu berücksichtigen.
- Im Zusammenhang mit Rdn.629 bis Rdn.635 ist darzulegen, welche Verunreinigungen Zersetzungsprodukte sind, die bei der Prüfung des Fertigproduktes berücksichtigt werden müssen.
- 646 Für alle Verunreinigungen gemäß Rdn.644 und Rdn. 645 sind geeignete Obergrenzen anzugeben. Dabei ist zwischen identifizierten und nicht identifizierten Verunreinigungen zu differenzieren.
- Es ist die zulässige Obergrenze für die einzelnen Verunreinigungen und die Gesamtmenge aller Verunreinigungen auf Basis des Verunreinigungsprofils zu spezifizieren und zu begründen. Bei der Festlegung von Obergrenzen ist die toxikologische Relevanz der Verunreinigungen zu berücksichtigen.

sichtigen. Geeignete Prüfverfahren sind zu beschreiben. Hinsichtlich der Validierung der Prüfverfahren ist Anhang 5 zu beachten.

Die Versuche zur Identifizierung der unbekanntem Verunreinigungen sind zu beschreiben. Weitergehende Hinweise sind der entsprechenden EG-Leitlinie [205] zu entnehmen.

- 647 Zur Angabe eines oberen Grenzwertes ist auch die entsprechende Nachweisgrenze (Rdn.649) oder die entsprechende Bestimmungsgrenze (Rdn. 650) anzugeben und zu belegen.
- 648 Für Verunreinigungen, die in der Regel im Endprodukt nicht enthalten und daher nicht nach Rdn.618 bis 620 spezifiziert sind, deren Vorhandensein im Endprodukt jedoch entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis möglich ist, z. B. die Verunreinigungen, die nur im Rahmen der chemisch-pharmazeutischen Entwicklung oder bei Belastungsversuchen gefunden wurden, sind geeignete Prüfverfahren anzugeben, einschließlich konkreter Prüfergebnisse repräsentativer Chargen, als geeignete Belege für die jeweilige Nachweisgrenze.

### **Analytische Prüfverfahren**

- 649 Bei Prüfverfahren, mit denen ein quantitatives Gehaltsergebnis nicht ermittelt werden kann, muß die Nachweisgrenze belegt werden. Sie gibt die niedrigste Konzentration einer Verunreinigung an, die noch nachgewiesen werden kann.
- 650 Bei Prüfverfahren, mit denen exakte Gehaltsergebnisse ermittelt werden können, muß die Bestimmungsgrenze belegt werden. Sie gibt die niedrigste Konzentration einer Verunreinigung an, die noch mit ausreichender statistischer Sicherheit bestimmt werden kann.
- 651 Validierungsergebnisse der Prüfverfahren sind vorzulegen; Anhang 5 ist zu beachten.

### **C.1.2.7 Prüfung verschiedener Chargen**

- 652 Die Chargennummern (Code), die Chargengrößen, das Herstellungsdatum und die Art der Herstellung, z. B. Laborcharge, Pilotcharge, Produktionscharge sind anzugeben.
- 653 Es müssen Analysenzertifikate für repräsentative Chargen und für solche, die für toxikologische oder klinische Versuche eingesetzt wurden, vorgelegt werden.
- 654 Die Analysenzertifikate müssen das Prüfdatum und die Ergebnisse aller Prüfungen enthalten, die als Qualitätsmerkmale in der vorgelegten Dokumentation spezifiziert sind.
- 655 Im Einzelfall (s. Rdn.619, Rdn.623 und Rdn.646) sind im Analysenzertifikat immer konkrete Angaben oder exakte Prüf- bzw. Meßergebnisse erforderlich. Die Angabe »entspricht« ist nicht ausreichend. Die Angabe »kleiner als« oder »nicht nachweisbar« wird nur in Verbindung mit der belegten Nachweis- oder Bestimmungsgrenze akzeptiert.

### **C.2 Sonstige Ausgangsstoffe**

- 656 Zu den sonstigen Ausgangsstoffen zählen die sonstigen Bestandteile eines Arzneimittels, die Ausgangsstoffe, die im fertigen Arzneimittel praktisch nicht mehr enthalten sind, und das Behältnis. Die Qualitätsanforderungen an sonstige Ausgangsstoffe sind, bis auf die Anforderungen an die Qualität des Behältnisses, vergleichbar mit den beschriebenen Forderungen an die arzneilich wirksamen Bestandteile.

## **C.2.1 Spezifikationen und Routineuntersuchungen**

### **C.2.1.1 Sonstige Bestandteile, die in Pharmakopöen beschrieben sind**

- 657 Es gelten sinngemäß Rdn.600 bis Rdn.608.
- 658 Angaben in den Pharmakopöen zur Qualität von Reagenzien reichen zum Qualitätsnachweis für sonstige Ausgangsstoffe nicht aus. Werden derartige Qualitätsforderungen zugrundegelegt, müssen weitere Spezifikationen mit Prüfverfahren zur Identitäts- und Reinheitsprüfung, erforderlichenfalls zur Gehaltsbestimmung, vorgelegt werden.

### **C.2.1.2 Sonstige Bestandteile, die nicht in Pharmakopöen beschrieben sind**

- 659 Sofern nicht anders geregelt, gelten sinngemäß die Anforderungen unter Rdn.609 bis Rdn.625.
- 660 Für Arzneimittelfarbstoffe ist die Angabe erforderlich, ob sie den Qualitätsanforderungen der Arzneimittelfarbstoffverordnung genügen. Die Rdn. 255 ist zu beachten.

## **C.2 .2 Wissenschaftliche Daten**

- 661 Für neue sonstige Bestandteile sind wissenschaftliche Daten analog Rdn.626 bis Rdn.655 vorzulegen. In begründeten Fällen gilt das auch für bekannte sonstige Bestandteile, die nicht in einem Arzneibuch beschrieben sind und deren Qualität bisher nicht ausreichend belegt ist.

## **C.3 Verpackungsmaterial (Primärpackmittel)**

- 662 Rdn.551 ist zu beachten. Die entsprechende Leitlinie der EG [199] ist zu berücksichtigen.

### **C.3.1 Spezifikationen und Routineuntersuchungen**

#### **Behältnismaterial**

- 663 Die Art, die Zusammensetzung und die Qualität der zur Herstellung des Behältnisses verwendeten Materialien muß angegeben werden. Alle bei der Herstellung polymerer Materialien eingesetzten Monomeren und bei ihrer Weiterverarbeitung zu gesetzten Hilfsstoffe sind mit ihren chemischen Bezeichnungen und ggf. den Handelsnamen zu benennen.
- 664 Eignung und Unbedenklichkeit des Behältnismaterials sind zu belegen. Die Forderungen des Arzneibuches an Material zur Herstellung von Behältnissen und an Behältnisse sind, soweit anwendbar, zu berücksichtigen. Andere ergänzende Vorschriften können vorgelegt werden. Amtliche Vorschriften bzw. Empfehlungen sind dabei vorzuziehen, z. B. die Empfehlungen des BGA bzw. des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin zur »Gesundheitlichen Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständengesetzes« in der jeweils aktuellen Fassung, veröffentlicht im Bundesgesundheitsblatt.

#### **Konstruktion des Behältnisses**

- 665 Konstruktionszeichnungen müssen für Behältnisse, die z. B. Dispergier- und Dosier- bzw. Spendereinrichtungen besitzen, oder für Einmalspritzen vorgelegt werden.

#### **Spezifikationen und Routineuntersuchungen**

- 666 Die am Verpackungsmaterial durchgeführten Routineprüfungen, einschließlich derjenigen, mit denen die Maßgenauigkeit der Behältnisse und Dosierhilfsmittel überprüft wird, und die verwendeten Prüfverfahren müssen beschrieben werden.

### **C.3.2 Wissenschaftliche Daten**

#### **Entwicklungs- und Validierungsstudien**

- 667 Falls erforderlich, sind Untersuchungsergebnisse anzugeben, mit denen nachgewiesen wird, daß
- durch das Arzneimittel keine Weichmacher oder anderen nie dermolekularen Bestandteile polymerer Kunststoffe aus dem Behältnis herausgelöst werden.
  - das Behältnismaterial keine Bestandteile des Arzneimittels sorbiert, wie z.B. arzneilich wirksame Bestandteile oder Konservierungsmittel.
  - der verwendete Etikettenkleber nicht durch die Behältnis wand in das abgefüllte Arzneimittel diffundiert,
  - bei einer Sterilisation/Keimreduktion der Behältnisse und Verschlüsse die Qualität nicht oder nur in einem solchen Umfang beeinträchtigt wird, daß die Funktionsfähigkeit der Behältnisse und Verschlüsse erhalten und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels gewährleistet bleibt.
- 668 Sofern für die Sterilisation des Behältnisses / Behältnismaterials kein Standardverfahren verwendet wird, sind Validierungsergebnisse vorzulegen.
- 669 Bei einer Behandlung mit ionisierenden Strahlen sind Angaben zu Radiolyseprodukten einschließlich ggf. entstehender langlebiger Radikale erforderlich.
- 670 Für Kunststoffbehältnisse/-verschlüsse müssen nach der Strahlenbehandlung (mit der maximal absorbierten Energiedosis) die Forderungen des Arzneibuches eingehalten werden.
- 671 Für radioaktive Arzneimittel sind Ergebnisse von Untersuchungen zur möglichen Adsorption von radioaktiver Substanz an den Innenflächen des Behältnisses und am Stopfen vorzulegen.
- 672 Bezüglich der Behandlung mit Ethylenoxid ist die Bekanntmachung [90] zu beachten.
- 673 Sofern neuartiges Behältnismaterial eingesetzt wird, sind Angaben zu Entwicklungsstudien und Chargenanalysergebnisse vorzulegen.

#### **D. Kontrolle der Zwischenprodukte**

- 674 Es sind Spezifikationen und Prüfverfahren vorzulegen. Nicht routinemäßig durchgeführte Prüfungen sind anzugeben.

#### **E. Kontrolle des Fertigproduktes**

##### **E.1 Spezifikationen und Routineuntersuchungen**

###### **E.1.1 Produktspezifikationen und Untersuchungen bei der Freigabe**

- 675 Die für die Freigabe relevanten Qualitätsmerkmale sind separat als Gesamtspezifikation vorzulegen. Bei quantifizierbaren Merkmalen sind Toleranzen festzulegen und zu begründen. Das Bestätigungsdatum und ggf. die Nummer der Prüfvorschrift sind anzugeben.
- 676 Für die jeweiligen Qualitätsmerkmale sind die Prüfverfahren anzugeben und, soweit nicht im Arzneibuch aufgeführt, unter E. 2 detailliert zu beschreiben. Die Spezifikation muß in diesen Fällen einen Querverweis und das Datum bzw. die Code-Nummer des jeweiligen Prüfverfahrens enthalten.
- 677 Prüfungen, die nicht an jeder Charge durchgeführt werden, sind zu kennzeichnen. Die Häufigkeit ihrer Durchführung ist anzugeben.

- 678 Bei Heilwassern ist die an Flaschenfüllungen durchgeführte Heilwasseranalyse, die nicht länger als ein Jahr zurückliegen darf, bei der Einreichung des Antrages auf Zulassung vorzulegen [18], [30], [66].

### **Allgemeine und spezielle Merkmale der Darreichungsform**

- 679 Zu den allgemeinen und speziellen Merkmalen der Darreichungsformen zählen u. a.:
- Eigenschaften, wie z. B. Form (auch Bruchkerbe), Farbe, Geruch. Opaleszenz, mechanische Eigenschaften, wie Abrieb, Bruchfestigkeit.
  - physikalische Eigenschaften, wie Dichte, pH-Wert, Brechungsindex, Osmolarität,
  - Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen,
  - Gleichförmigkeit des Gehaltes arzneilich wirksamer Bestandteile in einzeldosierten Arzneiformen
  - in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung arzneilich wirksamer Bestandteile,
  - Teilchengröße, falls erforderlich,
  - Tröpfchengröße der dispergierten Phase bei Emulsionssystemen,
  - Sollfüllmenge,
  - Resuspendierbarkeit und
  - weitere allgemeine und spezielle Qualitätsmerkmale, die in den allgemeinen Monographien für Arzneiformen im Arzneibuch zur Prüfung vorgeschrieben sind.
- 680 Die Prüfung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung ist bei allen oralen festen Darreichungsformen durchzuführen, wenn nicht durch geeignete Untersuchungsergebnisse im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung gezeigt wird, daß die Ergebnisse der an deren Prüfmethode(n) (z.B. Zerfallsprüfung) eine ausreichende Wirkstoff-Freisetzung sicherstellen.
- 681 Bei schnellfreisetzenden pflanzlichen Arzneimitteln kann die Prüfung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung von nicht eingestellten Extrakten entfallen. Das gleiche gilt für Arzneimittel, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind.
- 682 Bezüglich der Auswertung der Ergebnisse der Prüfung auf in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung sind detaillierte und eindeutige Beurteilungskriterien anzugeben, wann eine Charge nicht mehr der Spezifikation entspricht. Sofern die Auswertung entsprechend den Akzeptanzkriterien der USP erfolgt, ist ein Hinweis unter Angabe des jeweils spezifizierten Freisetzungswertes Q, bei Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung einschließlich Toleranzbereich, ausreichend.
- 683 Die Prüfung der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung ist bei Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung immer durchzuführen.
- 684 Die Spezifikation der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung muß sich aus den im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung vorgelegten Untersuchungsergebnissen plausibel ableiten lassen.
- 685 Für Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung ist die Freisetzung, bezogen auf den deklarierten Wirkstoffgehalt für mindestens drei Meßzeitpunkte mit einer Freisetzung des arzneilich wirksamen Bestandteiles von ca. 20 %, 50 % und 80 %, der deklarierten Menge zu spezifizieren. Wird der Anteil an freigesetztem arzneilich wirksamem Bestandteil durch ein Intervall spezifiziert, darf die Differenz zwischen dem oberen und unteren Grenzwert ohne plausible Begründung nicht mehr als 20 % betragen.

### **Identitätsprüfung**

- 686 Die Identität ist nachzuweisen für arzneilich wirksame Bestandteile und mindestens für folgende sonstige Bestandteile:
- Konservierungsmittel,
  - Antioxidantien,

- Farbstoffe,
- Bestandteile mit ungünstiger Wirkung auf die physiologischen Funktionen,
- Bestandteile, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen.

Die Rdn.614 und Rdn.615 gelten sinngemäß.

- 687 Bei arzneilich wirksamen Bestandteilen pflanzlicher Herkunft ist ein aussagekräftiges Fingerprintchromatogramm vorzulegen. In der Regel ist der Nachweis einzelner Substanzen nicht ausreichend. In diesen Fällen muß zusätzlich ein Chromatogramm, das mit einem anderen Verfahren gewonnen wurde, vorgelegt werden.

**Reinheitsprüfung:**

- 688 Zu den Reinheitsprüfungen beim Fertigprodukt zählen Prüfungen auf:

- Zersetzungs-/Umwandlungsprodukte der arzneilich wirksamen Bestandteile und ggf. sonstigen Bestandteile, z. B. Konservierungsmittel,
- Verunreinigungen, die aus der Herstellung des Fertigproduktes resultieren, wie z. B. Restlösungsmittel, toxische Gase,
- anorganische Verunreinigungen,
- biologische Verunreinigungen,
- mikrobiologische Verunreinigungen,
- Sterilität,
- Pyrogene,
- Bakterienendotoxine,
- Radiolyseprodukte,
- partikuläre Verunreinigungen bei Injektions- und Infusionslösungen.

- 689 Syntheseverunreinigungen, die im Ausgangsstoff spezifiziert werden, sollten nur dann im Fertigprodukt spezifiziert und geprüft werden, wenn sie auch als Zersetzungsprodukte auftreten können. Durch Anwendung ausreichend selektiver Prüfverfahren bei der Gehaltsbestimmung muß jedoch ausgeschlossen werden, daß diese Verunreinigungen die Prüfungsergebnisse beeinflussen. Entsprechende Validierungsunterlagen sind vorzulegen. Ist das Prüfverfahren für die Gehaltsbestimmung nicht ausreichend selektiv, sind Obergrenzen für die Syntheseverunreinigungen im Fertigprodukt zu spezifizieren. Ihr Anteil ist zu bestimmen und bei der Gehaltsberechnung des wirksamen Bestandteils zu berücksichtigen.

- 690 Für Zersetzungsprodukte und, wenn zutreffend, für weitere Verunreinigungen gem. Rdn. 688 sind die spezifizierten Obergrenzen (einzeln und gesamt) in Prozent, bezogen auf den deklarierten Wirkstoffgehalt, anzugeben. Sie sind nach Auswertung der Ergebnisse der Chargen- und der Haltbarkeitsprüfung fest zulegen und müssen sicherstellen, daß die Einhaltung der für das Ende der Haltbarkeitsdauer vorgeschlagenen Spezifikation gewährleistet ist

- 691 Für radioaktive Arzneimittel ist in der Spezifikation für die radionukleare und die radiochemische Reinheit der Zeitpunkt anzugeben, für den die Spezifikation gilt.

- 692 Bei der Beurteilung der Reinheit von Heilwässern sind die niedrigsten Grenzwerte für Mineralwässer aus der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung [18] zu berücksichtigen. Im Falle von in [18] nicht aufgeführten Bestandteilen ist [30] zu beachten. Ein Gehalt an weiteren Stoffen oder ein Überschreiten eines Grenzwertes muß unter Hinweis auf die toxikologischen bzw. medizinischen Unterlagen begründet sein. Enthält ein Heilwasser Radionuklide, muß auch die AMRadV [22] berücksichtigt werden.

- 693 Für nicht sterile Fertigprodukte ist die mikrobiologische Reinheit unter Beachtung der entsprechenden Angaben des Arzneibuches zu spezifizieren.

Die Prüfung auf mikrobielle Verunreinigungen ist nach den Vorschriften des Arzneibuches durchzuführen, auch wenn die Prüfung nicht an jeder Charge durchgeführt wird.

