

Vergleich der deutschen und Schweizer Vorgaben zur
Erstellung der Fachinformation für Humanarzneimittel mit
Fokus auf chemisch-synthetische Wirkstoffe

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dr. Stefanie Hirsch aus Villingen-Schwenningen

Bonn 2020

Betreuer und 1. Referent: Herr Dr. Klaus Menges

Zweite Referentin: Frau Dr. Susan Kober

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 ROLLE UND BEDEUTUNG DER FACHINFORMATION	1
1.2 RECHTLICHE GRUNDLAGEN UND LEITLINIEN ZUR FACHINFORMATION IN DEUTSCHLAND.....	1
1.3 RECHTLICHE GRUNDLAGEN UND LEITLINIEN ZUR FACHINFORMATION IN DER SCHWEIZ	2
1.4 RELEVANZ DES THEMAS.....	4
1.5 ZIEL DER ARBEIT.....	5
1.6 VORGEHENSWEISE.....	5
2 ANALYSE UND VERGLEICH DER VORGABEN ZUR GESTALTUNG DER DEUTSCHEN UND SCHWEIZER FACHINFORMATION	7
2.1 FORMALE VORGABEN	7
2.2 INHALTLICHE VORGABEN	8
2.2.1. 1. Bezeichnung des Arzneimittels.....	9
2.2.2. 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung.....	10
2.2.3. 3. Darreichungsform	11
2.2.4. 4. Klinische Angaben	12
2.2.1. 4.1 Anwendungsgebiete.....	13
2.2.2. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.....	14
2.2.3. 4.3 Gegenanzeigen.....	16
2.2.4. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	18
2.2.5. 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.....	20
2.2.6. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	23
2.2.7. 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen	26
2.2.8. 4.8 Nebenwirkungen	27
2.2.9. 4.9 Überdosierung.....	32
2.2.10. 5. Pharmakologische Eigenschaften	34
2.2.11. 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	34
2.2.12. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	37
2.2.13. 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit	39
2.2.14. 6. Pharmazeutische Eigenschaften	41
2.2.15. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile.....	42
2.2.16. 6.2 Inkompatibilitäten.....	44
2.2.17. 6.3 Dauer der Haltbarkeit	44
2.2.18. 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.....	46
2.2.19. 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses	47
2.2.20. 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung ...	48
2.2.21. 7. Inhaber der Zulassung.....	50
2.2.22. 8. Zulassungsnummer	51

2.2.23.	9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung	51
2.2.24.	10. Stand der Information	51
2.2.25.	11. Verkaufsabgrenzung	52
3	DISKUSSION	53
3.1	UNTERGLIEDERTE ABSCHNITTE VERSUS GLEICHGESTELLTE RUBRIKEN	53
3.2	UNTERSCHIEDLICHER UMFANG UND DETAILIERUNGSGRAD DER VORGABEN.....	53
3.3	UNTERSCHIEDE IN DER INFORMATIONENABFOLGE.....	54
3.4	KONTRÄRE VORGABEN UND VORGEHENSWEISEN	57
3.5	UNTERSCHIEDLICHE INFORMATIONSPRÄSENTATION FÜR DIE PÄDIATRISCHE POPULATION	59
3.6	EINZELNE INHALTE AUSSCHLIEßLICH IN EINER FACHINFORMATION AUFGEFÜHRT	61
4	FAZIT	65
5	SUMMARY.....	67
6	QUELLENVERZEICHNIS.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMWarnV	Arzneimittel-Warnhinweisverordnung
AMZV	Arzneimittelzulassungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DCP	Dezentralisiertes Zulassungsverfahren
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
HMG	Heilmittelgesetz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRP	Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
Ph. Helv.	Schweizer Arzneibuch
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RA	<i>Regulatory Affairs</i>
RL	Richtlinie
RMP	Risikomanagementplan
SmPC	<i>Summary of product characteristics</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

