

Bekanntmachung

betreffend die Richtlinie 1999/82/EG sowie die 27. und 34. Bekanntmachung zum Arzneibuch

vom 30. Januar 2001

Mit der Richtlinie 1999/82/EG der Kommission vom 08. September 1999 (Abl. L 243 vom 15.09.1999, S. 7) wurde der Anhang der Richtlinie 75/318/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten im Teil II um den Punkt C.a) "Spezielle Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs" erweitert. Damit wurde die Beachtung der am 21. April 1999 von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln auf den neuesten Stand gebrachten Fassung der Leitlinie zur "Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs" (CPMP/BWP/1230/98) im Europäischen Recht verbindlich gemacht.

Durch die 27. Bekanntmachung zum Arzneibuch (Allgemeine Texte und Monographien des Europäischen Arzneibuchs) vom 18. Januar 2000 (BAnz. Nr. 30, S. 2146 vom 12.02.2000) wurde der von der Europäischen Arzneibuch-Kommission beschlossene Allgemeine Text „5.2.8. Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Arzneimittel“ gemäß § 55 Abs. 7 AMG als Arzneibuchmonographie in der Bundesrepublik Deutschland ab dem 1. Januar 2000 für anwendbar erklärt. Nach der Übersetzung des genannten Textes in die deutsche Sprache wurde dieser mit der 28. Bekanntmachung zum Arzneibuch vom 18. April 2000 im Bundesanzeiger am 17. Mai 2000 (BAnz, S. 9081) veröffentlicht und gilt ab dem Tag nach der Bekanntmachung. Dieser Text entspricht, bis auf geringfügige redaktionelle Änderungen, der o.g. Leitlinie des CPMP vom April 1999.

Diese Leitlinie wurde mittlerweile durch die Leitlinie „Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products“ (CPMP/BWP/1230/98-rev.1)¹⁾ am 11. September 2000 aktualisiert.

Auf der Basis der Resolution AP-CSP (00) 9 wurde die oben genannte Leitlinie, bis auf geringfügige redaktionelle Änderungen, als geänderter Allgemeiner Text 5.2.8 zum 01. Januar 2001 in das Europäische Arzneibuch übernommen. Mit der 34. Bekanntmachung (Allgemeine Texte des Europäischen Arzneibuchs) vom 21. Dezember 2000 (BAnz. Nr. 244 vom 29. Dezember 2000, S. 23925) zum Arzneibuch wurde dieser Text als geltende Norm für die Bundesrepublik Deutschland umgesetzt.

Zuletzt wurde die oben genannte Leitlinie durch die Explanatory Note – Gelatin for use in pharmaceuticals (EMA/CPMP/4306/00/v 0.2) - hinsichtlich der Herstellungsverfahren von Gelatine

ergänzt. In den Anforderungen der Leitlinie (CPMP/BWP/1230/98-rev.1) ist Material von allen Tierarten, die von TSE betroffen sein können, einbezogen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hält daher eine Überprüfung für erforderlich, ob die von den pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Unterlagen in vollem Umfang den Anforderungen der Arzneibuchmonographie, der Leitlinie vom 11. September 2000 und der Explanatory Note – Gelatin for use in pharmaceuticals (EMA/CPMP/4306/00/v 0.2) - genügen. Auf dieser Basis sind in der Tabelle B (Anlage II) ergänzende Angaben zum Herstellungsverfahren von Gelatine (z.B. sauer oder alkalisch) und in Tabelle C zum Herstellungsverfahren von Talg bzw. Talgderivaten zu machen.

Ab dem 1. Juli 2000 gestellte Anträge auf Zulassung von Arzneimitteln müssen nach der Richtlinie 1999/82/EG den Anforderungen des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG genügen. Zulassungsunterlagen für alle Arzneimittel, die sich im Zulassungsverfahren befinden oder schon auf dem Markt sind, müssen spätestens zum 1. März 2001 diesen Kriterien entsprechen. Entsprechend der 27. Bekanntmachung zum Arzneibuch (Allgemeine Texte und Monographien des Europäischen Arzneibuches) vom 18. Januar 2000 (Bundesanzeiger Nr. 30, S. 2146 vom 12. Februar 2000) gelten die vorgenannten Anforderungen analog für Anträge auf Registrierung und erteilte Registrierungen. Weiterhin gelten die Anforderungen der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Registrierung homöopathischer Arzneimittel vom 18. Dezember 1992 (Bundesanzeiger S. 9704).