- 694 Die Prüfung auf Sterilität ist bei Parenteralia, Ophthalmika und sonstigen Zubereitungen, die laut Arzneibuch steril sein müssen, aufzunehmen, auch wenn der Sterilisationsprozeß validiert ist.

Die betreffenden Fertigprodukte müssen der im Arzneibuch beschriebenen Prüfung auf Sterilität entsprechen.

- 695 Die Prüfung auf Pyrogene bzw. die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine ist in den vom Arzneibuch vorgeschriebenen Fällen oder dann durchzuführen, wenn der Ausschluß von Pyrogenen oder Bakterien-Endotoxinen für das Arzneimittel entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis notwendig ist.

- 696 Bei Parenteralia kann die Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine ersetzt werden, wenn dies im Arzneibuch vorgeschrieben oder von der zuständigen Bundesoberbehörde zugelassen worden ist.

Unter Bezugnahme auf Endotoxin BRS ist ein zulässiger oberer Grenzwert für Bakterien-Endotoxine im Fertigprodukt fest zulegen.

Die Validierung des Prüfverfahrens ist, wie im Arzneibuch vorgeschrieben, nachzuweisen. Alle Schritte, einschließlich der Berechnungen, sind anzugeben; der alleinige Hinweis auf das Prüfverfahren des Arzneibuches ist nicht ausreichend.

### **Gehaltsbestimmung**

- 697 Spezifikationen und Prüfverfahren sind vorzulegen für:

- arzneilich wirksame Bestandteile.
- Konservierungsmittel.
- Antioxidantien,
- Bestandteile mit ungünstiger Wirkung auf die physiologischen Funktionen und
- Bestandteile, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen können; es sei denn, es wird durch andere Versuche nachgewiesen, daß die Bioverfügbarkeit unverändert ist.

- 698 Die Spezifikation für den Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils ist auf 95 bis 105 %, für Konservierungsmittel und Antioxidantien auf 90 bis 110 % der deklarierten Menge festzulegen. Eine Unter- oder Überschreitung dieses Bereiches muß ausreichend begründet sein.

Die entsprechende EG-Leitlinie [203] ist zu beachten.

- 699 Für radioaktive Arzneimittel gelten Toleranzgrenzen von 90 bis 110%.

- 700 Im Falle der Heilwässer sind für die charakterisierenden Bestandteile Toleranzbereiche von 80 bis 120 % zulässig (siehe [146] Bl.32 g, unter 15 a); zu den Prüfverfahren siehe [145].

- 701 Sofern für ein Fertigprodukt, das arzneilich wirksame Bestandteile biologischen Ursprungs mit komplexer Zusammensetzung enthält, nur eine Bestimmung der biologischen Aktivität an stelle physikalisch-chemischer Bestimmungen einzelner Bestandteile durchgeführt wird, ist dies zu begründen.

Ebenso ist eine Begründung zu geben, wenn die Bestimmung der biologischen Aktivität nur an einem Zwischenprodukt erfolgen kann.

In beiden Fällen müssen das Herstellungsverfahren für das Fertigprodukt und seine Validierung so hinreichend beschrieben sein, daß seine Eignung dafür deutlich wird, eine gleichbleibende Qualität der Chargen zu gewährleisten.

- 702 Bei der Bestimmung der biologischen Aktivität ist Rdn. 624 zu beachten.

- 703 Für arzneilich wirksame Bestandteile pflanzlicher Herkunft mit komplexer Zusammensetzung kann als Gehaltsbestimmung die physikalisch-chemische Bestimmung des Hauptbestandteils/ eines ausgewählten wesentlichen Bestandteils unter der Voraussetzung nachgewiesener, innerhalb vertretbarer Grenzen relativ konstanter Mengenverhältnisse der Bestandteile akzeptabel sein.

### **E.1.2 Kontrollmethoden (Prüfverfahren)**

- 704 Alle Prüfverfahren sind zu beschreiben, siehe Anhang 5.

Dazu zählen folgende Angaben:

- Probenahme, Angaben, daß die Proben für die zu prüfenden Chargen repräsentativ sind,
- Anzahl der zu prüfenden Proben,
- Referenzsubstanzen (siehe Anhang 6),
- Herstellung und Art und Dauer der Aufbewahrung der Referenz- und Prüflösungen, Art und Qualität der Reagenzien,
- spezielle Geräte/Apparate,
- Prüfablauf,
- spezielle Prüfbedingungen, z.B. Temperatur, Lichtschutz, Eignungsprüfungen des Systems/routinemäßige Validierung der Prüfmethode,
- Berechnung, Kriterien für Wiederholungsprüfungen,
- Bewertung der Prüfergebnisse.

## **E.2 Wissenschaftliche Daten**

### **E.2.1 Validierung der Prüfverfahren**

- 705 Die Eignung der verwendeten Prüfverfahren für die Kontrolle des Fertigproduktes ist anhand von Ergebnissen der Validierung nachzuweisen. Anhang 5 und Anhang 6 sind zu beachten.
- 706 Für die Gehalts- und Reinheitsprüfung, erforderlichenfalls auch für die Identitätsprüfung, ist auch bei Verwendung einer Arzneibuchmethode eine produktspezifische Validierung für das beantragte Arzneimittel durchzuführen.
- 707 Bei der Gehaltsbestimmung ist durch Anwendung ausreichend selektiver Prüfverfahren auszuschließen, daß Verunreinigungen die Prüfergebnisse beeinflussen.
- 708 Wenn die Gehaltsbestimmung am Fertigprodukt nicht ausgeführt werden kann oder nur mehrere arzneilich wirksame Bestandteile gemeinsam bei der Gehalts-/ Wertbestimmung erfaßt werden, muß mit Untersuchungsergebnissen belegt werden, daß die Bestimmung nur in der angegebenen Weise durchgeführt werden kann.
- 709 Ist bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind, in eingehend begründeten Fällen ein qualitativer Nachweis und eine quantitative Bestimmung der arzneilich wirksamen Bestandteile nicht möglich, so ist die Qualität über das Herstellungsverfahren lückenlos zu belegen.

### **E.2.2 Ergebnisse der Prüfung verschiedener Chargen**

- 710 Für das Fertigprodukt müssen Analysenzertifikate mindestens von drei Chargen, bei Fertigprodukten mit bekannten arzneilich wirksamen Bestandteilen mindestens von zwei Chargen vorgelegt

werden, die vollständig nach der Freigabespezifikation für das Fertigprodukt untersucht wurden. Chargennummer, Chargengröße, Herstellungsdatum und Prüfdatum sind anzugeben. Rdn.655 gilt sinngemäß.

## **F. Haltbarkeit**

### **F.1 Haltbarkeitsprüfung der arzneilich wirksamen Bestandteile**

- 711 Für alle arzneilich wirksamen Bestandteile, die nicht in einer Pharmakopöe beschrieben sind, ist die Stabilität unter Beachtung der betreffenden EG-Leitlinie zu prüfen. Es müssen aus den Untersuchungen Angaben zur Dauer der Haltbarkeit und zu Lagerungshinweisen ableitbar sein.

Sinngemäß gelten auch hier die Forderungen nach Rdn.713, Rdn.719 bis Rdn.723.

- 712 Die Stabilität eines arzneilich wirksamen Bestandteils kann durch Literaturangaben belegt werden.

### **F.2 Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes; Spezifikationen für die Dauer der Haltbarkeit**

#### **F.2.1 Haltbarkeitsprüfungen des Fertigproduktes**

##### **Prüfprogramm und Durchführung der Prüfungen**

- 713 Das Prüfprogramm muß folgende Angaben umfassen:
- Auswahl und Anzahl der Prüfchargen, Angabe von Chargennummer und Chargengröße,
  - Zusammensetzung und Behältnis der Prüfchargen,
  - Prüfkriterien.
  - Lagerungsbedingungen,
  - Prüfintervalle.
- 714 Es sind Ergebnisse der Haltbarkeitsversuche von mindestens drei Chargen des Fertigproduktes vorzulegen, bei Arzneimitteln mit bekannten arzneilich wirksamen Bestandteilen von mindestens zwei Chargen. Das Herstellungsdatum und die Prüfdaten sind zu dokumentieren.
- 715 Grundsätzlich sind die Haltbarkeitsversuche mit dem Arzneimittel der im Zulassungsantrag angegebenen Zusammensetzung durchzuführen.
- 716 Prüfmuster eines Fertigproduktes, bei dessen Herstellung ionisierende Strahlen angewendet wurden, müssen in Übereinstimmung mit der betreffenden Leitlinie der EG [201] der für dieses Produkt festgelegten maximalen Energiedosis ausgesetzt gewesen sein.
- 717 Grundsätzlich sind Haltbarkeitsversuche in den Behältnissen durchzuführen, die auch für den Verkehr des Arzneimittels vorgesehen sind.
- 718 Wird ein anderes Behältnis verwendet, ist es genau zu beschreiben und das Behältnismaterial anzugeben. Es muß in diesem Fall anhand von Versuchen plausibel dargestellt werden, daß die Ergebnisse, die mit dem für die Haltbarkeitsversuche eingesetzten Behältnis erhalten wurden, vergleichbar mit den Ergebnissen sind, die mit dem für den Verkehr vorgesehenen Behältnis erhalten werden. Besonders sind dabei die Licht-, Gas und Wasserdampfdurchlässigkeit zu berücksichtigen.
- 719 Die Haltbarkeitsversuche sollen unter den in der entsprechenden EG-Leitlinie [204] angegebenen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen durchgeführt werden.
- 720 Die bei der Prüfung verwendeten Lagerungsbedingungen (Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit) sind für jede Prüfcharge exakt anzugeben.

- 721 Es müssen die Prüfergebnisse einer Langzeitprüfung für die vorgesehene Dauer der Haltbarkeit vorgelegt werden. Prüfungen bei erhöhter Temperatur und Luftfeuchtigkeit sollen zusätzlich durchgeführt werden.
- 722 Für radioaktive Arzneimittel ist für Haltbarkeitsversuche mindestens der Zeitraum zwischen Herstellungsdatum und Verfalldatum anzusetzen.
- 723 Die bei der Haltbarkeitsuntersuchung durchzuführenden Prüfungen müssen im Normalfall im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate und in den folgenden Jahren jährlich erfolgen [204].
- 724 Die Untersuchungen zur Haltbarkeit des gebrauchsfertigen Arzneimittels nach Anbruch von Mehrdosenbehältnissen. Verdünnen von Lösungen, Rekonstitution sind unter anwendungsgemäßen Aufbewahrungs- und Entnahmebedingungen durchzuführen. Die Angaben des Antragstellers zur Haltbarkeit und Aufbewahrung sind mit Untersuchungsergebnissen zu belegen.

## **F.2.2 Spezifikationen für die Dauer der Haltbarkeit**

### **Laufzeitspezifikation**

- 725 Die für die Dauer der Haltbarkeit (Laufzeit) relevanten Qualitätsmerkmale sind separat als Gesamtspezifikation anzugeben. Für die Prüfverfahren und Prüfungen gilt Rdn.675 sinngemäß, wobei Abweichungen gegenüber den Angaben unter E.2 zu kennzeichnen und gesondert detailliert zu beschreiben sowie zu begründen sind.
- 726 Die für die vorgesehene Dauer der Haltbarkeit des Fertigproduktes vorgesehenen Toleranzbereiche sind anhand von Untersuchungen festzulegen und zu begründen.
- 727 Wird die untere Toleranzgrenze für den Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils nicht wie in der Freigabespezifikation festgelegt, muß das aus den vorgelegten Untersuchungen ableitbar sein. Rdn.645, 646, 690 und 731 sind zu beachten.
- 728 Wenn der Konservierungsmittelgehalt am Ende der vorgesehenen Dauer der Haltbarkeit des Arzneimittels auf einen Wert unter 90% des deklarierten Gehaltes abgesunken ist, muß ein Konservierungsmittel-Belastungstest durchgeführt werden. Die Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung ist entsprechend den Anforderungen des Arzneibuches durchzuführen .
- 729 Ergebnisse der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung sind vorzulegen, unabhängig davon, ob unter Rdn.680 und Rdn.683 eine Spezifikation erfolgt ist oder nicht. Die Rdn.562 bis Rdn.567, Rdn.682 und Rdn.685 sind zu beachten.
- 730 Für Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung ist mit Ergebnissen zu belegen, daß das Freisetzungsprofil des arzneilich wirksamen Bestandteils aus dem Fertigprodukt während der Dauer der Haltbarkeit innerhalb der Spezifikation bleibt.
- 731 Für haltbarkeitsrelevante Verunreinigungen sind geeignete obere Grenzwerte (einzeln, gesamt) zu spezifizieren. Rdn.688 und Rdn. 690 sind zu beachten.
- 732 Bei Arzneimitteln mit arzneilich wirksamen Bestandteilen pflanzlicher Herkunft ist die Rdn.687 zu beachten.

### **Prüfverfahren**

- 733 Die Prüfverfahren sind zu beschreiben. Die Anforderungen unter Rdn.704 gelten sinngemäß.
- 734 Werden während der Haltbarkeitsuntersuchungen Prüfverfahren geändert, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse statistisch zu belegen. Anhang 5 ist zu beachten.

- 735 Die Eignung der verwendeten Prüfverfahren für die Haltbarkeitsprüfung des Fertigproduktes ist anhand von Ergebnissen der Validierung nachzuweisen. Anhang 5 ist zu beachten.
- 736 Für die Gehalts- und Reinheitsprüfung ist auch bei Verwendung einer Arzneibuchmethode eine produktspezifische Validierung für das beantragte Arzneimittel durchzuführen.
- 737 Bei der Gehaltsbestimmung ist durch Anwendung ausreichend selektiver Prüfverfahren auszuschließen, daß während der Haltbarkeitsdauer zusätzlich auftretende Zersetzungs-/Umwandlungsprodukte die Prüfergebnisse beeinflussen.
- 738 Sofern für die Haltbarkeitsprüfung die gleichen Prüfverfahren wie für die Kontrolle des Fertigproduktes verwendet werden und die Unterlagen zur Validierung der Prüfverfahren unter E. 3 die haltbarkeitsspezifischen Anforderungen bereits berücksichtigen, ist ein entsprechender Querverweis ausreichend.

### **Prüfergebnisse und Bewertung**

- 739 Die Prüfergebnisse müssen übersichtlich und tabellarisch dargestellt werden. Die Rdn.655 ist zu beachten.
- 740 Die Prüfergebnisse sind zu bewerten, einschließlich Aussagen über die Einhaltung der Spezifikationen. Veränderungen sind unter Berücksichtigung der Validierungsergebnisse der Prüfverfahren zu bewerten. Differenzen zwischen den Prüfchargen sind zu diskutieren.
- 741 Die im Zulassungsantrag angegebene Dauer der Haltbarkeit und die vorgesehenen Lagerungs- und Aufbewahrungsbedingungen müssen aus den Prüfergebnissen ableitbar sein.
- 742 Besondere Lagerungs- und Aufbewahrungsbedingungen (z. B. Licht-, Feuchtigkeitsschutz, Temperatur - einschließlich Frostschutz) sollen aus den Prüfergebnissen abgeleitet werden.

### **G. Bioverfügbarkeit / Bioäquivalenz**

- 743 Unabhängig von den in der klinischen Dokumentation geforderten Angaben zur Absorption einschließlich Bioverfügbarkeit sind an dieser Stelle Angaben zur Prüfung der Bioverfügbarkeit vorzulegen. Dies betrifft die Angabe
- der Art der Bioverfügbarkeitsstudie (absolut oder relativ).
  - der zusammengefaßten Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudie (AUC,  $C_{max}$  und Bewertung) mit Verweis auf die entsprechenden Fundstellen im klinischen Teil der Dokumentation.
  - der Zusammensetzung der zur Prüfung verwendeten Formulierungen,
  - der Prüfergebnisse der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung einschließlich der jeweiligen Prüfbedingungen (Rdn.564 ist zu beachten) und
  - der beim Nachweis der Bioverfügbarkeit verwendeten Prüfverfahren mit Verweis auf die entsprechenden Fundstellen im klinischen Teil der Dokumentation.
- 744 Für Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung sind Ergebnisse von Untersuchungen zum Vergleich der spezifizierten in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung mit geeigneten in-vivo Parametern mitzuteilen. Bezüglich der Verfahrensweise kann Kapitel <1088> der USP 23 als Grundlage herangezogen werden. Mit diesen Ergebnissen ist die Spezifikation der in-vitro-Wirkstoff-Freisetzung zu rechtfertigen.

### **H. Angaben zu Umweltrisiken**

- 745 Hierher gehören Untersuchungen über Risiken für die Umwelt, die vom Arzneimittel oder seinen Abbauprodukten ausgehen können. So auch Untersuchungen im Hinblick auf eine sichere Entsorgung z. B. nicht verwendeter Arzneimittelreste.

## **Q. Sonstige Angaben (Andere Qualitätsunterlagen)**

- 746 Alle Untersuchungen, die zur Charakterisierung eines Arzneimittels wichtig sind, die aber in dem vorliegenden Schema nicht aufgeführt sind, müssen an dieser Stelle dokumentiert werden.