1 Einleitung

1.1 Rolle und Bedeutung der Fachinformation

Als wissenschaftliches Dokument ist die Arzneimittel Fachinformation primär an die medizinischen Fachkreise, wie beispielsweise Ärzte und (Krankenhaus-)Apotheker, gerichtet. Neben klinischen Studienergebnissen und pharmazeutischen Angaben werden in der Fachinformation sicherheitsrelevante Informationen sowie die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels aufgeführt, um eine sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu ermöglichen. Durch die tiefgehenden wissenschaftlichen Informationen kann der Arzt zudem auf patientenindividuelle Gegebenheiten reagieren, wie beispielsweise die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen anpassen oder mögliche Risiken abschätzen bei einer Arzneimitteltherapie mit begleitend eingenommenen Medikamenten oder vorhandener Begleiterkrankung.

Für den Antragsteller oder Zulassungsinhaber sind zudem, angesichts eines Haftungsausschlusses, die vollumfänglichen Angaben sicherheitsrelevanter Daten, wie beispielsweise Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder Warnhinweise in der Fachinformation von Bedeutung. Darüber hinaus spielt die Formulierung des Indikationswortlauts in Fachinformationen bei Neuzulassungen sowie neuen Wirkstoffen eine zentrale Rolle hinsichtlich der in Deutschland obligaten frühen Nutzenbewertung [1] erstattungsfähiger Arzneimittel nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch [2]. Besteht ein Zusatznutzen für das neue Medikament, so kann der Zulassungsinhaber mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen einen höheren Preis aushandeln.

Der Text der Fachinformation ist behördlich genehmigt, wobei die Verantwortung für die aufgeführten Inhalte beim Zulassungsinhaber liegen. Somit ist die Fachinformation auch Teil des Zulassungsdossiers. Sowohl für in Deutschland (bei zugrundeliegenden europäischen Zulassungsverfahren als sogenannte *Summary of Product Characteristics (SmPC)*) als auch für in der Schweiz zugelassene Arzneimittel ist diese unter dem hierfür verpflichtend zu nutzenden Dokumentenformat des *Common Technical Documents* unter dem regionsspezifischen Modul 1.3 einzugliedern ([3] S. 10; [4] S. 25).

1.2 Rechtliche Grundlagen und Leitlinien zur Fachinformation in Deutschland

Als Mitgliedsstaat des europäischen Wirtschaftsraums (EWR) unterliegen Zulassungsverfahren für Humanarzneimittel in Deutschland sowohl nationalen, als auch EU-weit harmonisierten Regelungen. Hierbei unterliegen diejenigen Verfahren, an deren

Ende jeweils eine nationale Zulassung in den beantragten EWR-Staaten vorliegt, dem Gemeinschaftskodex RL 2001/83/EG [5]. Arzneimittel, die über das zentralisierte Verfahren zugelassen werden fallen hingegen unter die EU-Verordnung EG 726/2004 [6]. Da es sich bei der Rechtsform des Gemeinschaftskodex um eine EU-Richtlinie handelt, besitzt diese, im Gegensatz zu einer EU-Verordnung, nicht direkt in den einzelnen Mitgliedsstaaten Gültigkeit, sondern muss vorab in nationales Recht umgesetzt werden. In Deutschland wird hierfür das Arzneimittelgesetz AMG [7] genutzt. Allgemeine Vorgaben zum Inhalt und Struktur der Fachinformation finden sich hierbei unter § 11a AMG. Mit Änderung durch die 14. AMG Novelle von 2005 entspricht das Format der deutschen Fachinformation demjenigen der *SmPC* (vgl. [8] S. 7).