Aus der Sicht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ergibt sich daraus ein Handlungsbedarf für die pharmazeutischen Unternehmer. Denn soweit nicht belegt ist, dass das Arzneimittel nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist, ist die Zulassung gem. § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG bzw. die Registrierung gemäß § 39 Abs. 2 Nr. 2 AMG zu versagen, bzw. es ist gem. § 30 Abs. 2 Nr. 2 AMG in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG zu prüfen, ob eine bereits erteilte Zulassung zu widerrufen oder eine Registrierung gemäß § 3 Abs. 1 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel vom 15. März 1978 (BGBl. I, S. 401) in Verbindung mit § 39 Abs. 2 Nr. 2 AMG zu löschen ist. Soweit die Prüfung der Unterlagen ergibt, dass die Zulassungsdokumentation/Registrierungsdokumentation nicht den in der Arzneibuchmonographie bzw. den im Anhang 75/318/EWG aufgestellten Anforderungen an eine angemessene pharmazeutische Qualität entspricht, ist die Zulassung gem. § 25 Abs. 2 Nr. 3 AMG bzw. die Registrierung gemäß § 39 Abs. 2 Nr. 3 AMG zu versagen. Weiterhin ist ein Grund für den Widerruf der Zulassung nach § 30 Abs. 1, 2. Halbsatz i.V.m. § 25 Abs. 2 Nr. 3 AMG bzw. für die Löschung der Registrierung gemäß § 3 Abs. 1 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel in Verbindung mit § 39 Abs. 2 Nr. 3 AMG gegeben.

Der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse war bereits durch die Änderung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG beschrieben und wurde ebenfalls durch die o.g. Arzneibuchmonographie festgelegt, die wiederum der Note for Guidance CPMP/BWP/1230/99 auf dem Stand von April 1999 entspricht. Die o.g. Ergänzung dieser Note for Guidance vom September 2000 und die Explanatory

Note sind als nunmehr aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bezüglich der Prüfung der pharmazeutischen Qualität ebenfalls zu berücksichtigen.

Um den Arbeitsaufwand sowohl bei der Industrie als auch bei den Behörden zu senken, wurde vom Gesundheitsausschuß des Europarates beschlossen²⁾, das schon bestehende Zertifizierungssystem des EDQM auf die Konformitätsprüfung mit der Monographie „Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie“ (TSE-Monographie, TSE-Zertifikat des EDQM) auszudehnen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte regt an, das Zertifizierungssystem zu nutzen.

Die Zulassungsinhaber / Registrierungsinhaber bzw. Antragsteller sind daher gehalten, die Zulassungsunterlagen / Registrierungsunterlagen im Hinblick auf die neuen Anforderungen an den Nachweis des Ausschlusses eines TSE-Risikos zu überprüfen und die Unterlagen entsprechend den Anforderungen zu vervollständigen und einzureichen.

Für Arzneimittel nach § 109a AMG ist der Wortlaut der eidesstattlichen Versicherung nach § 109a Absatz 2 AMG folgendermaßen zu ergänzen: „Ich bestätige, dass die Anforderungen der Richtlinie 1999/82/EG sowie der 27. und 34. Bekanntmachung zum Arzneibuch erfüllt sind und die Angaben entsprechend der „Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 30. Januar 2001 zur Umsetzung der Richtlinie 1999/82/EG sowie der 27. und 34. Bekanntmachung zum Arzneibuch“ vollständig vorliegen.“

Wir bitten, die Daten zu Anlage I und Anlage II (Tabelle A – C) in maschinengeschriebener Form (nicht handschriftlich) einzureichen.

Zur Erleichterung der Einreichung der o.g. Daten ist die Bekanntmachung inklusive der Anlage I und Anlage II (Tabelle A – C) von der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (<http://www.bfarm.de>) abrufbar. Die Verwendung dieser Formulare ist bindend. Änderungen dürfen daran nicht vorgenommen werden.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hält es für ausreichend, wenn der pharmazeutische Unternehmer die Unterlagen für den Nachweis der Konformität der Bestandteile des Arzneimittels mit der TSE-Leitlinie für jeden von ihm eingesetzten Ausgangsstoff nur einmal separat vorlegt und in den Änderungsanzeigen für die einzelnen Arzneimittel auf diese Dokumentation verweist. Ebenso kann er verfahren, wenn anstelle der Dokumentation das entsprechende TSE-Zertifikat des EDQM vorgelegt wird. Bei nationalen Zulassungen und Registrierungen stellt die Einreichung der entsprechenden Unterlagen eine Anzeige entsprechend § 29 Abs. 1 AMG dar. Soweit die Verordnung (EG) 541/95 Anwendung findet, teilt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die Auffassung, dass es sich um eine Änderung im Sinne der Nr. 26 des Anhangs handelt.