### **Dokumentation**

#### **Teil III**

##### **Toxikologische und pharmakologische Dokumentation**

- 800 Die Angaben sind nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu machen. Dabei sind die Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG zu berücksichtigen und damit die ihnen zugrunde liegenden EG-Richtlinie 75/318/EWG [164] (geändert durch die EG-Richtlinien 83/570/EWG [168], 87/19/EWG [170], 89/341/EWG [173], 91/507/EWG [178] und 93/39/EWG [182] sowie die Empfehlungen des Rates 83/571/EWG und 87/176/EWG.
- 801 Darüber hinausgehende Verlautbarungen der EU wie die Empfehlungen des Rates 83/571/EWG [191] und 87/176/EWG [192] und Leitlinien, wie sie der Band III der EU-Textsammlung [252] enthält, sind ebenfalls zu berücksichtigen. Diese Texte werden unter Abstimmung mit der Fachöffentlichkeit, die auf diese Weise frühzeitig informiert wird, ergänzt und überarbeitet.
- 802 Bei Arzneimitteln, die unter Anwendung ionisierender Strahlen hergestellt werden sollen, ist zusätzlich die diesbezügliche Bekanntmachung des BfArM (siehe Anhang 7) zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der toxikologischen Prüfung auf Unbedenklichkeit des Arzneimittels im Hinblick auf die Anwendung der ionisierenden Strahlen sind vorzulegen, kenntlich zu machen und zu bewerten. Sie sind auch in den zusätzlichen Dokumentationsband nach Anhang 7 (Punkt 3, 2. Absatz) aufzunehmen.
- 803 Die Untersuchungsergebnisse sind als Einzelberichte (siehe EG Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, 2. Teil, Kapitel II) ausführlich zu dokumentieren. Die Vorlage von Rohdaten ist nur auf Anforderung durch das BfArM erforderlich.
- 804 Innerhalb der Rubriken A bis Q entsprechend dem Antragsformblatt sind die einzelnen Untersuchungen logisch zusammenfassend zusammenzustellen, so z. B. nach Tierart, Anwendungsart, Anwendungsdauer usw.
- 805 Sofern anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne des § 22 Abs.3 AMG eingereicht wird, ist auch dieses in der an I gegebenen Reihenfolge zu dokumentieren. Dabei ist wesentliches Material als Sonderdruck oder Kopie (wenn nicht deutsch oder englischsprachig, zusätzlich übersetzt) vorzulegen. Weiteres Erkenntnismaterial ist in Form einer Zusammenfassung oder als Auflistung beizufügen (Vorlage der vollständigen Arbeiten auf Anforderung durch das BfArM).
- 806 Die Daten zu den dokumentierten Untersuchungen sind jeweils auf Datenbögen (siehe Rdn.470, 471, 473) zusammenzufassen und zum Sachverständigen Gutachten unter Teil I. C.2 zu nehmen. Die Formblätter für diese Datenbögen, die auch als Disketten erhältlich sind, können nebst Erläuterungen dazu bei der Bundesanzeiger Verlagsges.mBH bezogen werden. Die Datenbögen sind entsprechend dem Teil III des Antrags anzuordnen: siehe dazu die Rdn.471.
- 807 Anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne des § 22 Abs.3 AMG ist nur dann auf Datenbögen zu erfassen, wenn in ihm wesentliche Informationen vorhanden sind.

Zu den einzelnen Punkten des Antragsformblattes wird angemerkt:

## A. Toxizität

808 A.1 Toxizität bei einmaliger Verabreichung  
Siehe die EG-Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, Teil 3, II, A und die Empfehlungen des Rates 87/176/EWG, Anhang I.  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III. A.110.

809 A.2 Toxizität bei wiederholter Verabreichung  
Siehe die EG-Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, Teil 3, II, A und die Empfehlungen des Rates 83/571/EWG, Anhang I.

810 Subchronische Toxizität (bis zu drei Monaten)  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.B.110 + 111.

811 Chronische Toxizität (mehr als drei Monate)  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.B.210 + 211.

812 B. Reproduktionstoxizität  
(Fertilität und Fortpflanzungsverhalten)

Segment-I-Studie. Siehe die EG-Richtlinie 75/318/EWG, Teil 3, II, A, B und C und die Empfehlungen des Rates 83/571/EWG, Anhang II (Generationsversuche).  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.C.110 + 120.

## C. Embryo-fetale und perinatale Toxizität

813 C.1 Embryonale und fetale Toxizität  
Segment-II-Studie  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.C.210 + 220.

814 C.2 Perinatale und postnatale Studien  
Segment-III-Studie  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.C.310 + 320.

## D. Mutagenes Potential

Siehe EG-Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, Teil 3, II, D sowie die Empfehlungen des Rates 87/176/EWG, Anhang II.

815 D.1 Mutagenes Potential in vitro  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.D.110.

816 D.2 Mutagenes Potential in vivo  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.D.210.

817 E. Kanzerogenes (onkogenes) Potential

Siehe EG-Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, Teil 3, II, A und E und Empfehlungen des Rates 83/571/EWG, Anhang III. Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.E.110 + 210.

## F. Pharmakodynamik

Siehe EG-Richtlinie 75/318/EWG, Teil 3, Kapitel II, A und E

818 F.1 Pharmakodynamische Wirkungen in Bezug auf die angestrebten Indikationen  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.F.110 + 120.

819 F.2 Sicherheitspharmakologie (Allgemeine pharmakodynamische Wirkungen)  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.F.210 + 220.

- 820 F.3 Arzneimittelwechselwirkungen  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.F.310 + 320.
- G. Pharmakokinetik
- Siehe EG-Richtlinie 75/318/EWG, Teil 3, II, G und Empfehlungen des Rates 83/571/EWG, Anhang IV.
- 821 G.1 Pharmakokinetik nach einmaliger Anwendung  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.G.110.
- 822 G.2 Pharmakokinetik nach wiederholter Anwendung  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.G.210.
- 823 G.3 Verteilung in normalen und trächtigen Tieren  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.G.310 + 311.
- 824 G.4 Biotransformation  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.G.410 + 411.
- 825 H. Lokale Verträglichkeit  
Siehe die EG-Richtlinie 75/318/EWG. Anhang, Teil 3, II, H.  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.H.110.
- Q. Sonstige Angaben (weitere Studien)
- 826 Q.1 Immunstimulation (Sensibilisierendes Potential bei dermalen Gabe)
- Siehe die EG-Richtlinie 75/318/EWG, Anhang, Teil 3, II, A.  
Zusammenfassung auf Datenbogen-Formblatt III.Q.110.
- 827 Hierher gehören auch alle weiteren Studien, die in den vorliegenden Formblättern nicht sinnvoll eingeordnet werden können, z. B. auch Angaben zur Ökotoxizität.

### **Dokumentation**

#### **Teil IV**

#### **Klinische Dokumentation**

- 828 Das Antragsformblatt gibt soweit unten nichts anderes gesagt wird - die Reihenfolge vor, in der die Studien (Einzelberichte) in der Dokumentation zu Teil IV anzuordnen sind.
- 829 Die Angaben sind nach dem derzeitigen gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu machen. Dabei sind die »Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln« [51] und die Arzneimittel prüfrichtlinien nach § 26 AMG [61] zu berücksichtigen und damit die ihnen zugrunde liegenden EG-Richtlinien und -empfehlungen
- 75/318/EWG [164],
  - 83/570/EWG [168],
  - 87/19/EWG [170] und
  - 91/507/EWG [178] sowie die Empfehlungen des Rates
  - 83/571/EWG [191] und
  - 87/176/EWG [192].

Weiterhin sind die im Rahmen der EU erarbeiteten erläuternden Hinweise (als »Leitlinien«, »Notes for Guidance« o.ä. bezeichnet), insoweit sie für den klinischen Teil des Antrags relevant sind, zu beachten.

- 830 Sofern anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne des § 22 Abs. 3 AMG eingereicht wird, ist auch dieses in der angegebenen Reihenfolge zu dokumentieren. Dabei ist das Material als Sonderdruck oder Kopie (wenn nicht deutsch- oder englischsprachig, zusätzlich übersetzt) vorzulegen. Beachten Sie bitte hierzu die Arzneimittelpflichtlinien nach § 26 AMG, 5. Abschnitt, Nr. 1 [61].
- 831 Bei Arzneimitteln, die unter Anwendung ionisierender Strahlen hergestellt werden sollen, ist zusätzlich die diesbezügliche Bekanntmachung des BGA (siehe Anhang 7) zu berücksichtigen. Mögliche klinisch relevante Auswirkungen der Behandlung des Arzneimittels mit ionisierenden Strahlen sind in Betracht zu ziehen.

Zu den einzelnen Punkten des Antragsformblattes wird angemerkt:

## **A. Klinische Pharmakologie**

### **A.1 Pharmakodynamik**

- 832 Hier sind darzustellen
- Wirkungen, die als Prädiktoren für eine therapeutische Wirksamkeit entsprechend den beanspruchten Anwendungsgebieten angesehen werden können (der Terminus »therapeutisch« schließt, entsprechend der Definition des Arzneimittelbegriffs, § 2 AMG, auch Wirkungen ein, die Prädiktoren im Sinne einer Prophylaxe oder Diagnostik sind),
  - sonstige Wirkungen; hierunter ist das gesamte Wirkungsprofil einschließlich unerwünschter Wirkungen zu verstehen,
  - der Wirkungsmechanismus, soweit dieser sich ermitteln läßt.
- 833 Die Dokumentation sollte so aufbereitet sein, daß jede Studie folgende Angaben enthält:
- eine Zusammenfassung,
  - einen detaillierten Studienplan, der den »Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln «[51] entspricht,
  - die Ergebnisse: Alle ermittelten Wirkungen, sowohl die als primäre Zielgrößen geprüften wie die übrigen Wirkungen. Dabei sind Art und Ausmaß dieser Wirkungen zu belegen. Es ist darzulegen, ob und in welchem Bereich eine Dosisabhängigkeit besteht. Dabei ist für die Prädiktoren einer therapeutischen Wirksamkeit die Dosis-Wirkungs-Beziehung, soweit möglich, nicht nur als Beziehung zwischen Dosis und Wirkung, sondern auch anhand der Beziehungen zwischen Dosis, Plasmakonzentrationszeitverlauf und zeitlichem Verlauf des Ausmaßes der Wirkung zu charakterisieren. Diese Ergebnisse sollten sowohl tabellarisch als auch mittels graphischer Darstellung präsentiert werden.
  - Schlußfolgerungen: Aus den Ergebnissen sollen Aussagen hinsichtlich der therapeutischen Anwendung und, soweit möglich, auch Aussagen zu einer möglichen Dosierung (Einzeldosis, Dosierungsintervall) und zur Dosierungsbreite (minimale wirksame - maximale verträgliche Dosis) abgeleitet werden.
  - soweit andere Quellen (z. B. Angaben zur Methodik) für die Studie herangezogen wurden, sollen diese in einer Bibliographie angegeben werden.

### **A.2 Pharmakokinetik**

Untersuchungen zur Pharmakokinetik sollen Ergebnisse zu folgenden Punkten darstellen:

- 834 a) Resorption (einschließlich Bioverfügbarkeit):

Ort und Ausmaß sollen ermittelt werden. Im vierten Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinie nach § 26 AMG wird aufgezeigt, für welche Arzneimittel eine Untersuchung zur biologischen Verfügbarkeit des Wirkstoffes aus dem Fertigarzneimittel (Bioverfügbarkeit) prinzipiell erforderlich ist. Wird die biologische Verfügbarkeit für einen bekannten Wirkstoff ermittelt, so ist dies im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchzuführen.

Als Referenz wird sich ein Fertigarzneimittel anbieten, dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch möglichst veröffentlichte klinische Studien belegt und dessen Bioverfügbarkeit ebenfalls dokumentiert ist.

In der Regel wird dies ein Fertigarzneimittel mit demselben wirksamen Bestandteil sein, für das eine Zulassung bereits er teilt wurde.

Sind Untersuchungen zum Konzentrationszeitverlauf nicht möglich, so können ersatzweise Studien, die den zeitlichen Verlauf einer oder mehrerer Wirkungen darstellen, vorgelegt werden.

835 b) Verteilung und Eiweißbindung:

Zusätzlich zur Plasmakonzentration sind gegebenenfalls die Ergebnisse von Konzentrationsbestimmungen des Wirkstoffs oder seiner Metabolite in anderen Körperflüssigkeiten oder -geweben darzulegen: Angaben über das Ausmaß der Plasmaeiweiß-bindung in Abhängigkeit von der Konzentration des Wirkstoffs

- gegebenenfalls auch in Abhängigkeit von der Konzentration von Metaboliten - sind regelmäßig zu machen.

836 c) Metabolismus:

Art und Ausmaß der Biotransformation und deren Ergebnis, die entstandenen Metabolite, sind zu beschreiben. Es sollte untersucht werden, welche der gefundenen Metabolite im Sinne der Indikationsformulierung wirksam sind. Gegebenenfalls sind zusätzliche Untersuchungen zu möglichen schädlichen Wirkungen von Metaboliten durchzuführen.

837 d) Exkretion:

Die Elimination des Wirkstoffs und seiner Metabolite, zumindest jedoch des Hauptmetaboliten, sofern er in erheblichem Ausmaß gebildet wird, ist hinsichtlich der Eliminationswege zu beschreiben. Der zeitliche Verlauf der Elimination ist darzulegen, in der Regel wird die Angabe von Halbwertszeiten erwartet. Eine Bilanzierung sollte Auskunft über den Verbleib der überwiegenden Menge (zumindest 80 % der Dosis) geben.

838 e) Interaktionen:

Gezielte Untersuchungen zu Arzneimittelwechselwirkungen sind notwendig, wenn gewisse pharmakokinetische Charakteristika (hohe Proteinbindung, hoher First-pass-Effekt, hoher Anteil der metabolischen an der Gesamtelimination) vorliegen. Gehört ein Arzneimittel in eine Stoffgruppe, von der bestimmte therapierelevante Wechselwirkungen bekannt geworden sind, so soll in Untersuchungen geklärt werden, ob analoge Wechselwirkungen unter dem neuen Wirkstoff ebenfalls vorkommen können.

839 f) Untersuchungen an bestimmten Patientengruppen:

Untersuchungen zur Pharmakokinetik verschiedener Ziel- und Risikogruppen (z. B. Kinder, alte Menschen, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion) sind, soweit nach Art des Arzneimittels erforderlich, anzugeben und Schlußfolgerungen für die Therapie zu ziehen.

Aus diesen Daten soll ein Dosierungsschema ermittelt werden, das den Grad der Funktionseinschränkung berücksichtigt.

g) Soweit erforderlich, Untersuchungen zur Bioäquivalenz.

840 Jede Studie soll folgende Angaben enthalten:

- eine Zusammenfassung,
- einen detaillierten Studienplan, der den »Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln« entspricht.
- die Ergebnisse zu den Punkten a bis g,
- Schlußfolgerungen: diese sind zu jeder Studie hinsichtlich der Bedeutung der erhobenen Befunde für die therapeutische Anwendung des Arzneimittels zu ziehen. Die Diskussion der Ergebnisse sollte, wo dies von Bedeutung ist, entsprechende übereinstimmende oder abweichende Ergebnisse vorklinischer Untersuchungen einbeziehen.
- Quellenangaben: Soweit andere Quellen (z. B. Angaben zur Methodik) für die Studie herangezogen wurden, sollten diese in einer Bibliographie angegeben werden.

## **B. Klinische Erfahrungen**

### **B.1 Berichte zu einzelnen Studien**

a) konfirmatorisch angelegte Studien

Die Dokumentation über jede einzelne Studie sollte so aufbereitet sein, daß sie folgende Angaben enthält:

841 - eine tabellarische Zusammenfassung;

842 - einen detaillierten Prüfplan, der den »Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln« [51] sowie den Regeln der Biometrie [217] und allen Rechtsvorschriften entspricht;

843 - Studienziele:

Die Darstellung muß klar erkennen lassen, ob die Studie geplant ist zum Nachweis der Überlegenheit der Prüftherapie über eine Referenztherapie oder über Plazebo, oder ob die Studie angelegt ist zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz zu einer Referenztherapie. Die primäre Zielgröße (bzw. Zielgrößen), aus der auf eine Wirksamkeit geschlossen wird, muß angegeben werden.

844 Patientenpopulation:

Hier sollen Angaben zu allen Patienten gemacht werden, die in der Studie eingeschlossen wurden. In Form eines Fließdiagramms soll berichtet werden, wieviele Patienten randomisiert wurden, wieviele (auch wann und warum) vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind und wieviele Patienten die Studie protokollgemäß beendet haben. Alle bedeutenden Abweichungen vom Studienprotokoll sollen beschrieben und der Einfluß auf das Studienergebnis diskutiert werden.

845 - Ablauf der Studie:

Dieser muß im Sinne der Zielvorgabe des Prüfplans beschrieben. Abweichungen vom Prüfplan begründet werden. Es ist anzugeben, ob es sich um eine abgeschlossene Studie handelt, ob diese entsprechend den Vorgaben des Prüfplans beendet wurde oder ob es sich um einen Zwischenbericht (einer noch nicht abgeschlossenen Studie) handelt.

846 - Wirksamkeitsanalyse:

Hier soll zunächst klar definiert werden, welche Patienten gruppen ausgewertet werden (z. B. alle Patienten, die eine der Studientherapien erhalten haben, oder nur die, die die Prüfung protokollgemäß beendet haben). Dann soll eine Auswertung der demographischen und anamnestischen Daten der Patienten folgen. Falls Messungen zur Compliance durchgeführt wurden, sollen die Ergebnisse dargelegt werden. Die Wirksamkeitsanalyse soll, wie im Prüfplan geplant anhand der primären und der sekundären Zielvariablen durchgeführt werden. Sind Abweichungen vom Prüfplan unumgänglich, so sollen diese detailliert begründet und die Ergebnisse der Analyse nach An-

derung zusätzlich beigefügt werden. In der Regel werden Einzeldaten der Patienten nicht im Bericht erscheinen, sondern in einem Appendix verfügbar gehalten.