Da die oben genannten gesetzlichen Vorgaben zum Informationsgehalt jeweils allgemein gehalten sind, ist für die Erstellung einer im EWR gültigen Fachinformation die Leitlinie „*A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*“ [9], die sogenannte *SmPC Guideline*, zu berücksichtigen. Diese enthält detaillierte Vorgaben zum Inhalt der einzelnen Fachinformationsabschnitte und wurde von der Europäischen Kommission, neben weiteren fachinformationsrelevanten Leitlinien, in der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft innerhalb des Bandes 2C der Mitteilung an die Antragsteller veröffentlicht [10].

Zur Gestaltung einer einheitlichen Formulierung ist zudem die deutschsprachige Formatvorlage zur Fachinformation, das sogenannte *QRD Template* der Arbeitsgruppe *Quality Review of Documents (QRD)* der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), zur Einreichung an die zuständige Behörde zu verwenden [11]. Abhängig von der Zulassungsart des Arzneimittels ist hierfür entweder das *QRD Template* für das dezentralisierte Verfahren (DCP), beziehungsweise für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP), oder jenes für das zentralisierte Verfahren zu verwenden. Entsprechende Formatvorlagen können als *Word* Dokument über die Internetseiten der Koordinierungsgruppe für MRP und DCP Verfahren für Humanarzneimittel [12], beziehungsweise der EMA [11] abgerufen werden. Das *QRD Template* sowie die *SmPC Guideline* als Leitlinie sind zwar nicht rechtsverbindlich, jedoch dürfen Abweichungen nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen [13].

1.3 Rechtliche Grundlagen und Leitlinien zur Fachinformation in der Schweiz

In der Schweiz werden sämtliche Zulassungsverfahren für Arzneimittel eigenständig geregelt, da diese nicht Mitglied des EWR ist. Bundesweite Rechtsvorgaben zur Arzneimittelzulassung mit Relevanz für die Fachinformation wurden in der Schweiz erst mit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes HMG [14] und der

Arzneimittelzulassungsverordnung AMZV [15] zum Januar 2002 eingeführt. Auch die Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic nahm zu diesem Zeitpunkt ihren Betrieb auf. Bis dahin war die Verantwortung für die Arzneimittelregistrierung dezentral, in Verantwortung der einzelnen Kantone, gelagert. Zwar gab es bis zur Ablösung durch die Swissmedic mit der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel eine übergeordnete Kontrollstelle, jedoch besaß diese keine bundesweite Rechtsverbindlichkeit. Vielmehr handelte es sich bei deren Entscheiden lediglich um Empfehlungen an die Kantone ([16] S. 7).

Im HMG [14] wird zur Fachinformation mit Art. 11 Abs. 2 Satz a Ziffer 4 lediglich die allgemeine Vorgabe gemacht, dass „mit dem Gesuch um Zulassung von Arzneimitteln mit Indikationsangabe...die Arzneimittelinformation, sowie...einzureichen sind“. Spezifische Rechtsvorgaben zur Fachinformation sind in der AMZV [15] aufgeführt. Im Anhang 4 werden dort beispielsweise allgemeine Anforderungen an den Inhalt und die Struktur der Schweizer Fachinformation vorgegeben.

Darüber hinaus hat auch die Swissmedic mit der „Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel H MV4“ [17] ein ähnlich der *SmPC Guideline* [9] aufgebautes Hilfsdokument herausgegeben, in welchem detaillierte Vorgaben zum Inhalt der einzelnen Fachinformationsabschnitte, den sogenannten Rubriken, gemacht werden. Zudem hat die Swissmedic eine (Word-)Formatvorlage zur Gestaltung der Arzneimittelfachinformation veröffentlicht, welche zur Einreichung des Manuskripts an die Behörde zu verwenden ist ([18], Unterpunkt A.2.5.3.2). Diese kann über die Internetseite der Swissmedic [19] abgerufen werden.