Um seinen durch § 30 AMG bzw. § 3 der Verordnung über homöopathische Arzneimittel gegebenen Prüfungspflichten nachkommen zu können, hält das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das folgende Vorgehen für angemessen:

- Für alle der Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte unterliegenden Arzneimittel soll eine Erklärung zur Konformität der Arzneimittel mit den in Anhang II der Richtlinie 75/318/EWG gestellten Anforderungen von allen pharmazeutischen Unternehmen vorgelegt werden. Ein Formblatt, das einem von der Mutual Recognition Facilitation Group entwickelten Musterentwurf entspricht, ist als Anlage I beigelegt. Diese Erklärung bitten wir bis zum 21.02.2001 vorzulegen.
- Für alle Arzneimittel, die Produkte aus tierischen Ausgangsstoffen, die der Regelung der Richtlinie 75/318/EWG unterworfen sind, enthalten oder zu deren Herstellung genutzt werden, sollen die Formblätter A - C (Anlage II) verwendet und bis zum 21.02.2001 vorgelegt werden. Hat der pharmazeutische Unternehmer für Arzneimittel, auf die die Verordnung (EG) 541/95 Anwendung findet, die Angaben aufgrund der Bitte eines anderen Mitgliedsstaates in einer anderen tabellarischen Form zusammengefaßt³⁾, so reicht dies dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zunächst aus. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bittet jedoch darum, die Formblätter der Anlage II nachfolgend, zusammen mit den u. g. Unterlagen, bis spätestens 31.12.2001 einzureichen. Die Formblätter A - C sind erforderlich, um die Angaben zu den biologischen Ausgangsstoffen den einzelnen Produkten zuzuordnen.
- Vorsorglich bittet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darum, auch Angaben für andere tierische bzw. humane Stoffe gemäß der Formblätter A - C (Anlage II) für alle o.g. Arzneimittel einzureichen. Diese Unterlagen – solche Angaben werden künftig auch in der Notice to Applicants verlangt – sollten bis spätestens 31.12.2001 vorliegen. Sie werden schon heute für die zentral zugelassenen Arzneimittel von der EMEA gefordert (Mitteilung der EMEA an die pharmazeutischen Unternehmer vom 9. Oktober 2000, Doc.Ref. EMEA/H/28221/00). Diese Angaben dienen der vollständigen Erfassung biologischer Ausgangsstoffe.
- Es ist dem pharmazeutischen Unternehmer freigestellt, die Konformität mit der Arzneibuchmonographie mit entsprechenden Unterlagen zu belegen oder ein TSE-Zertifikat des EDQM vorzulegen. Die Unterlagen, anhand derer die Konformität belegt werden soll, sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bis zum 21.02.2001 vorzulegen. Soll die Konformität mit einem TSE-Zertifikat des EDQM belegt werden, so ist es ausreichend, wenn dies vor dem 01.03.2001 vorgelegt wird.
- Werden Milch oder Produkte, die sich ausschließlich von Milch ableiten, eingesetzt, so ist lediglich die Tabelle A der Anlage II auszufüllen. Voraussetzung dafür ist, dass die Milch von gesunden Tieren unter den gleichen Bedingungen gewonnen wurde, wie Milch die als Nahrungsmittel für den Menschen dient und keine anderen Wiederkäuermaterialien verwendet wurden.

Für Produkte, die von Wiederkäuerwolle und –haaren gewonnen werden, ist die Tabelle A der Anlage II auszufüllen, wenn die Wolle und die Haare von lebenden Tieren gewonnen wurde und keine anderen Wiederkäuermaterialien zu ihrer Herstellung verwendet wurden.

Sind diese Bedingungen für die o.g. Produkte nicht erfüllt, ist ein EDQM-Zertifikat oder eine vollständige Dokumentation vorzulegen.

- Zur Übersichtlichkeit der Dokumentation hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für zweckmäßig, die Unterlagen (sowohl Unterlagen, mit denen die Konformität belegt werden soll, als auch TSE-Zertifikate des EDQM) in einem Dossier zusammenzufassen. Dieses Dossier ist regelmäßig zu aktualisieren.