- 847 - Analyse der Unbedenklichkeit:  
Zunächst soll bewertet werden, in welchem Umfang jede einzelne Studie zur Bewertung der Unbedenklichkeit der Prüftherapie beitragen kann. Anschließend sollen die unerwünschten Wirkungen, klinische Zeichen und Symptome so wie Änderungen in Labormessungen identifiziert, klassifiziert und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen werden. Dabei sind Faktoren wie Intensität und Dauer der Exposition, Beziehungen zu demographischen oder anamnestischen Charakteristika zu berücksichtigen. Zur Häufigkeit der jeweiligen Nebenwirkung ist Stellung zu nehmen. Schwere und unerwartete unerwünschte Wirkungen sollen identifiziert und detailliert berichtet werden. Werden gleichzeitig mit dem Prüfpräparat weitere Arzneimittel verabreicht, so sind diese aufzuführen, und es ist zu beobachten, ob Wechselwirkungen mit diesen auftreten. Besondere Beachtung muß gegebenenfalls einem Einfluß des Arzneimittels auf die Fahrtüchtigkeit des Patienten sowie auf eine mögliche Abhängigkeitsentwicklung geschenkt werden. Gezielte Untersuchungen sind erforderlich, wenn das Arzneimittel einer chemischen oder pharmakologischen Gruppe zuzurechnen ist, von der solche Nebenwirkungen bekannt sind.
- 848 - Schlußfolgerung:  
Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sollen unter dem Gesichtspunkt zusammengefaßt werden, daß eine abwägende Bewertung der Wirksamkeit auf der einen Seite und der Unbedenklichkeit auf der anderen Seite erkennbar wird. Patienten (oder Patientengruppen) mit höherem Risiko für unerwünschte Wirkungen durch die Prüftherapie und ihre Charakteristika sollen aufgezeigt werden. Folgerungen aus der Sicherheitsanalyse für den beabsichtigten Gebrauch der Prüftherapie sollen gezogen werden.
- 849 - Tabellen und Graphiken:  
Darstellungen, die nicht im Bericht enthalten sind, aber zum unmittelbaren Verständnis des Berichts hilfreich oder zur Vervollständigung der Dokumentation erforderlich sind, sind hier zu ergänzen.
- 850 - Eine Liste der benutzten Quellen und Referenzen
- 851 - Anhänge (z. B. Patientenprüfbogen, Listen mit Einzeldaten, Randomisierungsschlüssel. Dokumentation der benutzten statistischen Methoden usw.)
- 852 Bei langdauernd zu verabreichenden Arzneimitteln muß der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit über die empfohlene Behandlungsdauer belegt werden.
- 853 Für fixe Arzneimittelkombinationen muß der therapeutische Wert der Kombination für jede beanspruchte Indikation im Vergleich zu dem der Einzelwirkstoffe (bei therapeutischer Dosierung derselben) nachgewiesen werden. Falls das nicht möglich ist muß der Grund angegeben werden. Bei Einsatz mehrerer Wirkstoffe in einer fixen Kombination müssen Art und Menge jedes Wirkstoffs so begründet sein, daß der Beitrag jedes Wirkstoffs zur positiven Beurteilung des Arzneimittels erkennbar ist.
- 854 b) weitere kontrollierte (randomisierte) Studien  
und  
c) nicht kontrollierte Studien
- Die Ausführungen zu a) gelten sinngemäß auch für b) und c).
- B.2 Erfahrungen mit wirkstoffgleichen Präparaten nach Markteinführung**
- 855 a) Unerwünschte Wirkungen

Sind wirkstoffgleiche Arzneimittel (z. B. in anderen Ländern) bereits im Verkehr, so sollen die dort aufgetretenen unerwünschten Wirkungen angegeben werden. Die Aufgliederung orientiert sich an den zum klinischen Gutachten (unter I C unter 5.) gegebenen Anweisungen.

Die Daten zu den unerwünschten Wirkungen sollen so aufbereitet werden, daß zwischen gezielten Erhebungen (Phase-IV-Studien, Beobachtungsstudien) und Spontanberichten unterschieden wird.

856 b) Verbrauchsdaten

Zu den in anderen Ländern erhobenen Spontanberichten von festgestellten unerwünschten Wirkungen sind, nach Ländern getrennt und soweit vertretbar mit Normierung auf das Kalenderjahr, auf Verbrauchs-/Abgabedaten bezogene Häufigkeitsangaben für die vorgekommenen Nebenwirkungen zu machen.

857 **B.3 Veröffentlichte und unveröffentlichte Erfahrungen mit dem Präparat**

Sind über die o. g. Daten hinaus weitere Erkenntnisse vorhanden, die für die umfassende Beurteilung der therapeutischer Anwendung von Bedeutung sind, sollten sie an dieser Stelle dokumentiert werden.

Es kann sich dabei um unvollendete noch laufende oder abgebrochene Studien handeln. Im letzteren Fall sollten die Gründe für den Abbruch dargelegt werden.

**Q Sonstige Angaben**

858 Im Abschnitt Q sind die Angaben zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz zu unterteilen in

1. Angaben zur geprüften Formulierung

2. Angaben zum Referenzarzneimittel

3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudie einschließlich des Hinweises auf die Fundstellen im Teil IV der Dokumentation.

859 Für eine Bioäquivalenzstudie ist zusätzlich das in-vitro-Freisetzungsprofil des Referenzarzneimittels unter zum Testpräparat identischen Prüfbedingungen vorzulegen. Die in-vitro-Freisetzungsprofile sollen von den Chargen stammen, die für die Bioäquivalenzstudien eingesetzt wurden.

## **Anhang 1**

### **Grundlagen**

(Fundstellen)

### **Bundesgesetze**

(Stand Ende 1995)

- [1] Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts/AMNG vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445)  
*Anm.:* Artikel 1 des Gesetzes siehe [11]
- [2] Gesetz über Einheiten im Meßwesen: Bekanntmachung der Neufassung vom 22. Februar 1985 (BGBl. I S. 408)  
*Anm.:* Grundlage der Einheitenverordnung [20]
- [3] Anlage I Kapitel X Sachgebiet D des Einigungsvertrages vom 31. August 1990 in Verbindung mit Artikel I des Einigungsvertragsgesetzes vom 23. September 1990 (BGBl. 1990 II S.885, 1084)
- [4] Gesetz zur Ausführung des Abkommens vom 2. Mai 1992 über den Europäischen Wirtschaftsraum EWR-Ausführungsgesetz vom 27. April 1993 (BGBl. I S. 512)
- [5] Gesetz über den Verkehr mit Lebensmitteln. Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen / Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz / LMBG; Bekanntmachung der Neufassung vom 8. Juli 1993 (BGBl. I S. 1169)
- [6] Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln / Betäubungsmittelgesetz / BtMG: Bekanntmachung der Neufassung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358)  
*Anm.:* Grundlage der BtMVV [37]
- [7] Gesetz über die Neuordnung zentraler Einrichtungen de Gesundheitswesens / Gesundheitseinrichtungen-Neuordnungs-Gesetz / GNG vom 24. Juni 1994 (BGBl. I S. 1416)
- [8] Gesetz über Nachfolgeeinrichtungen des Bundesgesundheitsamtes / BGA-Nachfolgegesetz / BGA-NachfG  
*Anm.:* Artikel 1 von [7]
- [9] Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen/Chemikaliengesetz / ChemG; Bekanntmachung der Neufassung vom 25. Juli 1994 (BGBl. I S. 1703)  
*Anm.:* Siehe [31]
- [10] Gesetz über Medizinprodukte / Medizinproduktegesetz / MPG vom 2. August 1994 (BGBl. I S. 1963)
- [11] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln/Arzneimittelgesetz / AMG: Bekanntmachung der Neufassung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018)  
*Anm.:* Artikel 1 von [1]; die Neufassung berücksichtigt das 5. Gesetz zur Änderung des AMG vom 9. August 1994 (BGBl. I S. 2071)
- [12] Gesetz über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens / Heilmittelwerbe-gesetz / HWG: Bekanntmachung der Neufassung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3068)

### **Rechtsverordnungen des Bundes**

- [13] Verordnung über Höchstmengen an Aflatoxinen in Lebensmitteln / Aflatoxin-Verordnung vom 30. November 1976 (BGBl. I S. 3313)  
*Anm.:* Geändert durch Änderungsverordnung vom 6. November 1990 (BGBl. I S. 2443) und Einigungsvertrag [3] Abschnitt III Nr. 2 (BGBl. 1990 II S. 1090)

- [14] Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 26. Juni 1978 (BGBl. I S 917)  
*Anm.:* Die Verordnung wird nach Bedarf, in höchstens halbjährlichen Abständen dem neuen Kenntnisstand angeglichen, so durch die 47. Verordnung zur Änderung der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 24. Juni 1996 (BGBl. I S. 900).
- [15] Verordnung über die Bezeichnung der Art der wirksamen Bestandteile von Fertigarzneimitteln / Bezeichnungsverordnung vom 15. September 1980 (BGBl. I S. 1736)  
*Anm.:* Geändert durch Erste Verordnung zur Änderung der Bezeichnungsverordnung vom 15. Dezember 1981 (BGBl. I S. 1417), Zweite Verordnung zur Änderung der Bezeichnungsverordnung vom 25. Juni 1984 (BGBl. I S. 809), weitere Ergänzung in Vorbereitung
- [16] Arzneimittelfarbstoffverordnung / AMFarbV vom 25. August 1982 (BGBl. I S. 1237)  
*Anm.:* Geändert durch Verordnung zur Änderung der Arzneimittelfarbstoffverordnung vom 21. Februar 1983 (BGBl. I S. 219) und Artikel 5 des EWR-Ausführungsgesetzes [4]
- [17] Verordnung über Standardzulassungen vom 3. Dezember 1983 (BGBl. I S. 1601)  
*Anm.:* Geändert durch  
 - 1. Änderungs-Verordnung vom 25. Februar 1985 (BGBl. I S. 446)  
 - 2. Änderungs-Verordnung vom 12. März 1986 (BGBl. I S.354)  
 - 3. Änderungs-Verordnung vom 3. März 1987 (BGBl. I S.886)  
 - 4. Änderungs-Verordnung vom 16. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2620)  
 - 5. Änderungs-Verordnung vom 6. Oktober 1993 (BGBl. I S. 1675)  
 - 6. Änderungs-Verordnung vom 20. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2370)
- [18] Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser / Mineral- und Tafelwasserverordnung vom 1. August 1984 (BGBl. I S. 1036)  
*Anm.:* Geändert durch Verordnung vom 5. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2600)
- [19] Arzneimittel-Warnhinweisverordnung (AMWarnV) vom 21. Dezember 1984 (BGBl. 1985 I S. 22)  
*Anm.:* Geändert durch Erste Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung vom 5. Dezember 1985 (BGBl. I S. 2167), Zweite Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung vom 24. Oktober 1987 (BGBl. I S. 2333), Einigungsvertrag [3] Abschnitt II Nr. 26 (BGBl. 1990 II S. 889)
- [20] Ausführungsverordnung zum Gesetz über Einheiten im Meßwesen / Einheitenverordnung / EinhV vom 13. Dezember 1985 (BGBl. I S. 2272)  
*Anm.:* Geändert durch die Erste Verordnung zur Änderung der Ausführungsverordnung zum Gesetz über Einheiten im Meßwesen vom 22. März 1991 (BGBl. I S. 836)
- [21] Arzneibuchverordnung / ABV vom 27. September 1986 (BGBl. I S. 1610)  
*Anm.:* Geändert durch  
 - 1. Änderungs-Verordnung/ABVÄndV vom 22. September 1989 (BGBl. I S. 1780)  
 - Einigungsvertrag [3] Abschnitt II Nr. 29 (BGBl. 1990 II S. 1086)  
 - 2. Änderungs-Verordnung /2. ABVÄndV v.19. Oktober 1990 (BGBl. I S. 2252)  
 - 3. Änderungs-Verordnung /3. ABVÄndV v. 6. August 1991 (BGBl. I S. 1775)  
 - 4. Änderungs-Verordnung /4. ABVÄndV v. 17. Dezember 1991 (BGBl. I S. 2236)  
 - 5. Änderungs-Verordnung /5. ABVÄndV v. 15. Dezember 1992 (BGBl. I S. 2015)  
 - 6. Änderungs-Verordnung /6. ABVÄndV v. 20. Dezember 1993 (BGBl. I S, 2371)
- Die weiteren Änderungen des Arzneibuchs siehe unter [62]
- [22] Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel / AMRadV vom 28. Januar 1987 (BGBl. I S. 502)  
*Anm.:* Geändert durch Einigungsvertrag [3] Anlage I, Kapitel X, Sachgebiet D, Abschnitt II, Nr. 30 (BGBl. 1990 II S. 889)

- [23] Verordnung über Höchstmengen an Schadstoffen in Lebensmitteln / Schadstoff-Höchstmengenverordnung / SHmV vom 23. März 1988 (BGBl. I S. 422)
- [24] Verordnung über ein Verbot der Verwendung von Ethylenoxid bei Arzneimitteln vom 11. August 1988 (BGBl. I S. 1586)  
*Anm.:* Geändert durch die Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung über ein Verbot der Verwendung von Ethylenoxid bei Arzneimitteln vom 26. September 1989 (BGBl. I S. 1792); siehe auch [90]
- [25] Verordnung über Höchstmengen an bestimmten Lösungsmitteln in Lebensmitteln / Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung / LHmV vom 25. Juli 1989 (BGBl. I S. 1568)
- [26] Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel: Bekanntmachung der Neufassung vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150)  
*Anm.:* Berichtigt am 17. Februar 1989 (BGBl. I S.254), geändert durch Verordnung zur Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel vom 28. September 1993 (BGBl. I S.1671)
- [27] Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen / Strahlenschutzverordnung / StrSchV; Bekanntmachung der Neufassung vom 30. Juni 1989 (BGBl. I S. 1321, 1926)  
*Anm.:* Geändert u. a. durch § 49 des Gesetzes vom 2. August 1994 (BGBl. I S. 1963) und Verordnung vom 25. Juli 1996 (BGBl. I S. 1172)
- [28] Verordnung zur Festlegung von Anforderungen an den Antrag auf Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 21. Dezember 1989 (BGBl. I S. 2547)  
*Anm.:* Verordnung über die Antragsformulare
- [29] Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel; Bekanntmachung der Neufassung vom 30. August 1990 (BGBl. I S. 1866)  
*Anm.:* Weitere Änderungen durch die 24. und weitere Verordnungen zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel; 35. Verordnung vom 4. Dezember 1995 (BGBl. I S. 1586)
- [30] Verordnung über Trinkwasser und Wasser für Lebensmittelbetriebe / Trinkwasserverordnung / TrinkwV in der Fassung vom 12. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2612)
- [31] Verordnung zum Verbot von bestimmten die Ozonschicht abbauenden Halogenkohlenwasserstoffen / FCKW-Halon-Verbots-Verordnung vom 6. Mai 1991 (BGBl. I S.1090)  
*Anm.:* Verordnung nach [9]; geändert durch [7] Artikel 8 § 19; (siehe auch [95])
- [32] Verordnung über die Angabe von Arzneimittelbestandteilen vom 4. Oktober 1991 (BGBl. I S. 1968)  
*Anm.:* Durch die Neufassung des § 12 Abs.1 a AMG in der 5. AMG-Novelle ist die Rechtsgrundlage für § 1 Abs.1 der Verordnung (Verzicht auf Deklaration der Hilfsstoffe lt. Anlage) entfallen
- [33] Verordnung über die Verwendung von Extraktionslösungsmitteln bei der Herstellung von Lebensmitteln / Extraktionslösungsmittelverordnung / ELV vom 8. November 1991 (BGBl. I S. 2100)  
*Anm.:* Geändert durch [4], Artikel 28 (BGBl. 1993 I S. 527)
- [34] Verordnung über Höchstmengen an Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen / Rückstands-Höchstmengenverordnung / RHmV vom 1. September 1994 (BGBl. I S. 2299)  
*Anm.:* Ersetzt die frühere Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung; geändert durch die Verordnungen vom 6. April 1995 (BGBl. I S. 504) und vom 7. März 1996 (BGBl. I S. 455)
- [35] Verordnung über die Zuzahlung bei der Abgabe von Arznei und Verbandmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung vom 9. September 1993 (BGBl. I S. 1557)

*Anm.:* Zuzahlungsverordnung (Meßzahlen N1, N2, N3); Erste Verordnung zur Änderung vom 21. Dezember 1994 (BGBl. I S.3942); Zweite Verordnung zur Änderung vom 16. November 1995 (BGBl. I S. 1519)

- [36] Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 16. September 1993 (BGBl. I S. 1634) *Anm.:* Geändert durch Artikel 4 § 4 von [7] und durch [39]
- [37] Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis von Betäubungsmitteln / BtMVV; Bekanntmachung der Neufassung vom 16. September 1993 (BGBl. I S.1637)  
*Anm.:* Verordnung nach [6], geändert durch [7]; dazu Bekanntmachung des BfArM vom 23. Juni 1995 (BAnz. S.7387) - neue Rezeptformulare
- [38] Verordnung über Fertigpackungen / Fertigpackungsverordnung: Bekanntmachung der Neufassung vom 8. März 1994 (BGBl. I S. 451)
- [39] Verordnung zur Änderung der Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. September 1994 (BGBl. I S. 2556)  
*Anm.:* Ändert [36] nach Änderung durch [7]
- [40] Verordnung zum Schutz der Verbraucher vor der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) vom 28. März 1996 (BAnz S. 3817 vom 29. März 1996)  
*Anm.:* Geändert durch [42]
- [41] Verordnung über das Verbot der Verwendung bestimmter Stoffe zur Vermeidung des Risikos durch BSE bei Arzneimitteln (AMG-BSE-Verordnung)  
*Anm.:* Artikel 3 von [40], geändert durch [42]
- [42] Verordnung zur Änderung der Vorschriften zum Schutz der Verbraucher vor der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie vom 19. Juli 1996 (BGBl. I S. 1027)  
*Anm.:* Ändert [40] und [41], auch hinsichtlich der Geltungsdauer

### **Bekanntmachungen des BMG**

(ehem. BMJFG/BMJFFG)

- [50] Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes/ AMGvV vom 25. August 1983 (BAnz. S. 9649)  
*Anm.:* Geändert durch [56]
- [51] Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16617)
- [52] Bekanntmachung zur Änderung der Bekanntmachung der Grundregeln und Richtlinien der Pharmazeutischen Inspektions-Convention - PIC vom 26. Januar 1988 (BAnz. S.698) - Richtlinie für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe  
*Anm.:* Die Bekanntmachung der Grundregeln und Richtlinien der Pharmazeutischen Inspektions-Convention - PIC - vom 22. März 1985 (BAnz. Nr.98 a vom 30. Mai 1985), geändert durch Bekanntmachung vom 20. Juni 1986 (BAnz. S. 10386 - gute pharmazeutische Kontrollabor-Praxis) sind laut [55] gegenstandslos
- [53] Bekanntmachung einer Empfehlung über die Mindestanforderungen an die pharmakologisch-toxikologische Prüfung als Voraussetzung für den Beginn der klinischen Prüfung onkologischer Arzneimittel bei Menschen vom 21. Juni 1988 (BAnz. S. 2965)
- [54] Bekanntmachung einer Empfehlung über Lagerhinweise für Fertigarzneimittel vom 1. März 1989 (BAnz. S. 1216)  
*Anm.:* Ersetzt die Bekanntmachung vom 14. März 1972