An dieser Stelle soll hervorgehoben werden, dass mit Inkrafttreten der revidierten Fassungen der AMZV und des HMG zum Januar 2019, umfangreiche Änderungen in der Schweizer Arzneimittelgesetzgebung eingeführt wurden. Im Hinblick auf die Fachinformation sind dies ein obligater Standardtext zur Meldung von Nebenwirkungen am Ende der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ ([17] S. 14), sowie die Kennzeichnung von Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung mit einem Schwarzen Dreieck zu Beginn der Fachinformation gemäß Art. 14a und Anhang 4 AMZV [15]. Zudem ist seit Januar 2019 die sogenannte Volldeklaration aller Wirk- und Hilfsstoffe des betreffenden Fertigarzneimittels gemäß Art. 67 Abs. 1 HMG [14] in der Fachinformation verpflichtend. Bis zu diesem Zeitpunkt waren lediglich antimikrobiell wirksame Hilfsstoffe, Antioxidantien, Aromatica, Süßstoffe und Geschmacksverstärker sowie Hilfsstoffe von besonderem Interesse gemäß Anhang 3 Ziff. 2 AMZV (veraltete Fassung vom 01.01.2013) anzugeben.

Im Zuge dieser revidierten Rechtsvorgaben wurden auch die Hilfsdokumente zur Gestaltung der Fachinformation, die Wegleitung H MV4 sowie die Formatvorlage

entsprechend angepasst. Ziel dieser Anpassungen war eine Erhöhung der Transparenz für Fachpersonen [20] sowie eine Harmonisierung mit den EU-Vorgaben ([21] S. 4).

1.4 Relevanz des Themas

Global agierende Pharmaunternehmen besitzen häufig Zulassungen für dasselbe Arzneimittel in mehreren Ländern. In Europa können durch Harmonisierung der Zulassungsvorgaben innerhalb der EWR-Mitgliedsstaaten die erforderlichen Unterlagen mit minimalem Änderungsaufwand bei den zuständigen nationalen Zulassungsbehörden (MRP und DCP Verfahren) eingereicht werden. Im Falle einer angestrebten zentralen Zulassung ist ein einziges Zulassungsdossier für eine Zulassung in allen EWR-Ländern ausreichend.

Im Hinblick auf die einzureichenden Manuskripte für die Fachinformation sind dabei von den zuständigen lokalen Regulatory Affairs (RA) Managern lediglich Übersetzungen in die jeweiligen Landessprachen anzufertigen. Eine *De-novo*-Erstellung des Dokumentes für jedes einzelne Land ist nicht notwendig, da durch den Gemeinschaftskodex RL 2001/83/EG, sowie durch die *SmPC Guideline* und das *QRD Template* gemeinsam geltende Vorgaben zur Struktur und zum Inhalt vorhanden sind. Hiervon ausgenommen sind wenige nationale Besonderheiten, welche bedingt durch die Rechtsart der zugrundeliegenden Richtlinie 2001/83/EG den einzelnen Ländern einen gewissen Spielraum bei deren Umsetzung lässt.

Hingegen sind zur Beantragung oder Erhalt einer Arzneimittelzulassung in der Schweiz als Nicht-EWR Mitglied die dort geltenden nationalen Gesetze und Empfehlungen zum Modul 1 des Zulassungsdossiers zu berücksichtigen. Bezüglich der Fachinformation hat das Pharmaunternehmen neben einer Fachinformationsversion für Deutschland (und eventuell Österreich) ein weiteres Dokument in deutscher Sprache zu erstellen. Dieses hat jedoch nicht den EWR-Vorgaben, sondern denjenigen für die Schweiz zu entsprechen.

Sofern ein global agierendes Pharmaunternehmen keine lokale Niederlassung in der Schweiz unterhält, können die Textentwürfe zur Schweizer Fachinformation durch einen im deutschen *Affiliate* oder *Headquarter* tätigen RA Manager erstellt und durch eine externe, in der Schweiz ortsansässige, Zulassungsinhaberin bei der Swissmedic eingereicht werden. Der hierfür zuständige RA Manager betreut somit zwei Fachinformationsdokumente in deutscher Sprache. Um im behördlichen Verfahren für das Pharmaunternehmen wertvolle Zeit bei der Textbegutachtung zu sparen, ist es Voraussetzung, dass dem textverantwortlichen RA Manager die Schweizer und EWR-Vorgaben sowie deren Unterschiede genau bekannt sind.