Im Zusammenhang mit dieser Bekanntmachung wird darauf hingewiesen, dass zum Vollzug der Maßnahmen zur Abwehr von Risiken aus TSE / BSE bei Arzneimitteln, die von der Pflicht zur Zulassung oder zur Registrierung durch Verordnung nach den § 36 Abs. 1 oder § 39 Abs. 3 AMG freigestellt sind, sowie bei der sonstigen Herstellung von Arzneimitteln der pharmazeutische Unternehmer, der Hersteller und der Nutzer von Standardzulassungen bzw. Standardregistrierungen in eigener Verantwortung zu entsprechendem Handeln verpflichtet sind (§§ 5 und 8 AMG).

In von uns empfundener Verantwortung für die Sicherheit von Medizinprodukten gemäß §§ 29, 30 Medizinproduktegesetz fordern wir die betroffenen Hersteller auf, die Bekanntmachung zu beachten und in eigener Verantwortung zu prüfen, ob Medizinprodukte von der Sicherheitsphilosophie betroffen sind und diese entsprechend umzusetzen.

Die Unterlagen sind innerhalb der o.g. Fristen zu schicken an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Stichwort **TSE**
Haus- und Fachregistratur Z 173
Friedrich-Ebert-Allee 38

53113 Bonn

Bonn, den 30. Januar 2001
215-A-178-7140-02-10403/01

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

¹⁾ CPMP/BWP/1230/98 rev. 1, zu erhalten über die Webseite der EMEA (<http://www.eudra.org/humandocs>). Die Anforderungen sind in den Resolutionen AP-CSP (99)4 und AP-CSP (00)9 enthalten. Diese Dokumente können von der Webseite des Council of Europe (<http://www.pheur.org>) abgerufen werden.

²⁾ Resolution AP-CSP (99) 4, angenommen vom Public Health Committee am 22. Dezember 1999, und Resolution AP-CSP (00) 9, angenommen vom Public Health Committee am 5. November 2000, verfügbar auf der Webseite des Council of Europe (<http://www.pheur.org>)

³⁾ Entsprechend den Anhängen zur „Model Declaration of compliance with the annex to Directive 75/318/EEC as amended by Directive 1999/82/EC relating to the application of the Note for Guidance on „Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products“, veröffentlicht am 5. Juni 2000 auf der Webseite der Europäischen Kommission (<http://dg3.eudra.org/pharmacos/docs.htm>)

Die vorliegenden Tabellen können von der Homepage des BfArM abgerufen werden (<http://www.bfarm.de>). Wir bitten, die Tabellen A - C maschinengeschrieben auszufüllen (keinesfalls handschriftlich). Von einer elektronischen Einreichung dieser Dokumente ist abzusehen.

Nur für Gelatine und Talg/Talgderivate ist die Tabelle B bzw. C zu verwenden.

Für jeden in einem Arzneimittel verwendeten Stoff tierischen oder menschlichen Ursprungs ist eine eigene Tabelle A, B oder C auszufüllen.

Wird ein Stoff von mehreren Herstellern bezogen, ist für jeden Hersteller ein eigener Datenbogen einzureichen.

Angaben zu den Punkten 10 und 11 sind nur für solche Stoffe tierischen Ursprungs zu machen, für welche die Einhaltung der Richtlinie 1999/82/EC gefordert ist. Wurde ein Zertifikat beantragt oder erteilt (zutreffendes bitte ankreuzen!), ist die von dem EDQM vergebene Zertifikat-Nummer anzugeben. Falls der Antrag noch nicht beschieden wurde, ist das Datum der Einreichung in das entsprechende Feld einzutragen.

Wurde von dem Hersteller des Stoffes ein Zertifikat weder beantragt noch erteilt, so ist ein vollständiges Dossier einzureichen.

Unter Punkt 12 sind auch Mehrfachnennungen möglich.