- [55] Bekanntmachung des Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspections-Convention -PIC - vom 10. August 1990 (BAnz. Nr. 214a vom 16. November 1990)  
*Anm.:* geändert durch  
 - Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis der Pharmazeutischen Inspections-Convention - PIC - vom 2. Januar 1992 (BAnz. S.466)  
 - Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspections-Convention - PIC - vom 28. Oktober 1992 (BAnz. S. 8953). U.a.: Herstellung unter Verwendung ionisierender Strahlen (Anlage 4)  
 - Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspections-Convention - PIC vom 17. August 1993 (BAnz. S. 9073)
- [56] Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes / 1. AMG VwV Änd VwV vom 7. Dezember 1990 (BAnz. S. 6660)  
*Anm.:* Ändert [29] - enthält u.a. Zuordnung der anderen EU-Staaten zu den Bundesländern
- [57] Bekanntmachung einer Empfehlung über die Mindestanforderungen an die pharmakologisch-toxikologische Prüfung als Voraussetzung für den Beginn der klinischen Prüfung von Arzneimitteln gegen HIV-Infektionen und AIDS bei Menschen vom 2. Oktober 1991 (BAnz. S. 7330)
- [58] Bekanntmachung der Empfehlungen zur Minderung des Infektionsrisikos durch Zoonosenerreger und sonstige Erreger von Tierinfektionen bei der Herstellung von Arzneimitteln (Zoonoson-Empfehlungen) vom 15. August 1991 (BAnz. S. 6120)  
*Anm.:* Siehe auch [105] und [41]
- [59] 7. Bekanntmachung der für den Vollzug des Arzneimittelgesetzes zuständigen Behörden, Stellen und Sachverständigen vom 10. Januar 1994 (BAnz. Nr. 51a vom 15. März 1994)
- [60] Bekanntmachung über den Nachweis der Qualitätsprüfung bei parallelimportierten Arzneimitteln vom 23. Februar 1995 (BAnz. S. 2277)
- [61] Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien; Bekanntmachung der Neufassung vom 5. Mai 1995 (BAnz. Nr. 96a vom 20. Mai 1995)  
*Anm.:* Berücksichtigt die Allgemeine Verwaltungsvorschrift vom 14. Dezember 1989 (BAnz. Nr. 243a vom 29. Dezember 1989) und die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 22. Dezember 1994 (BAnz. S. 12569)
- [62] Bekanntmachung zum Deutschen Arzneibuch 1996 (DAB 1996) vom 23. November 1995 (BAnz. S. 12573)  
*Anm.:* Die vorausgegangenen Bekanntmachungen des BMG, einschließlich der 18. Bekanntmachung vom 15. August 1995, sind bis auf die 13. Bekanntmachung vom 20. Juli 1994 (BAnz. S. 8505 - Tryptophan) gegenstandslos. (Seit Inkrafttreten der 5. Novelle zu [11] wird das Arzneibuch vom BMG bekanntgemacht.)
- [63] Bekanntmachung zum Homöopathischen Arzneibuch (Monographien des Europäischen Arzneibuchs) vom 23. November 1995 (BAnz. S. 12749)  
*Anm.:* Das Homöopathische Arzneibuch ist durch die Arzneibuchverordnung vom 27. September 1986 und die 3. Änderungsverordnung dazu vom 6. August 1991 erlassen [21]

### **Regelungen durch Bundesländer**

- [64] AGLMB, Ausschuß für Arzneimittel-, Apotheken- und Giftwesen: Empfehlungen für Wirkstoffzuschläge bei Arzneimitteln, veröffentlicht in StAnz. für Hessen S. 2191 vom 1. Dezember 1980, abgedruckt in Deutsche Apotheker Zeitung 120, S. 2546-2547 vom 11. Dezember 1980

- [65] AGLMB, Ausschuß Arzneimittel-, Apotheken-, und Gefahrstoffwesen: Pharmazeutische Begriffsbestimmungen (Bundesgesundheitsblatt März 1992 S. 158)  
*Anm.:* Ersetzt die Pharmazeutischen Begriffsbestimmungen von 1980 (Bundesgesundheitsblatt vom 22. Februar 1980 S. 46)
- [66] Richtlinie für die Überwachung von Heilwasserbetrieben und Heilquellen, Hessischer Staatsanzeiger 36/1986 S.1743  
*Anm.:* Abgedruckt in [146] 29. u.37. Erg., Bl.195

**Bekanntmachungen des BfArM**  
 (ehemals Bundesgesundheitsamt BGA)

*Bekanntmachungen des BfArM zu Fragen der Arzneimittelzulassung verlieren, soweit sie mit diesen Erläuterungen nicht übereinstimmen, mit der Bekanntmachung dieser Erläuterungen ihre Gültigkeit. Das gilt auch für Bekanntmachungen des ehemaligen BGA, soweit sie für die Arzneimittelzulassung beim BfArM lt. Bekanntmachung vom 5. September 1994 [109] weitergelten.*

- [80] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln - Beanstandung von Unterlagen im Verfahren der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 26. November 1979 (BAnz. Nr. 231 vom 11. Dezember 1979)  
*Anm.:* Neufassung siehe [81], inzwischen aufgehoben durch [88]
- [81] BGA: Bekanntmachung der Neufassung der Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 20. Juli 1981 (BAnz. Nr. 167 vom 9. September 1981)  
*Anm.:* Neufassung von [80], inzwischen aufgehoben durch [88]
- [82] BGA: Widerspruchsbescheid zur Anordnung einer Auflage nach § 28 Arzneimittelgesetz (kindergesicherte Verpackungen von Arzneimitteln) sowie Änderung der Anordnung einer Auflage nach § 28 Arzneimittelgesetz vom 13. März 1985 (BAnz. S.2865)  
*Anm.:* Widerspruchsbescheid zu dort zitierten vorausgegangenen Bekanntmachungen des BGA - Das BGA hat in Folge Packungen bekanntgemacht, die DIN 55559 entsprechen: Bekanntmachung zu einer Auflage nach § 28 Arzneimittelgesetz (Kindergesicherte Verpackungen für Arzneimittel) vom 15. Juli 1980 (BAnz. Nr. 147 vom 12. August 1980) bis 15. Ergänzung vom 8. Februar 1993 (BAnz. S. 1187) - abgedruckt u.a. in [146] unter A 2.45 a
- [83] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 28. Juli 1986 (BAnz S.10390)  
*Anm.:* Neue Antragsformulare und Datenbögen (überholt); korrigiert durch: Berichtigung der Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 6. Oktober 1986 (BAnz. S. 14493)
- [84] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Angaben und Unterlagen bei Zulassungs- und Registrierungsanträgen) vom 24. November 1986 (BAnz. S. 16363)  
*Anm.:* Hinweis auf Änderungen durch die 2. AMG-Novelle (u. a. Fachinformation)
- [85] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Gegenseitige Anerkennung von Bewertungsberichten im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln) vom 25. Mai 1987 (BAnz. S. 14079)  
*Anm.:* Bekanntmachung der revidierten Fassung des »PER-Scheme« (in Kraft seit 13. Juni 1973) - Übereinkunft zur gegenseitigen Anerkennung von Bewertungsberichten über pharmazeutische Produkte
- [86] BGA: Mitteilung des Ausschusses für Arzneyspezialitäten der Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Mitteilung an die Antragsteller, an die Hersteller und Importeure von Arzneyspezialitäten - ohne Datum - (BAnz. 1987 S. 6581)

*Anm.:* Ersetzt die Mitteilung im BAnz. Nr.185 Seite 4 vom 1. Oktober 1977; ist überholt durch [225] und [251]

- [87] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln - Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln, die mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind vom 4. August 1987 (BAnz. S. 10806)  
*Anm.:* Siehe Anhang 7 zu diesen Erläuterungen
- [88] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Beanstandungen von Unterlagen im Verfahren der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Stand: 30. Dezember 1987) vom 25. Januar 1988 (BAnz. S.396)  
*Anm.:* Hebt die Bekanntmachung vom 20. Juli 1981 [80] auf; wird ergänzt durch [97] (Bekanntmachung vom 6. November 1991)
- [89] BGA: Erläuterungen des BGA zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels - 2. Auflage - Stand: 26. Februar 1988  
Bundesanzeiger Verlagsges.mbH., 50445 Köln  
*Anm.:* Diese Erläuterungen werden durch die der vorliegenden Bekanntmachung des BfArM ersetzt
- [90] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes zu pharmazeutischen Ausgangsstoffen, die ganz oder teilweise aus Ethylenoxid hergestellt werden) vom 12. April 1988 (BAnz. S. 1810)  
*Anm.:* Ergänzung der BGA-Empfehlungen vom Januar 1986 (Bundesgesundheitsblatt 29 S. 21 (Januar 1986); teilweise überholt durch [24])
- [91] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen (Vollzug des 3. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes) vom 20. Juli 1988 (BAnz. S. 3367)  
*Anm.:* Die Punkte 4 und 6 der Bek. werden durch [113] ersetzt
- [92] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 2. Januar 1990 (BAnz. 77a vom 24. April 1990)  
*Anm.:* Bekanntmachung zu [28] (neue Antragsformulare, Datenbögen). Ergänzt durch [97]
- [93] BGA: 6. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach Artikel 3 § 7 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 23. Oktober 1990 (BAnz. S. 5827)
- [94] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 8. April 1991 (BAnz. S. 3222)  
*Anm.:* Anforderungen an die Dokumentation zur Pharmazeutischen Qualität  
- Korr. 27. Mai 1991 (BAnz. S. 3559)  
- ersetzt durch [97]
- [95] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln - Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung - vom 1. August 1991 (BAnz. S. 5774)  
*Anm.:* Ersetzt durch [106]; siehe dazu [31]
- [96] BGA und Paul-Ehrlich-Institut/Bundesamt für Sera und Impfstoffe: Bekanntmachung über Hinweise und Empfehlungen zur Vermeidung von irreführenden Arzneimittelbezeichnungen vom 9./22. August 1991 (BAnz. S. 6971)
- [97] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 6. November 1991 (BAnz. S. 7859)  
*Anm.:* »Klarsichthüllenbekanntmachung«; sie ergänzt [88] und [92]; sie ersetzt [94]. Berichtigt durch [100]

- [98] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln sowie andere Amtshandlungen (Vollzug des 4. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes) vom 22. Januar 1992 (BAnz. S. 770)  
*Anm.:* Betr. Zulassungsverfahren nach § 25 Abs.5 a AMG (Voraussetzungen für die Zulassung von Arzneimitteln mit Zulassung in einem anderen EG-Mitgliedstaat)
- [99] BGA (Arbeitsgruppe »Fixe Arzneimittelkombinationen chemisch definierte Stoffe«): Erläuterungen zur Beurteilung von Arzneimitteln aus chemisch definierten Stoffen, die in einem definierten Mengenverhältnis miteinander kombiniert sind (Fixe Kombinationen), Bundesgesundheitsblatt Februar 1992 S. 108
- [100] BGA: Berichtigung der Bekanntmachung über die Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 30. März 1992 (BAnz. S. 3602) *Anm.:* Berichtigung von [97]
- [101] BGA und Paul-Ehrlich-Institut/Bundesamt für Sera und Impfstoffe: Bekanntmachung zur Möglichkeit des Ersatzes der Prüfung auf Pyrogene durch die Prüfung auf Bakterien-Endotoxine nach DAB 10 (Parenteralia: Prüfung auf Reinheit) vom 25./30. November 1992 (BAnz. 1993 S. 67)
- [102] BGA: Bekanntmachung über die Möglichkeit zur Hinterlegung von Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung nach § 40 Abs.1 Nr.6 AMG auf optischen Speichermedien vom 24. März 1993 (BAnz. S. 3429)  
*Anm.:* Siehe auch [116]
- [103] BGA: Bekanntmachung über die Möglichkeit zum Einreichen von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach §22 AMG (Anträge auf Zulassung nach § 21 Abs.3 AMG und Anträge auf Verlängerung der Zulassung - Nachzulassung - nach Artikel 3 § 7 Abs.3 AMG) auf optischen Speichermedien oder anderen Datenträgern beim Bundesgesundheitsamt (Testphase) vom 27. September 1993 (BAnz. S. 9650)  
*Anm.:* Überholt durch [120] (siehe Anhang 9)
- [104] BGA: Bekanntmachung zu Maßnahmen zur Verminderung der Kontamination von parenteralen Arzneimitteln durch Asbest vom 19. November 1993 (BAnz. S.11067)  
*Anm.:* Die Bekanntmachung wird durch eine neue abgelöst. Basis: siehe die Anm. zu [254]
- [105] BGA: Bekanntmachung der Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie vom 16. Februar 1994 (BAnz. S. 1851)  
*Anm.:* Siehe auch [41], [58] und [215]; Aufruf am Markt befindlicher Präparate durch Bekanntmachung vom 6. Juni 1994 (BAnz. S. 6568) und Rückruf durch Bekanntmachung vom 25. September 1995 (BAnz. S. 11604) Anhang: Stand der Anforderungen./ Bescheid über Maßnahmen durch Bekanntmachung vom 28. März 1996 (BAnz. S. 4158); zu Gelatine und Lactose siehe [117]
- [106] BGA: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln - Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung - vom 15. März 1994 (BAnz. S. 4916)  
*Anm.:* Diese Bekanntmachung ersetzt die entsprechende Bekanntmachung vom 1. August 1991 (BAnz. S.5774) - siehe [31]
- [107] BfArM: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung und über die Verlängerung der Zulassung von Human-Arzneimitteln nach §105 AMG (Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen) vom 17. August 1994 (BAnz. S. 9242)  
*Anm.:* Verbraucherfreundliche Packungsbeilagen
- [108] BfArM: Bekanntmachung über die Zulassung, Registrierung und Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln - Humanarzneimittel mit Ausnahme von Blutzubereitungen (Vollzug des 5. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes) vom 18. August 1994 (BAnz. S.10 044)

*Anm.:* Anpassung anhängiger Anträge an die 5. AMG-Novelle (insbesond. §§10,11,11a AMG-siehe auch [110])

- [109] BfArM: Bekanntmachung über den Vollzug des Gesetzes über die Neuordnung zentraler Einrichtungen des Gesundheitswesens (Weitergeltung der Bekanntmachungen des Bundesgesundheitsamtes für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) vom 5. September 1994 (BAnz. S. 10 522)  
*Anm.:* Facit: Dia Veröffentlichungen des BGA gelten weiter.
- [110] BfArM: Bekanntmachung über die Zulassung, Registrierung und Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln - Humanarzneimittel mit Ausnahme von Blutzubereitungen - vom 27. Oktober 1994 (BAnz. S.11 866)  
*Anm.:* Nachtrag zu [108] (§§ 10, 11, 11a AMG / 5. AMG-Novelle)
- [111] BfArM: Zweite Bekanntmachung über die Möglichkeit zum Einreichen von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach § 22 AMG (Anträge auf Zulassung nach § 21 Abs.3 AMG und Anträge auf Verlängerung der Zulassung - Nachzulassung - nach § 105 AMG) auf optischen Speichermedien oder anderen Datenträgern beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (verlängerte Testphase) vom 1. Februar 1995 (BAnz. S. 7387)  
*Anm.:* Überholt durch [120] (siehe Anhang 9)
- [112] BfArM und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV): 2. Bekanntmachung zum Europäischen Drug Master File-Verfahren vom 9. Juni 1995 (BAnz. S. 7389)  
*Anm.:* Ersetzt die Bekanntmachung vom 7. Mai 1993 (BAnz. S.5629)
- [113] BfArM: 7. Bekanntmachung gemäß § 26 Abs. 3 AMG über die Zulassung nach § 21 AMG und die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln nach §105 AMG (Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz) vom 20. Juni 1995 (BAnz. S. 7575)  
*Anm.:* ersetzt die Punkte 4 und 6 der Bek. vom 20. Juli 1988 (BAnz. S. 3367) [91]. Die Bekanntmachungen vom 20. August 1992, vom 10. Februar 1993, vom 24. Juni 1993, vom 18. November 1993, vom 9. Juni 1994 und vom 7. Februar 1995 entfallen. Die Anlage 1 wird ergänzt durch Bekanntmachung vom 3. Januar 1996 (BAnz. S.1043). Auf weitere Änderungen der Bekanntmachung ist zu achten.
- [114] BfArM: Bekanntmachung über den Katalog unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) einschließlich der deutschen Übersetzung der WHO-Adverse Reaction Terminology Version 5.0 vom 5. Juli 1995 (BAnz. S. 8954)  
*Anm.:* Der Katalog kann bei den Verbänden der pharmazeutischen Industrie bezogen werden, eine Diskette ebenfalls (siehe auch [147] und [148])
- [115] BfArM: 25. Bekanntmachung über die Verlängerung der Zulassungen nach § 105 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (Anwendungsgebiete für traditionelle Arzneimittel nach §109a AMG) vom 11. Juli 1995 (BAnz. S. 8306)
- [116] BfArM: Bekanntmachung über die Möglichkeit zur Vorlegung von Unterlagen über die pharmakologisch- toxikologische Prüfung nach § 40 Abs.1 Nr.6 AMG auf optischen Speichermedien vom 7. August 1995 (BAnz. S. 9027)  
*Anm.:* Fortschreibung von [102] nach der 5. AMG-Novelle (siehe auch [120])
- [117] BfArM: 3. Bekanntmachung über die Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln (Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie) Aufruf Nr. 2 - Gelatine und Lactose - vom 11. Dezember 1995 (BAnz. 1996 S. 1545)  
*Anm.:* Siehe auch [105]
- [118] BfArM und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV): Bekanntmachung über Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Zulassungsver-

fahren für Stoffe zur Aromatisierung bzw. Parfümierung von Arzneimitteln) vom 20. Dezember 1995 (BAnz. 1996 S.1546)