1.5 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden die Vorgaben zur Gestaltung der Arzneimittel-Fachinformation für Deutschland und für die Schweiz analysiert und verglichen. Hierfür werden sowohl Rechtsvorgaben als auch Leitlinien der zuständigen Arzneimittelbehörden miteinbezogen. Ziel ist es, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Fachinformationsvorgaben herauszuarbeiten. In der abschließenden Diskussion werden relevante Unterschiede beurteilt sowie mögliche Implikationen für den zuständigen RA Manager auf Unternehmensseite und für den behandelnden Arzt als Anwender des Dokuments diskutiert.

Um den inhaltlichen Umfang einer Masterarbeit zu wahren, werden im folgenden Vergleich der Vorgaben zur Gestaltung der Fachinformationen nur diejenigen im Hinblick auf chemisch synthetische Wirkstoffe miteinbezogen. Auf spezielle textrelevante Vorgaben für besondere Arzneimittelgruppen, wie beispielsweise für Arzneimittel mit biologischen oder pflanzlichen Wirkstoffen, für Arzneimittel für neuartige Therapien, Vakzine, Blutprodukte, sowie für anthroposophische, homöopathische oder asiatische Arzneimittel wird dabei nicht eingegangen.

1.6 Vorgehensweise

Zunächst werden die formalen Vorgaben zur Gestaltung der Fachinformation gegenübergestellt. Hierbei liegt der Fokus auf dem bei der jeweiligen Zulassungsbehörde einzureichenden Manuskript. Die formalen Anforderungen an das für die Fachkreise zu veröffentlichende Dokument nach Genehmigung werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Darauf aufbauend werden die inhaltlichen Vorgaben pro Fachinformationsabschnitt analysiert und verglichen. Da die abschnittsweise Aufteilung der deutschen und Schweizer Fachinformation nicht identisch ist, wird die Gliederung der deutschen Fachinformation als Referenz herangezogen und mit den thematisch entsprechenden Rubriken der Schweizer Fachinformation verglichen. Zur schnelleren Übersicht werden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede für jeden Abschnitt der Fachinformation in einer Tabelle zu Beginn eines jeden Unterkapitels im Ergebnisteil dieser Arbeit zusammengefasst und im darauffolgenden Fließtext erläutert.

Hinweise zu den verwendeten Rechtsvorgaben und Formatvorlagen

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Fassungen von Gesetzestexten und Versionen der behördlichen Leitlinien sind im Quellenverzeichnis angegeben.

Als Quelle auf das in dieser Arbeit referenzierte *QRD Template* wurde die aktuelle deutschsprachige Version 10.1 vom Juni 2019 „Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das zentrale Zulassungsverfahren“ genutzt.

2 Analyse und Vergleich der Vorgaben zur Gestaltung der deutschen und Schweizer Fachinformation

2.1 Formale Vorgaben

Die formalen Vorgaben zur Gestaltung der deutschen und Schweizer Fachinformation sind ähnlich gehalten. Unterschiede bestehen teilweise hinsichtlich des Layouts, der Gliederung des Dokumentes sowie zur abzufassenden Sprache. Die im Folgenden aufgeführten Vorgaben beziehen sich auf das Manuskript, welches bei der jeweiligen Behörde einzureichen ist. Zur schnelleren Übersicht sind die formalen Vorgaben zudem in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung der formalen Vorgaben zur Erstellung der deutschen und Schweizer Fachinformation.