Anlage II (Tabellen A-C):

Tabella A:

Erfassung von Material tierischer/menschlicher Herkunft Datum:

01. Arzneimittelname:		
02. Einreichungs-Nr. (ENR) :		<input type="text"/>
03. Zulassungsinhaber:		
04. Bezeichnung des Stoffes:		
05. Name/Adresse des Herstellers des Stoffes:		
06. Spezies:		
07. Alter der Tiere (in Monaten, von ... bis):		
08. Ursprungsland der Tiere bzw. Entnahmeland des humanen Gewebes:		
09. Art des verwendeten Gewebes:		
10. Certificate of Suitability (COS)	Beantragt:	<input type="checkbox"/> Antragsdatum: <input type="text"/>
	Erteilt:	<input type="checkbox"/> Ausstellungsdatum: <input type="text"/>
		Zertifikat-Nr.: <input type="text"/>
11. Dossier	Eingereicht:	<input type="checkbox"/>
12. Verwendung des Stoffes als:		
Wirkstoff		<input type="checkbox"/>
Hilfsstoff		<input type="checkbox"/>
Reagenz/Mediumkomponente für die Routineherstellung		<input type="checkbox"/>
Reagenz/Mediumkomponente für Etablierung MCB/WCB^{A)}		<input type="checkbox"/>
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Wirkstoffes		<input type="checkbox"/>
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Hilfsstoffes		<input type="checkbox"/>
Detaillierte Beschreibung anderer Verwendung:		

^{A)}MCB = Master Cell Bank, WCB = Working Cell Bank

**Tabelle B:
Erfassung von Gelatine**

Datum:

01. Arzneimittelname:		
02. Einreichungs-Nr. (ENR) :		<input type="text"/>
03. Zulassungsinhaber:		
04. Bezeichnung des Stoffes: Gelatine		
05. Name/Adresse des Herstellers des Stoffes:		
06. Spezies:		
07. Alter der Tiere (in Monaten, von ... bis):		
08. Ursprungsland der Tiere:		
09. Art des verwendeten Gewebes:		
10. Certificate of Suitability (COS)	Beantragt:	<input type="checkbox"/>
	Erteilt:	<input type="checkbox"/>
	Antragsdatum:	<input type="text"/>
		Ausstellungsdatum: <input type="text"/>
		Zertifikat-Nr.: <input type="text"/>
11. Dossier	Eingereicht:	<input type="checkbox"/>
12. Verwendung des Stoffes als:		
Wirkstoff		<input type="checkbox"/>
Hilfsstoff		<input type="checkbox"/>
Reagenz/Mediumkomponente für die Routineherstellung		<input type="checkbox"/>
Reagenz/Mediumkomponente für Etablierung MCB/WCB		<input type="checkbox"/>
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Wirkstoffes		<input type="checkbox"/>
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Hilfsstoffes		<input type="checkbox"/>
Detaillierte Beschreibung anderer Verwendung:		
Herstellungsverfahren: alkalisch <input type="checkbox"/>		
sauer <input type="checkbox"/>		
Andere Herstellungsverfahren:		

Tabelle C:
Erfassung von Talg/Talgderivaten

Datum:

01. Arzneimittelname:													
02. Einreichungs-Nr. (ENR) : <input style="width: 150px;" type="text"/>													
03. Zulassungsinhaber:													
04. Bezeichnung des Stoffes:													
05. Name/Adresse des Herstellers des Stoffes:													
06. Spezies:													
07. Ursprungsland der Tiere:													
08. Alter der Tiere (in Monaten, von ... bis):													
09. Art des verwendeten Gewebes:													
10. Certificate of Suitability (COS)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Beantragt:</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">Antragsdatum:</td> <td style="width: 60%;"><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Erteilt:</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ausstellungsdatum:</td> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>Zertifikat-Nr.: <input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </table>	Beantragt:	<input type="checkbox"/>	Antragsdatum:	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Erteilt:	<input type="checkbox"/>	Ausstellungsdatum:	<input style="width: 100%;" type="text"/>				Zertifikat-Nr.: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Beantragt:	<input type="checkbox"/>	Antragsdatum:	<input style="width: 100%;" type="text"/>										
Erteilt:	<input type="checkbox"/>	Ausstellungsdatum:	<input style="width: 100%;" type="text"/>										
			Zertifikat-Nr.: <input style="width: 100%;" type="text"/>										
11. Dossier	Eingereicht: <input type="checkbox"/>												
12. Verwendung des Stoffes als:													
Wirkstoff	<input type="checkbox"/>												
Hilfsstoff	<input type="checkbox"/>												
Reagenz/Mediumkomponente für die Routineherstellung	<input type="checkbox"/>												
Reagenz/Mediumkomponente für Etablierung MCB/WCB	<input type="checkbox"/>												
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Wirkstoffes	<input type="checkbox"/>												
Ausgangsmaterial zur Herstellung des Hilfsstoffes	<input type="checkbox"/>												
Detaillierte Beschreibung anderer Verwendung:													
Herstellungsverfahren:													