*Anm.:* Ersetzt die Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln - Zulassungsverfahren für Stoffe zur Aromatisierung bzw. Parfümierung von Arzneimitteln vom 30. Juni 1979 (BAnz. Nr. 124 vom 7. Juli 1979)

- [119] BfArM und Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe: 3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmißbrauch nach § 29 Abs.1 Satz 2 bis 8 des AMG vom 15. Mai 1996 (BAnz. S. 5929)
- [120] BfArM: Dritte Bekanntmachung über die Möglichkeit zum Einreichen von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach §21 AMG auf optischen Speichermedien beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pilotphase) vom 24. Mai 1996 (BAnz. S. 7385)  
*Anm.:* Siehe auch [102], [116], [111]

### **Weitere Bekanntmachungen und Empfehlungen**

- [140] Deutsche Krankenhausgesellschaft und Arbeitsgemeinschaft Deutscher Krankenhausapotheker: Grundsätze für die Verpackung von Arzneimitteln für den Krankenhausbedarf, abgedruckt in [146] unter A 2.27 und in Pharm. Ind. 48 569 (6/1986)
- [141] Kommission für den humanmedizinischen Bereich, Homöopathische Therapierichtung und Stoffgruppe (Kommission D) nach § 25 Abs.7 AMG: Richtlinie zur Bewertung fixer Kombinationen homöopathischer Einzelmittel; Bundesgesundheitsblatt März 1989, S. 124
- [142] Kommission für den humanmedizinischen Bereich, Phytotherapeutische Therapierichtung und Stoffgruppe (Kommission E) nach § 25 Abs.7 AMG: Beurteilungskriterien für fixe Arzneimittelkombinationen - Bewertung von fixen Kombinationen aus Phytopharmaka; Bundesgesundheitsblatt März 1989, S.125
- [143] Holz-Slomczyk M., Hoy F. Koch H., Paczinski-Henkelmann R.: Anleitung zur patientenfreundlichen Gestaltung von Packungsbeilagen, Pharm.Ind. 55, Nr. 1 (1993) S. 6
- [144] Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes (jetzt des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) zur gesundheitlichen Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (laufend veröffentlicht im Bundesgesundheitsblatt)  
*Anm.:* Gesammelt in KUNSTSTOFFE IM LEBENSMITTELVERKEHR, Herausg. Dr. H. Wiczorek, CARL HEYMANN'S Verlag KG, 50938 Köln ISBN 3-452-16048-9 (43 ff Lieferung)
- [145] Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung; Herausgeber: Fachgruppe Wasserchemie in der Gesellschaft Deutscher Chemiker; Verlag Chemie, Weinheim  
*Anm.:* Enthält auch die einschlägigen DIN- und EN-Normen
- [146] Kloesel,Cyran: Arzneimittelrecht Kommentar Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, ISBN 3-7692-1890-6 (57. Erg )
- [147] Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index-Version 1995: herausgegeben vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. P.O. Box 100, Veivet, N-0518 Oslo, Norway
- [148] Guidelines for ATC Classification, 4th edition, 1993, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, P.O. Box 100, Veivet, N-0518 Oslo, Norway
- [149] Certification of suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia; Gesundheitsausschuß des Europarates, Resolution AP-CSP (93)5 vom 1. Juli 1993; abgedruckt in Pharm. Ind.57, Nr. 2 (1995) S. 135  
*Anm.:* Weitere Auskünfte beim European Department for the Quality of Medicines, Council of Europe: B. P 907; F-67029 Strasbourg Cedex 1; FAX 00 33 88 41 27 71

- [150] PHARMEUROPA: Spezialausgabe Oktober 1996 - STANDARD TERMS  
Anm.: Löst [223] ab

### **Verordnungen der EG**

- [160] Verordnung des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel (EWG) Nr. 1768/92 (ABl. EG Nr. L 182 vom 2. Juli 1992), abgedruckt in [250] Seite 221
- [161] Verordnung des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln/(EWG) Nr. 2309/93 (ABl. EG Nr. L 214 vom 24. August 1993, S. 1), abgedruckt in [250] Seite 3
- [162] Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates erteilt wurde (ABl. EG Nr. L 55 vom 11. März 1995 S. 7)

### **EG-Richtlinien**

- [163] Richtlinie 65/65/EWG (Art.13) des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr.22 vom 9. Februar 1965) / [250] S.35
- [164] Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr. L 147 vom 9. Juni 1975) / [250] S.95
- [165] Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai. 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr. L 147 vom 09. Juni 1975) / [250] S.45
- [166] Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen (ABl. EG Nr. L 11 vom 14. Januar 1978) / [250] S. 237 geändert durch [167]
- [167] Richtlinie 81/464/EWG des Rates vom 21. Juni 1981 zur Änderung der Richtlinie 78/25/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen (ABl. EG Nr. L 183/33 vom 4. Juli 1981) / [250] S. 237
- [168] Richtlinie 83/570/EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983) / [250] S. 163
- [169] Richtlinie 87/18/EWG des Rates vom 18. Dezember 1986 zur, Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen (ABl. EG Nr. L 15/29 vom 17. Januar 1987) / [250] S. 305
- [170] Richtlinie 87/19/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten(ABl. EG Nr. L 15 vom 17. Januar 1987) / [250] S. 165

- [171] Richtlinie 87/21 /EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr. L 15 vom 17. Januar 1987) / [250] S. 167
- [172] Richtlinie 88/320/EWG des Rates vom 7. Juni 1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) (ABl. EG Nr. L 145/35) und die Berichtigung vom 6. Juli 1988 (ABl. EG Nr. L 194/55) / [250] S. 309 geändert durch [175]
- [173] Richtlinie 89/341/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. EG Nr. L 142 vom 25. Mai 1989, S. 11) / [250] S. 169
- [174] Richtlinie 89/343/ EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für radioaktive Arzneimittel (ABl. EG Nr. L 142/16 vom 25. Mai 1989) / [250] S. 73
- [175] Richtlinie 90/18/EWG der Kommission vom 18. Dezember 1989 zur Anpassung der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) an den technischen Fortschritt (ABl. EG Nr. L 11/37 vom 13. Januar 90) / [250] S. 329
- [176] Richtlinie 90/219/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (ABl. EG Nr. L 117 vom 8. Mai 1990) / [250] S. 248  
*Anm.:* dazu Entscheid. der Kommission vom 29. Juli 1991/ [250] S. 261
- [177] Richtlinie 91/356/EWG der Kommission vom 13. Juni 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel (ABl. EG Nr. L 193/30 vom 17. Juli 1991)/[250] S.121 und [254] S. 5
- [178] Richtlinie 91/507/ EWG der Kommission vom 19. Juli 1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie des Rates 75/318/ EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln (ABl. EG Nr. L 270 vom 26. September 1991) / [250] S. 171
- [179] Richtlinie 92/26/EWG des Rates vom 31. März 1992 zur Einstufung bei der Abgabe von Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 113/5 vom 30. April 1992) / [250] S. 139
- [180] Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 113/8 vom 30. April 1992) / [250] S. 143
- [181] Richtlinie 92/73/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechtsund Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel (ABl. EG Nr. L 297/8 vom 13. Oktober 1992) / [250] S. 81
- [182] Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel (ABl. EG Nr. L 214 vom 24. August 1993) / [250] S.173
- [183] Richtlinie 93/41/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Aufhebung der Richtlinie 87/22/EWG zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie (ABl. EG Nr. L 214 vom 24. August 1993) / [250] S.87
- [184] Richtlinie 93/42/ EWG der Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (ABl. EG Nr. L 169 vom 12. Juli 1993)

#### **Leitlinien, Empfehlungen, Mitteilungen der EG**

- [190] Mitteilung der Kommission über Parallelimporte von Arzneispezialitäten, deren Inverkehrbringen bereits genehmigt ist (ABl. EG Nr. C 115 vom 6. Mai 1982) / [250] S. 229
- [191] Empfehlung 83/571/ EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen (ABl. EG Nr. L 332/11)
- [192] Empfehlung 87/176/ EWG des Rates vom 9. Februar 1987 zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen (ABl. EG Nr. L 73/1 vom 16. März 1987)
- [193] Contribution to Part II of the Structure of the Dossier for Applications for Marketing Authorization - Viral Safety Studies [EG-Dokument III/5512/93-EN] (nicht in [252])
- [194] CHEMISTRY OF ACTIVE SUBSTANCES  
Quality Guideline *Eudra/Q/87/011* [252] S. 3
- [195] REQUIREMENTS IN RELATION TO ACTIVE SUBSTANCES  
Quality Guideline *Eudra/Q/91/012* [252] S. 9
- [196] DEVELOPMENT PHARMACEUTICS AND PROCESS VALIDATION  
Quality Guideline *Eudra/Q/88/013* [252] S. 13
- [197] EUROPEAN DRUG MASTER FILE PROCEDURE FOR ACTIVE SUBSTANCES  
Quality Guideline *Eudra/Q/93/014* [252] S. 17
- [198] EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORIZATION OF A MEDICINAL PRODUCT  
Quality Guideline *Eudra/Q/91/015* [252] S. 25
- [199] PLASTIC PRIMARY PACKAGING MATERIALS  
Quality Guideline *Eudra/Q/90/016* [252] S. 31
- [200] LIMITATIONS TO THE USE OF ETHYLEN OXIDE IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS  
Quality Guideline *Eudra/Q/90/017* [252] S. 37
- [201] THE USE OF IONIZING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS  
Quality Guideline *Eudra/Q/91/018* [252] S. 39
- [202] MANUFACTURE OF THE FINISHED DOSAGE FORM  
Quality Guideline *Eudra/Q/95/019* [252] S. 45
- [203] SPECIFICATIONS AND CONTROL TESTS ON THE FINISHED PRODUCT Quality Guideline *Eudra/Q/91/020* [252] S. 51
- [204] STABILITY TESTING OF NEW ACTIVE SUBSTANCES AND MEDICINAL PRODUCTS  
Quality Guideline *Eudra/Q/92/021* [252] S. 61  
*Anm.:* (ICH Harmonised tripartite Guideline - dreiseitig zwischen EU, USA und Japan vereinbart).  
Löst die Leitlinie »Haltbarkeitsversuche an Wirkstoffen und Fertigerzeugnissen« vom Juli 1988 hinsichtlich neuer Stoffe ab.
- [205] IMPURITIES IN NEW ACTIVE SUBSTANCES  
Quality Guideline *Eudra/Q/95/022* [252] S. 73  
*Anm.:* (ICH Harmonised tripartite Guideline - dreiseitig zwischen EU, USA und Japan vereinbart)
- [206] ANALYTICAL VALIDATION  
Quality Guideline *Eudra/Q/89/023* [252] S. 81

- [207] VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES, DEFINITION AND TERMINOLOGY  
Quality Guideline *Eudra/Q/94/024* [252] S. 83  
*Anm.:* (ICH Harmonised tripartite Guideline - dreiseitig zwischen EU, USA und Japan vereinbart)
- [208] QUALITY OF PROLONGED RELEASE ORAL SOLID DOSAGE FORMS  
Quality Guideline *Eudra/Q/91/025* [252] S. 89
- [209] RADIOPHARMACEUTICALS  
Quality Guideline *Eudra/Q/90/026* [252] S. 95
- [210] RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON MONOCLONAL ANTIBODIES Quality Guideline  
*Eudra/Q/91/027* [252] S. 103
- [211] QUALITY OF HERBAL REMEDIES  
Quality Guideline *Eudra/Q/88/028* [252] S. 111
- [212] QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS  
Biotechnology Guideline *Eudra/B/95/015* [252] S. 165
- [213] VALIDATION OF VIRUS REMOVAL AND INACTIVATION PROCEDURES  
Biotechnology Guideline *Eudra/B/91/018* [252] S. 187
- [214] VALIDATION OF VIRUS REMOVAL / INACTIVATION PROCEDURES: CHOICE OF VIRUSES  
Biotechnology Guideline *Eudra/B/94/019* [252] S. 197
- [215] MINIMIZING THE RISK OF TRANSMITTING AGENTS CAUSING SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY VIA MEDICINAL PRODUCTS  
Biotechnology Guideline *Eudra/B/91/020* [252] S. 199
- [216] REPLACEMENT OF CHLOROFLUOROCARBONS (CFC) IN METERED DOSE INHALATION PRODUCTS  
Environmental Guideline *Eudra/R/93/013* [252] S. 365
- [217] BIOSTATISTICAL METHODOLOGY IN CLINICAL TRIALS  
Clinical Guideline *Eudra/C/92/017* [253] S. 451
- [218] CLINICAL TESTING OF PROLONGED ACTION FORMS WITH SPECIAL REFERENCE TO EXTENDED RELEASE FORMS  
Clinical Guideline *Eudra/C/90/022* [253] S. 485
- [219] INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE  
Clinical Guideline *Eudra/C/91/025* [253] S. 505
- [220] CLINICAL INVESTIGATION OF CHIRAL ACTIVE SUBSTANCES  
Clinical Guideline *Eudra/C/91/038* [253] S. 603
- [221] GUIDELINE: Summary of Product Characteristics  
DIRECTORATE GENERAL III/9163/89-EN  
*Anm.:* Vom CPMP im Oktober 1991 angenommen; anzuwenden ab 1. Januar 1992; enthalten in [225] S. 144
- [222] NOTE FOR GUIDANCE ON ABRIDGED APPLICATIONS  
DIRECTORATE GENERAL III/3879/90  
*Anm.:* Vom CPMP angenommen im Dezember 1991; anzuwenden ab 1. Mai 1992/ Leitfaden für eine vereinfachte Antragstellung

- [223] NOTE FOR GUIDANCE, CPMP list of allowed terms for the pharmaceutical dosage form, route of administration, container, closure and administration devices, DIRECTORATE GENERAL III/3593/91-EN FINAL CPMP  
*Anm.:* Überholt durch [150]
- [224] GUIDELINE ON THE ASSESSMENT REPORT (AR)  
DIRECTORATE GENERAL III /5447/94 Final  
*Anm.:* Vom CPMP am 16. November 1994 angenommen
- [225] COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES:  
Draft »Notice to applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in European Community«  
- December 1994/Mai 1996 - DIRECTORATE GENERAL III/5944/94 und III/5429/96  
*Anm.:* Entwurf (= Volume II A) einer Neufassung der generellen und der Teil I des Antrags betreffenden »Mitteilung an die Antragsteller« (siehe auch Teil B [251]). Deutschsprachige Fassung liegt nicht vor.
- [226] Mitteilung 94/C82/04 der Kommission über die Anwendung neuer Verfahren für die Zulassung von Human- und Tierarzneimitteln gemäß der Verordnung (EWG) Nr.2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 und den Richtlinien 93/39/EWG und 93/41/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. EG Nr. C 82 vom 19. März 1994) / [250] S. 65

### **Textsammlung der EG**

Für den internen Gebrauch der Kommission der Europäischen Gemeinschaften ist eine Textsammlung zusammengestellt worden:

**DIE REGELUNGEN DER ARZNEIMITTEL IN DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**  
Die Bände dieser Sammlung können bei der Bundesanzeiger Verlagsges.mBH, Postfach 100534 in 50445 Köln bezogen werden oder beim Office for Official Publications of the European Communities, 2 rue Mercier, L-2985 LUXEMBOURG  
Englischsprachige Version: THE RULES GOVERNING MEDICINAL PRODUCTS IN THE EUROPEAN COMMUNITY

- [250] Band I - Die Regelung der für den Menschen bestimmten Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft / Juli 1994, ISBN 92-826-9205-1  
*Anm.:* Der Band enthält die einschlägigen Richtlinien des Rates und Verordnungen des Rates Englischsprachige Version: Volume I - The rules governing medicinal products for human use in the European Community
- [251] Band II - Mitteilung an die Antragsteller betreffend die Genehmigung für das Inverkehrbringen der für den Menschen bestimmten Arzneispezialitäten in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft / Januar 1989, ISBN 92-825-9502-1  
*Anm.:* Diese Mitteilung macht die vorausgegangene zum selben Thema [86] hinfällig: sie wird ihrerseits in weiten Teilen durch [225] ersetzt (hinsichtlich der allgemeinen Angaben zum Antrag und zu dessen Teil I); die Mitteilungen zu den Teilen II bis IV des Antrags werden zur Zeit überarbeitet.  
Englischspr. Version: Volume II - Notice to applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in the Member States of the European Community / Directorate-General III/118/87-EN final - Revised and completed edition January 1989
- [252] VOLUME III- GUIDELINES ON THE QUALITY, SAFETY AND EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE / Part 1 (January 1996)  
QUALITY GUIDELINES / BIOTECHNOLOGIE GUIDELINES / PHARMACO-TOXICOLOGICAL GUIDELINES / ENVIRONMENTAL GUIDELINES / Directorate-General III/ 5380/96  
*Anm.:* Deutschsprachige Fassung liegt noch nicht vor
- [253] VOLUME III - GUIDELINES ON THE QUALITY, SAFETY AND EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE / Part 2 (January 1996)

CLINICAL GUIDELINES (GENERAL)/CLINICAL GUIDELINES (THERAPEUTIC CLASS) /  
INFORMATION ON MEDICINAL PRODUCTS / Directorate-General III/5382/96

*Anm.:* Deutschsprachige Fassung liegt noch nicht vor

[254] Band IV - Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel / Januar 1992, ISBN 92-826  
3180-X

*Anm.:* Englischsprachige Version: Volume IV - GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR  
MEDICINAL PRODUCTS

*Anm.:* Der Anhang I »Manufacture of sterile medicinal products« erhält ab 1. Januar 1997 eine  
neue Fassung

## Anhang 2

### **Die Arzneimittelzulassungsverfahren der Europäischen Gemeinschaft**

Zulassung von Arzneimitteln nach dem zentralen und nach dem dezentralen Verfahren

#### Zentrales Verfahren

Die Zulassung von Arzneimitteln, die nach bestimmten biotechnologischen Verfahren hergestellt werden, erfolgt nicht auf dem Weg eines nationalen Antrages, sondern nur auf einen Antrag, der bei der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) in London eingereicht wird.