	Deutsche Fachinformation	Schweizer Fachinformation
Dokumentenvorlage	<i>ORD Template</i>	Formatvorlage zur Fachinformation
Schriftart	Times New Roman	Arial
Schriftgröße		11
Zeilenabstand		1.5
Überschrift	Fachinformation	Handelsname des Arzneimittels
Gliederung	<ul style="list-style-type: none"> • 10 nummerierte Themenabschnitte • Teilweise untergliedert in spezifische, nummerierte Unterabschnitte 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 nichtnummerierte Rubriken • Teilweise verpflichtende Untertitel
Sprache	Keine Angabe (Deutsch als einzige Amtssprache)	Textentwurf zur Einreichung in einer der drei Amtssprachen ausreichend; nach Genehmigung Übersetzung in weitere Amtssprachen

Typografische Empfehlungen zur deutschen und Schweizer Fachinformation werden hauptsächlich durch die beiden Dokumentenvorlagen, dem *ORD Template* [11] sowie der Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation gemacht. Darüber hinaus sind auch in den jeweiligen nationalen Gesetzen Vorgaben zur Typografie zu finden. Hiernach sollen beide Fachinformationsdokumente mittels einer 11-Punkt Schriftgröße und einem 1,5-fachen Zeilenabstand (Anh. 4(1) Abs. 1 AMZV [15]) abgefasst werden. Als zu verwendende Schriftart gibt die Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation die serifenlose Schriftart Arial vor, wohingegen das *QRD Template* die Serifenschriftart Times New Roman empfiehlt. Somit wird die Vorgabe „in gut lesbarer Schrift“ gemäß § 11a AMG [7] erfüllt.

Hinsichtlich der Gliederung ist die deutsche Fachinformation gemäß § 11a AMG [7] in zehn vorgegebene Themenabschnitte mit definierter numerischer Reihenfolge unterteilt. Große Themenabschnitte sind dabei in spezifische Abschnitte untergliedert. Die genauen Abschnittsüberschriften werden durch die *SmPC Guideline* [9] und das *QRD*

Template [11] vorgegeben. Hingegen besteht die Schweizer Fachinformation nicht aus gruppierten Themenabschnitten. Die insgesamt 20 Rubriken sind im Dokument gleichwertig gestellt. Für einige werden verpflichtende Untertitel vorgegeben. Darüber hinaus werden auch hier sowohl Reihenfolge als auch Titel der Rubriken vorgegeben (Anh. 4 (3) AMZV [15]; [19]).

Ein weiterer Unterschied besteht in der Dokumentenüberschrift. Während die deutsche Fachinformation gleichnamig die Überschrift „Fachinformation“ tragen soll (§ 11a AMG [7]), ist die Schweizer Fachinformation mit dem Handelsnamen des Arzneimittels zu titulieren. Der Hinweis „Fachinformation für Humanarzneimittel“ soll in der Kopfzeile aufgeführt werden [19].

Abschließend besteht für die Schweizer Fachinformation die Vorgabe, dass Textentwürfe an die Swissmedic lediglich in einer der drei Amtssprachen einzureichen sind (Anh. 4 (1) Abs. 1 AMZV [15]). Erst nach Genehmigung werden die Übersetzungen in die beiden übrigen Amtssprachen in Verantwortung der Zulassungsinhaberin angefertigt, sodass pro Arzneimittel drei Fachinformationen in jeweils einer Amtssprache vorliegen ([4] S. 7).