Arzneimittel, für die dieses zentrale Verfahren erforderlich ist, werden im Anhang Teil A der Verordnung des Rates (EWG) Nr. 2309/93 [161] definiert. Die durch die EMA erteilte Zulassung gilt in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

Es besteht die Möglichkeit, auch für andere als die im Anhang Teil A beschriebenen Arzneimittel das zentrale Zulassungsverfahren zu nutzen: Das Verfahren kann auch bei Arzneimitteln beansprucht werden, die eine bedeutende Innovation darstellen. Arzneimittel, welche in diese Kategorie fallen, werden im Anhang Teil B der vorgenannten Ratsverordnung beschrieben.

Die Einzelheiten des zentralen Zulassungsverfahrens werden in der aktuellen Fassung der Mitteilungen an die Antragsteller (Kapitel IV der »Notice to Applicants« [225]) beschrieben.

#### Dezentrales Verfahren

Besitzt der pharmazeutische Unternehmer bereits die Zulassung für ein Arzneimittel, die nicht im zentralen Verfahren erteilt wurde, in einem der Mitgliedstaaten der Europäischen Union, dann kann er entsprechend Artikel 9 Richtlinie 75/319/EWG bei einem Antrag auf Zulassung dieses Arzneimittels in einem oder mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union auf diese Zulassung Bezug nehmen und die Anerkennung dieser Zulassung in den betroffenen Mitgliedstaaten verlangen.

Die Dokumentation, die bei den Zulassungsbehörden der weiteren Mitgliedstaaten eingereicht wird, muß mit der Dokumentation identisch sein, welche der Bezugszulassung zugrunde gelegen hat. Die Zulassungsbehörde, welche die Bezugszulassung erteilt hat muß für diese Zulassung vor dem Start des Verfahrens einen Bewertungsbericht erstellen. Der Antragsteller sollte daher, wenn er von der Möglichkeit dieses Verfahrens Gebrauch machen will, frühzeitig vor der Antragstellung mit der Referenzbehörde Kontakt aufnehmen.

Die Einzelheiten des dezentralen Zulassungsverfahrens werden in der aktuellen Fassung der Mitteilungen an die Antragsteller (Kapitel II der »Notice to Applicants« [225]) beschrieben.

### Anhang 3

#### Standard-Begriffe der EU

Die EU hat an Stelle ihrer NOTE FOR GUIDANCE »List of allowed terms for the pharmaceutical dosage form, route of administration, container, closure and administration devices« [223] die im Rahmen der Europäischen Arzneibuch-Kommission beim Europarat erarbeitete und in deren Publikationsorgan PHARMEUROPA in einer Spezialausgabe Oktober 1996 veröffentlichte Liste übernommen: STANDARD TERMS / PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, ROUTES OF ADMINISTRATION, CONTAINERS [150]. Die Rdn. 210 bezieht sich nun auf diese Liste. Auf die Rdn. 211 wird hingewiesen.

Bemerkung:

Die o.g. Standard-Begriffe der EU wurden durch

Standard Terms 2000

Pharmaceutical dosage forms, Routes of Administration, Containers

Pharmeuropa, Special Issue (ISSN 1013-5294), January 2000, Strasbourg

ersetzt.

## Anhang 4

### Kombination von Gebrauchs- und Fachinformation

Für einen kombinierten Text nach § 11 a Abs. 4 AMG ergibt sich die folgende Gliederung

#### Gebrauchsinformation und Fachinformation

- [Bezeichnung des Arzneimittels]
- [erforderlichenfalls Darreichungsform, Stärke, Personengruppe]
- Wirkstoff: ... [erforderlichenfalls]
- Zusammensetzung
  - arzneilich wirksame Bestandteile: [nach Art und Menge]
  - sonstige Bestandteile: [nach der Art]
- Darreichungsform und Packungsgrößen
- [Stoff- oder Indikationsgruppe oder Wirkungsweise]
- [pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller]
- Anwendungsgebiete
- Gegenanzeigen
- Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [einschl. Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels]
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln [einschl. Inkompatibilitäten]
- Warnhinweise [angeordnete, gegebenenfalls]
- Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung
- Überdosierung und andere Dosierungsfehler [erforderlichenfalls, Symptome und Gegenmittel bei Überdosierung; Folgen des Absetzens; Notmaßnahmen]
- Nebenwirkungen [einschl. Gegenmaßnahmen; Aufforderung zur Mitteilung]
- Hinweise [auf das Verfalldatum, die Haltbarkeit nach Anbruch der Packung / die Haltbarkeit nach Zubereitung / Anzeichen des Verderbs / besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise / Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung]
- Stand der Information: [Datum der Fassung der Packungsbeilage]

#### Zusätzliche Informationen für Fachkreise:

- [Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht / gegebenenfalls, Hinweis auf § 49 AMG]
- Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit [soweit für die therapeut. Verwendung erforderlich]
  - pharmakologische Eigenschaften
  - toxikologische Eigenschaften
  - Pharmakokinetik

- Sonstige Hinweise [erforderlichenfalls]

[Weitere Angaben müssen deutlich abgesetzt und abgegrenzt sein; Sie müssen mit der Verwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehen und dürfen obigen Angaben nicht widersprechen.]

Begründung:

Um dem Wortlaut des §11a Abs.4 AMG zu entsprechen, muß bei einer Zusammenfügung beider Texte die Gebrauchsinformation Grundlage sein. Sie ist durch die in ihr nicht berücksichtigten Rubriken der Fachinformation (die Angaben nach §11a Abs.1 Nr.2, 13, 14 und 16 AMG zu einer kombinierten Gebrauchs- und Fachinformation zu ergänzen.

---

In [ ] sind Hinweise für den Verfasser eines Textes gegeben; Überschriften sind unterstrichen.

## **Anhang 4a**

### **Fachinformation in der Form der »SPC«**

Die Fachinformation kann auch abweichend von der im §11 a AMG gegebenen Reihenfolge der Angaben nach dem Vorbild der europäischen SPC strukturiert werden (siehe Rdn. 407). Dabei sind folgende Angaben nach §11 a AMG in die SPC einzufügen:

Die Angaben gemäß §11 a Absatz 1 Satz 2 Nr. 3, 14 und 16 a AMG werden bei den Angaben der Fachinformation Nr. 5.1, 4.4 und 6.6 dargestellt. Die Angabe gemäß §11 a Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 AMG wird als zusätzliche Angabe angefügt. Weitere Angaben, soweit vorgesehen, müssen entsprechend §11 a Absatz 1 Satz 3 AMG eingeordnet werden.

Daraus ergibt sich folgendes Schema für die Reihenfolge der Angaben:

#### **Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC)**

1. Bezeichnung des Arzneimittels
2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)
3. Darreichungsform
4. Klinische Angaben
  - 4.1 Anwendungsgebiete
  - 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
  - 4.3 Gegenanzeigen
  - 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
  - 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
  - 4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit
  - 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
  - 4.8 Nebenwirkungen
  - 4.9 Überdosierung
5. Pharmakologische Eigenschaften
  - 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (einschließlich Angaben zur Stoff- oder Indikationsgruppe, ggf. ATC-Code)
  - 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
  - 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

6. Pharmazeutische Angaben
  - 6.1 Hilfsstoffe
  - 6.2 Inkompatibilitäten
  - 6.3 Dauer der Haltbarkeit
  - 6.4 Besondere Lagerungshinweise
  - 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
  - 6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung (wenn erforderlich)
7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers
8. Zulassungsnummer
9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
10. Stand der Information
11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

---

Weitere Angaben im Sinne des § 11 a Abs.1 Satz 3 AMG

## Anhang 5

### Validierung der im Teil II genannten Prüfverfahren

- 900 Alle Prüfverfahren müssen dem Stand der Wissenschaft entsprechen. Sie sind so zu beschreiben, daß sie von Fachkreisen reproduziert werden können [61].
- Die verwendeten besonderen Geräte und Materialien sind - ggf. unter Beifügung von Zeichnungen - eingehend zu beschreiben. Die Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien ist erforderlichenfalls durch die Beschreibung der Zubereitungsweise zu vervollständigen.
- Bei Prüfverfahren, die im Arzneibuch nach § 55 AMG (Rdn. 535) aufgeführt sind, kann diese Beschreibung durch einen konkreten Verweis auf das Arzneibuch ersetzt werden.
- 901 Alle aufgeführten Prüfverfahren müssen für die vorgesehene Anwendung validiert sein. Die Ergebnisse der Validierungsprüfungen sind einschließlich ihrer Bewertung vorzulegen. Die entsprechenden EG-Leitlinien sind zu berücksichtigen [206], [207].
- Prüfverfahren, die für Ausgangsstoffe im Arzneibuch als Monographien vorliegen, gelten als validiert.
- 902 Die Richtigkeit eines Prüfverfahrens kann durch den Vergleich mit einem anderen, vom ersten unabhängigen, validierten Prüfverfahren nachgewiesen werden (Methodenvergleich).
- Für die mit beiden Prüfverfahren ermittelten Analysenserien ( $n \geq 6$ ) ist zu belegen, daß diese sich statistisch nicht signifikant unterscheiden (F-Test und t-Test;  $\alpha = 0,05$ ).
- 903 Für Prüfverfahren zur quantitativen Bestimmung von Verunreinigungen (in Ausgangsstoffen oder im Fertigprodukt) sowie zur Gehaltsbestimmung von deklarierten Bestandteilen im Fertigprodukt ist zum Nachweis der Richtigkeit vorzugsweise die Wiederfindungsrate zu bestimmen.
- Im Falle der unter Rdn. 697 genannten Bestandteile ist zur Bestimmung der Wiederfindungsrate jeweils wiederholt ( $n \geq 6$ ) der Mischung aller anderen Bestandteile jeweils eine bekannte Menge des zu bestimmenden Bestandteils (in der Regel 80 %, 100 % bzw. 120 % des deklarierten Gehalts) hinzuzufügen.
- 904 Zur Bestimmung der Präzision ist ausgehend von derselben homogenen Probe (z. B. Mischmuster) mindestens die Wiederholpräzision des gesamten Analysenvorganges (d. h. der Probenaufbereitung und der Messung) durch Mehrfachbestimmungen zu belegen. Die alleinige Ermittlung der »Gerätepräzision« (wiederholte Messung der vorbereiteten Probe bzw. eines Standards) ist zur Bestimmung der Präzision nicht ausreichend.
- 905 Die Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze ist nicht nur für die eingesetzte Prüflösung, sondern auch im Verhältnis (als Masseprozent) zur vorgesehenen Prüfmenge (Bestandteil, Zwischenprodukt oder Fertigprodukt) anzugeben. Wird auf Verunreinigungen/Zersetzungsprodukte eines bestimmten Bestandteils (z. B. des arzneilich wirksamen Bestandteils) im Fertigprodukt geprüft, ist der prozentuale Bezug nur auf die deklarierte Menge dieses Bestandteils vorzunehmen.
- Für nicht identifizierte einzelne Verunreinigungen kann hilfsweise die Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze des geprüften Bestandteils oder einer identifizierten Verunreinigung herangezogen werden.
- 906 Bei allen Prüfverfahren, denen eine Kalibrierung zugrunde gelegt wird, ist die Kalibrierfunktion graphisch als Bezugskurve darzustellen.
- 907 Bei Prüfverfahren, die Trennprozesse (z. B. chromatographische oder elektrokinetische) einschließen, ist zu belegen, daß das Meßsignal ausschließlich auf den zu bestimmenden Bestandteil zurückzuführen ist (»Peakeinheitlichkeit«).

Zusätzlich sind charakteristische Chromatogramme bzw. Elektropherogramme in geeigneter Weise dokumentiert (z. B. Abbildungen oder Fotos mit eindeutiger Beschriftung) den Unterlagen beizufügen.

- 908 Beinhaltet das Prüfverfahren einen Spektrenvergleich, sind die zu vergleichenden Spektren einschließlich Interpretation und Angabe der Aufnahmebedingungen vorzulegen.
- 909 Bei allen (physikalischen und physiko-chemischen und biologischen) Verfahren sind die entsprechenden allgemeinen Vorschriften der Arzneibücher, z. B. zur Kalibrierung, Systemeignung, anzuwenden und die Einhaltung der Anforderungen zu bestätigen.
- 910 Alle für die Validierungsversuche eingesetzten Referenzsubstanzen müssen den Anforderungen des Anhangs 6 entsprechen.

## Anhang 6

### Referenzsubstanzen

Folgende Referenzsubstanzen werden unterschieden:

- primärer Referenzstandard

Der primäre Referenzstandard definiert sich ohne Bezug auf andere Substanzen und soll von definierter Reinheit sein. Für firmeneigene primäre Referenzstandards ist der Strukturbeweis zu führen, und sie müssen von höchstmöglicher Reinheit sein.

- Arbeitsstandard

Der Arbeitsstandard dient als Referenzsubstanz für die Qualitätskontrolle. Seine Identität und sein Gehalt werden vom primären Referenzstandard abgeleitet.

- Verunreinigungsstandard

Verunreinigungsstandards werden bei Reinheitsprüfungen und im Rahmen der Methodenentwicklung bei der Validierung von Reinheitsprüfungen eingesetzt. Die Identität muß gesichert und Reinheit und Gehalt müssen definiert sein.

- Arzneibuchstandard

Arzneibuchstandards sind ausschließlich für den angegebenen Verwendungszweck einzusetzen.

911 Die angeführten Forderungen zur Qualität von Referenzsubstanzen, die bei der Identitätsprüfung, der Reinheitsprüfung oder der Gehaltsbestimmung verwendet werden, gelten für alle Referenzsubstanzen, die bei der Qualitäts- und Stabilitätsprüfung der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte und des Fertigproduktes verwendet werden.

912 Die Herkunft der verwendeten Referenzsubstanzen sowie deren vorgesehener Verwendungszweck sind anzugeben.

913 Für alle Referenzsubstanzen ist im Zusammenhang mit den Prüfungen, für die sie eingesetzt werden, ein Analysenzertifikat vorzulegen, ausgenommen für Arzneibuch- und WHO-Standards.

- Referenzsubstanzen für Identitätsprüfungen:

914 Bei Verwendung von WHO-Referenzsubstanzen oder Referenzsubstanzen international anerkannter Pharmakopöen, genügt die Angabe der Herkunft.

915 Die Identität firmeneigener Arbeitsstandards muß durch Vergleich mit einer primären Referenzsubstanz nachgewiesen und dokumentiert werden. Der Nachweis gilt als erbracht, wenn die Ergebnisse analytischer Prüfungen bei einer sinnvollen Auswahl geeigneter Methoden, die dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand Rechnung trägt, für beide Referenzsubstanzen eine identische Struktur belegen.

Sofern in der Literatur beschrieben, können die dort angegebenen Analysenergebnisse einer Referenzsubstanz mit bestätigter chemischer Struktur als Vergleich dienen.

Anstelle von Referenzsubstanzen können zur Identitätsprüfung auch die von autorisierten Institutionen bereitgestellten Referenzspektren (z. B. Referenzspektren der Ph. Eur.) verwendet werden.

916 Ist der Identitätsnachweis für die Referenzsubstanz in der hier angeführten Art nicht möglich, muß ihre Identität durch eine detaillierte chemisch-physikalische Strukturanalyse, wie sie unter Rdn.636 sowie Rdn.637 beschrieben ist, erfolgen.

- Referenzsubstanzen für Reinheitsprüfungen:

- 917 Handelt es sich bei der verwendeten Referenzsubstanz um eine Ausgangsstoffcharge mit bekanntem Gehalt an Verunreinigungen, müssen deren Art und Menge angegeben werden.
- 918 Bezüglich der verwendeten Prüfverfahren gelten sinngemäß Rdn. 649 und Rdn. 650.
- 919 Wenn eine zu bestimmende Verunreinigung jedoch separat als Referenzsubstanz verfügbar ist und eingesetzt wird, ist deren Identität und Gehalt zu belegen.

- Referenzsubstanzen für Gehaltsbestimmung/Bestimmung der biologischen Aktivität:

- 920 Der Gehalt einer für die Gehaltsbestimmung verwendeten Referenzsubstanz muß angegeben und belegt werden. Die alleinige Angabe eines Toleranzbereiches ist nicht zulässig.

Bei Verwendung von international gültigen, z. B. WHO-Referenzsubstanzen und zugrunde gelegter Referenzsubstanzen international anerkannter Pharmakopöen ist der jeweils definierte Gehaltswert/Wert der biologischen Aktivität für die Referenzsubstanz anzugeben.

- 921 Wird ein firmeneigener Arbeitsstandard verwendet, kann sein Gehalt bzw. seine biologische Aktivität auf einen international gültigen Referenzstandard bezogen werden.
- 922 Besteht diese Möglichkeit nicht oder wird sie nicht angewendet, - ist die Plausibilität des angegebenen Gehaltswertes nachzuweisen. Dies ist u.a. durch Verwendung bzw. Kombination verschiedener Analysemethoden möglich, so z. B. von einem chromatographischen (selektiven) mit einem titrimetrischen (gruppenspezifischen) Prüfverfahren oder zweier komplementärer selektiver Prüfverfahren.

Das Ergebnis des selektiven Verfahrens, das einen Trennprozeß einschließt, muß in diesem Fall als Differenz zwischen 100 % und der Summe der Verunreinigungen ermittelt werden. Die Ergebnisse der angewendeten Verfahren sollten übereinstimmen bzw. sich ergänzen und somit den Gehaltswert - in der Regel den des präziseren Verfahrens - plausibel belegen.

- 923 Wenn als Gehaltswert das arithmetische Mittel der Ergebnisse aus beiden Prüfverfahren angegeben wird, ist zusätzlich statistisch zu belegen, daß sich beide Ergebnisse hinsichtlich systematischer Ergebnisunsicherheiten nicht signifikant voneinander unterscheiden.
- 924 Die biologische Aktivität und Reinheit einer für die Bestimmung der biologischen Aktivität verwendeten Referenzsubstanz muß angegeben und belegt werden. Der Gehalt ist exakt anzugeben. Die Substanz sollte einen möglichst hohen Reinheitsgrad aufweisen, um den systematischen Fehler der Gehaltsbestimmung (Richtigkeit) zu minimieren.
- 925 Für biologisch standardisierte Referenzsubstanzen muß die qualitative und quantitative Zusammensetzung von beiden miteinander zu vergleichenden Referenzsubstanzen so weitgehend wie möglich übereinstimmen. Die Ergebnisse der dazu durchgeführten Untersuchungen und die verwendeten Prüfverfahren sind anzugeben bzw. zu beschreiben.

## Anhang 7

### **Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln, die zur Verminderung der Keimzahl mit ionisierenden Strahlen behandelt worden sind**

(Überarbeitung von [87] zur Angleichung an den Stand der Neufassung der Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels von 1996)

Grundlagen: **AMG** (Arzneimittelgesetz vom 24. August 1976 in der Fassung des 5. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 9. August 1994) [11]

**AMRadV** (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel vom 28 Januar 1987) [22]

Die AMRadV nimmt bestimmte Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet worden sind, von dem Verkehrsverbot des § 7 AMG aus, wenn bei ihrer Behandlung mit ionisierenden Strahlen bestimmte Bedingungen eingehalten worden sind und wenn sie im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen nach § 25 Abs. I AMG zugelassen worden sind (§ 1 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMRadV).

Zum Verfahren dieser Zulassung gibt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Rahmen seiner Zuständigkeit für die Arzneimittelzulassung folgende Hinweise:

1. Die besondere Zulassung im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen erfolgt
  - 926 a) bei zugelassenen und als zugelassen geltenden Arzneimitteln sowie bei Arzneimitteln, die nicht nach § 21 Abs.1 AMG zulassungspflichtig sind (§ 1 Abs. 3 AMRadV) in einem gesonderten Verfahren,
  - 927 b) bei nach § 21 Abs.1 AMG zulassungspflichtigen Arzneimitteln, deren Zulassung beantragt wird, im Rahmen des (generellen) Zulassungsverfahrens.
- 928 2. Die besondere Zulassung ist nach Maßgabe des § 21 Abs.3 AMG von dem pharmazeutischen Unternehmer zu beantragen, der das im Verlaufe seiner Herstellung mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel in den Verkehr bringen will. Das gilt auch bei Arzneimitteln, die keine Fertigarzneimittel sind, weil sie z. B. nicht in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden sollen.
- 929 3. Der Antrag nach 1. a) ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nach dem folgendem Schema für seine Gliederung mit den zugehörigen Unterlagen in 6facher Ausfertigung vorzulegen.
- 930 Im Falle 1. b) sind die nach dem Schema zusammenzustellenden Unterlagen den nach §§ 22 bis 24 AMG mit dem Zulassungsantrag vorzulegenden Unterlagen beizufügen. Von allen für die Beurteilung des Arzneimittels im Hinblick auf die Strahlenbehandlung relevanten Unterlagen ist außerdem ein zusätzliches Exemplar vorzulegen (Band »Behandlung mit ionisierenden Strahlen«, nach dem Schema für die Gliederung des Antrags geordnet).

#### 931 **Schema für die Gliederung des Antrags:**

Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen zur Verminderung der Keimzahl

1. Antragsteller:
2. Bezeichnung des Arzneimittels:
3. Beschreibung des Arzneimittels:

4. Hersteller:
5. Herstellungsverfahren:
6. Analytische Prüfung:
7. Haltbarkeitsprüfung:
8. Unbedenklichkeitsprüfung:
9. Erlaubnisnachweise:

Ort, Datum, Unterschrift des Antragstellers

**Anmerkungen zum Schema:**

(unter Bezugnahme auf die vorstehenden Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels)

**Zu 1.**

- 932 Den Antrag muß derjenige stellen, der das Arzneimittel unter seinem Namen bzw. unter seiner Firma in den Verkehr bringen will (pharmazeutischer Unternehmer). Hier sind Name bzw. Firma und Anschrift anzugeben.

**Zu 2.**

- 933 Ein Antrag kann sich nur auf ein Arzneimittel mit einer einzigen Bezeichnung erstrecken. Soll ein Arzneimittel unter verschiedenen Bezeichnungen in den Verkehr gebracht werden, so ist eine entsprechende Anzahl von Anträgen zu stellen

**Zu 3.**

- 934 Wenn vorhanden, genügt die Angabe der Zul. -Nr. nach dem AMG 76. Anderenfalls sind die Darreichungsform, die Art der Anwendung (Kurzangabe), die Zusammensetzung (Art und Menge aller Bestandteile) und die Verpackung des Arzneimittels anzugeben. Bei Gegenständen ist auch eine Beschreibung hinsichtlich Form, Struktur, Abmessungen, Masse usw. erforderlich In jedem Fall sind die Behältnisse, in denen das Arzneimittel mit ionisierenden Strahlen behandelt wird, genau zu beschreiben.
- 935 Hierher gehören die Angaben nach § 22 Abs. 1 AMG, die nicht unter die anderen Punkte des Antrags fallen, soweit sie zur Charakterisierung des Arzneimittels erforderlich oder im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen relevant sind (gegebenenfalls z B. Packungsgrößen).
- 936 Bei als zugelassen geltenden Arzneimitteln soll auch die Eingangsnummer der Anzeige nach §105 AMG (beim Bundesgesundheitsamt) und ggf. die Ordnungsnummer des »Nachzulassungsantrages« angegeben werden

**Zu 4.**

- 937 Hier ist anzugeben

a) Name bzw. Firma und Anschrift des Herstellers, der das Arzneimittel in den Zustand bringt, in dem es in den Verkehr gebracht werden soll - bei abweichender Anschrift der Betriebsstätte auch diese

b) Name bzw. Firma und Anschrift dessen, der das Arzneimittel mit ionisierenden Strahlen behandelt - bei abweichender Anschrift der Betriebsstätte auch diese.

Kommen mehrere Firmen in Frage, so sind alle anzugeben. Bei gleichen Angaben genügt Verweisung.

#### **Zu 5.**

- 938 Es ist für den vorliegenden Fall zu belegen, daß zur Verringerung der Keimzahl die Behandlung mit ionisierenden Strahlen geboten ist.
- 939 Es ist anzugeben, ob das Arzneimittel selbst oder welcher Ausgangsstoff oder welches Zwischenprodukt des Arzneimittels einer Strahlenbehandlung unterworfen wird.
- 940 Das Verfahren und die Bestrahlungsanlage sind genau zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf die in §1 Abs. 2 Satz 1 Nrn. 1 bis 3 AMRadV genannten Parameter (u. a. Angaben zur Strahlenquelle, Bestrahlungsdauer, Dosimetrie und ihres Fehlers, Art, Anzahl, Anordnung und Eichung der Dosimeter, minimale und maximale Energiedosis), im Hinblick auf die räumliche Anordnung des Bestrahlungsgutes innerhalb der Bestrahlungsbehälter, im Hinblick auf deren Positionen gegenüber der Strahlenquelle und im Hinblick auf die Verteilung der absorbierten Energiedosis in der Beladung. Die Einhaltung der Grenzwerte der absorbierten Energiedosis an jedem Ort innerhalb der Beladung muß, unter Beachtung des Fehlers der Dosimetrie, gewährleistet sein.
- 941 Bei Elektronen- und Röntgenstrahlen ist der Nachweis zu erbringen, daß keine bedenklichen Radionuklide gebildet, werden.
- 942 Die Versuchsergebnisse zur Validierung des Verfahrens im Hinblick auf die absorbierten Energiedosen und die Verminderung der Keimzahl bzw. das erforderliche Sicherheitsniveau der Sterilität sind vorzulegen.
- 943 Alle diese Angaben sind auch dann erforderlich, wenn ein Ausgangsstoff oder ein Zwischenprodukt von jemand anderem (z. B. dem Lieferanten) mit ionisierenden Strahlen behandelt wird.

#### **Zu 6.**

- 944 Hier ist zu belegen, welche Veränderungen von Qualitätsmerkmalen durch die Verwendung von ionisierenden Strahlen bei der Herstellung des Arzneimittels (einschließlich Behältnis und Umhüllung) bewirkt werden. Die Veränderungen sind im Hinblick auf eine eventuelle Qualitätsminderung des Fertigproduktes zu bewerten. Reinheitsprüfungen und Gehaltsbestimmungen des ohne sowie des unter Behandlung mit ionisierenden Strahlen hergestellten Arzneimittels sind gegenüberzustellen. Etwaige Radiolyseprodukte (einschließlich Radikale) sind soweit wie möglich zu identifizieren und in ihrer Konzentration zu bestimmen. Soweit relevant, hat sich die Prüfung auch auf physikalische Parameter zu erstrecken (z. B. die Materialeigenschaften bei Gegenständen).
- 945 Bei den Versuchen sind Energiedosen in einer solchen Höhe anzuwenden, daß sich aus den Ergebnissen eine Maximaldosis begründen läßt.

#### **Zu 7.**

- 946 Die Ergebnisse von Haltbarkeitsuntersuchungen an dem unter Verwendung ionisierender Strahlen und unter Absorption der maximalen Energiedosis hergestellten Arzneimittel sind vorzulegen.

#### **Zu 8.**

- 947 Hier geht es um die Ermittlung der gesundheitlichen Relevanz der unter 6. festgestellten Veränderungen und um die Feststellung der Unbedenklichkeit des Arzneimittels in Hinsicht auf die Bestrahlung. Die Nachweise erfolgen durch die im Arzneimittelzulassungsverfahren üblichen Untersuchungen. Die Ergebnisse sind im Hinblick auf die Unbedenklichkeit (bei Gegenständen nach § 2 Abs. 2 Nr. 2 AMG z. B. auch hinsichtlich der Erhaltung der Funktionstüchtigkeit) zu bewerten.

## **Zu 9.**

Dem Antrag sind beizufügen

- 948 a) in den Fällen der Nr .1 a) der Erläuterungen und soweit nach §13 AMG erforderlich, die Herstellungserlaubnis des Herstellers - siehe Anmerkung zu Nr.4 unter a) - bei im Ausland hergestellten Arzneimitteln entsprechend der Nachweis nach § 22 Abs. 5 Nr. 1 AMG,
- 949 b) bei eingeführten Arzneimitteln ist nach § 22 Abs. 5 Nr. 2 AMG die Genehmigung für das Inverkehrbringen im Herstellungsland beizufügen - wenn anderswo für das Arzneimittel eine Zulassung im Hinblick auf die Behandlung mit ionisierenden Strahlen erteilt worden ist, soll dies ebenfalls angegeben werden,
- 950 c) die strahlenschutzrechtliche Genehmigung für den Betrieb der Anlage dessen, der die Behandlung mit ionisierenden Strahlen durchführt.
- 951 Liegen die Dokumente in deutscher oder englischer Sprache vor, genügt eine beglaubigte Kopie (6fach, davon ein Exemplar beglaubigt): andernfalls ist eine beglaubigte Übersetzung beizufügen.
- 952 Dem Antrag sind weiterhin Sachverständigengutachten im Sinne des § 24 AMG beizufügen, die im Hinblick auf die Behandlung des Arzneimittels mit ionisierenden Strahlen erstellt sind; bzw. bereits erstellte allgemeine Gutachten nach § 24 AMG sind in dieser Hinsicht zu ergänzen.

## Anhang 8

### Nachlieferung

Ergibt sich bei der Prüfung des Antrages durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, daß er Mängel enthält, werden diese in einem Mängelbericht mitgeteilt. Der Antragsteller erhält damit die Gelegenheit, die Mängel zu beheben.

- 980 Die Antwort des Antragstellers auf den Mängelbericht soll in allen ihren Teilen als »Nachlieferung« gekennzeichnet und mit dem (für alle Teile gleichen) Datum, sowie der Bearbeitungsnummer versehen werden (siehe auch Rdn. 114).

Sie soll bestehen

- 981 1. aus einer Stellungnahme Punkt für Punkt entsprechend der von uns vorgegebenen Gliederung des Mängelberichtes, von neuen Unterlagen getrennt und für jeden Antrag gesondert und
- 982 2. soweit erforderlich, aus neuen Unterlagen. Solche sind überall erforderlich wo sich aus der Stellungnahme Änderungen bzw. Ergänzungen der bisherigen Vorlage ergeben. Nach ihrer Einfügung muß die Vorlage auf dem (ergänzten, korrigierten) neuesten Stand sein. Der Stellungnahme soll ein Verzeichnis der nachgelieferten Unterlagen beigefügt werden. Der Nachlieferung soll ein Exemplar der so korrigierten Dokumentation zu Teil II (das also auch die ungültig gewordenen Seiten enthält) beigefügt werden.
- 983 Die neuen Unterlagen sollen so gekennzeichnet werden, daß sich ihre Einordnung in die bereits vorliegende Dokumentation eindeutig ergibt. Neben der Bearbeitungsnummer soll bei auszutauschenden Blättern die ursprüngliche Einordnungsnummer mit einem Zusatz angegeben werden: Liegen z. B. die Blätter 9, 9 a und 9 b bereits vor, kann z. B. 9 a durch 9 a 1 mit dem Hinweis »ersetzt Blatt 9a« ersetzt werden.

Ferner ist ein detaillierter, synoptischer Gesamtindex zu erstellen, in dem verbindlich mitgeteilt wird, welche Seiten vorausgegangener Dokumentation(en) oder Nachlieferung(en) durch die neuen Unterlagen ungültig geworden sind, welche Seiten als Ergänzung vorliegen und welche Seiten unverändert übernommen worden sind.

- 984 Die Packungsbeilage und die Fachinformation müssen stets vollständig vorgelegt werden.
- 985 Legen Sie die Stellungnahme bitte in der dem ursprünglichen Antrag entsprechenden Anzahl Ausfertigungen (für jede ursprüngliche Ausfertigung ein Exemplar) vor, es sei denn, im Mängelbericht wird etwas anderes gesagt.

## Anhang 9

### **Dritte Bekanntmachung über die Möglichkeit zum Einreichen von Zulassungsunterlagen für Humanarzneimittel nach § 21 AMG auf optischen Speichermedien beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pilotphase)**

Vom 24. Mai 1996

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) macht bekannt, daß im Rahmen von Zulassungsverfahren Möglichkeiten zum Einsatz von optischen Speichermedien erprobt werden.

Die in der ersten Bekanntmachung vom 27. September 1993 (BAnz. S. 9650) [103] erläuterte Testphase für die Einreichung von Zulassungsanträgen auf optischen Speichermedien für das Jahr 1994 und in der zweiten Bekanntmachung vom 1. Februar 1995 (BAnz. S.7387) [111] um ein Jahr verlängerte Testphase wird beendet. Beginnend mit dem 1. Januar 1996 erfolgten im Rahmen einer einjährigen Pilotphase weitere Tests und die Vorbereitung der Einführung des neuen Verfahrens.

#### **Einreichen von Zulassungsunterlagen auf optischen Speichermedien**

Zulassungsunterlagen können auf optischen Speichermedien eingereicht werden.

Die Struktur der Information auf optischen Speichermedien muß der jeweils gültigen DAMOS-Strukturspezifikation entsprechen.

Die Strukturspezifikation kann beim BfArM unter dem Stichwort »DAMOS-Projektkoordination« angefordert werden.

Hinweise:

- Die Zulassungsunterlagen auf optischen Speichermedien sind stets nur zusätzlich zu den wie bisher einzureichenden Papierfassungen eines Zulassungsantrages einzureichen. Die Senkung der Anzahl einzureichender Papierkopien kann erst im Zusammenhang mit der Überführung in ein offizielles Verfahren erfolgen und wird dann bekanntgegeben.
- Bei allen Anträgen ist die jeweils gültige Fassung der »Notice to Applicants« zu beachten. Für Teil I der »Notice to Applicants for Marketing Authorizations for Medicinal Products for Human Use« gilt die unter dem Geschäftszeichen III/5944/94 der Generaldirektion III der EG bekanntgemachte Fassung [225], für Teil II die 2. Auflage von 1989 (Geschäftszeichen III/118/87) [251].
- Bevor Anträge oder Teile von Anträgen auf Zulassung auf optischen Datenträgern eingereicht werden, ist auch während der Pilotphase eine vorherige schriftliche Abstimmung mit dem BfArM erforderlich (Stichwort »DAMOS-Projektkoordination«).
- Vorzugsweise sind CD-ROM als Datenträger zu verwenden. Die Einreichung anderer optischer Speichermedien (WORM) ist mit dem BfArM abzustimmen.

Kontaktadressen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Seestraße 10

13353 Berlin

Tel.: (0 30) 45 48-30

Fax: (0 30) 45 48-32 07

Ansprechpartner zu inhaltlichen Details und zum Zeitpunkt des Einreichens sind:

Projektleiter: Dr. Jörg Lekschas

Tel.: (0 30) 45 48-41 58

Fax: (0 30) 45 48-43 45

Stellvertreterin: Dr. Hildegard Bossmann

Tel.: (0 30) 45 48-53 80

Fax: (0 30) 45 48-53 92

Nach Abschluß und Auswertung der Pilotphase, voraussichtlicher Termin 4. Quartal 1996, werden die zukünftigen Verfahren zur Verwendung von optischen Speichermedien im Zulassungsverfahren bekanntgegeben werden. Eine Absenkung der Zahl einzureichender Kopien für die Papierunterlagen ist geplant.

Berlin, den 24. Mai 1996

G VIII Z-A 7576-16878/96

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Prof. Dr. A. Hildebrandt

---

Anmerkungen zu der oben abgedruckten Bekanntmachung:

- a) Hinweise auf das Fundstellenverzeichnis im Anhang 1 sind in [ ] hinzugefügt.
- b) Generell wird empfohlen, allen Zulassungsanträgen 3,5-Zoll-Disketten mit den Textentwürfen (einschließlich Fachinformation) im WINWORD-2-Format (nicht höher) beizugeben. Dazu bedarf es keiner vorherigen Absprache mit dem BfArM.