2.2 Inhaltliche Vorgaben

Während die spezifischen inhaltlichen Vorgaben bei den jeweiligen Abschnitten abgehandelt werden, soll an dieser Stelle kurz auf allgemeine inhaltliche Vorgaben eingegangen werden. Hierfür macht hauptsächlich die *SmPC Guideline* Angaben. Demnach sollen die Inhalte in klarer und präziser Sprache formuliert werden ([9] S. 3), wobei, um die Integrität der einzelnen Abschnitte zu wahren, nur diejenigen Informationen in die einzelnen Abschnitte mit aufgenommen werden sollen, welche für die Überschrift relevant sind. Querverweise in andere Abschnitte sind erlaubt, wenn ein Aspekt in mehreren Abschnitten abgehandelt wird und ein Querverweis zusätzlich relevante Information bringt ([9] S. 2). Abschließend wird empfohlen, in jedem Abschnitt zuerst diejenige Information zu präsentieren, welche sich auf die allgemeine Patientenpopulation bezieht, gefolgt von Angaben zu spezifischen Patientenpopulationen ([9] S. 3). Im *QRD Template* [11] sind hierfür entsprechende Platzhalter vorgegeben.

Im Gegensatz dazu werden sowohl in der AMZV als auch im allgemeinen Teil der Wegleitung H MV4 [17] keine entsprechenden Vorgaben zur allgemeinen Vorgehensweise gemacht. Es wird lediglich in Anh. 4 (1) Abs. 6 AMZV [15] angemerkt, dass erläuternde Angaben zu den einzelnen Rubriken nur dann zulässig sind, sofern diese mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und den anderen Angaben nicht widersprechen. Darüber hinaus

sind auch in der Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation [19] optionale Untertitel für Angaben zu spezifischen Patientenpopulationen vorgegeben.

2.2.1. 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tabelle 2: Vergleich 1. Abschnitt der deutschen mit der 1. Rubrik der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „1. Bezeichnung des Arzneimittels“	Schweizer Fachinformation „Handelsname“
<ul style="list-style-type: none"> • Handelsname • Stärke • Darreichungsform 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. vorab Standardtext und Schwarzes Dreieck falls Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt 	

Im ersten Abschnitt „Bezeichnung des Arzneimittels“ der deutschen Fachinformation ist einmalig der Handelsname des Arzneimittels aufzuführen. Zur weiteren Referenzierung sind entweder der internationale Freiname [22] oder entsprechende Pronomen zu verwenden. Weiterhin sind an dieser Stelle die Stärke und Darreichungsform des Arzneimittels anzugeben, welche darüber hinaus resp. in den Abschnitten „2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung“ und „3. Darreichungsform“ erneut aufgeführt werden. Hierfür empfiehlt die *SmPC Guideline* die Arzneimittelstärke, einheitlich zu den Angaben im 2. Abschnitt, als Wirkstoffanteil pro Dosierungseinheit, sowie die Darreichungsform gemäß den Standardbezeichnungen des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) [23] anzugeben ([9] S. 3).

Im Gegensatz dazu wird in der ersten Rubrik der Schweizer Fachinformation lediglich der Handelsname des Arzneimittels als Rubriktitel aufgeführt (Anh. 4 (3) AMZV; [19]). Angaben zur Stärke und Darreichungsform werden dagegen nur einmalig unter der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ genannt.

Unterliegt das Arzneimittel in der EU der zusätzlichen Überwachung gemäß Art. 23 VO (EG) 726/2004 [6], sowie in der Schweiz gemäß Art. 14a Abs. 1 AMZV, so ist vor dem 1. Abschnitt/Rubrik der Hinweis „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung“ aufzuführen, gefolgt von einem schwarzen Dreieck und einem entsprechenden Standardtext ([24] [17] S. 7). Entsprechende Vorlagen finden sich zudem im deutschsprachigen *QRD Template* [11] sowie in der Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation [19].

2.2.2. 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tabelle 3: Vergleich 2. Abschnitt der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Zusammensetzung“ der Schweizer Fachinformation. Detaillierter Vergleich zur Hilfsstoffdeklaration, siehe Tabelle 17.

Deutsche Fachinformation „2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung“	Schweizer Fachinformation „Zusammensetzung“
<ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff(e): qualitativ, quantitativ • Sonstige Bestandteile, deren Kenntnis für zweckmäßige Verabreichung erforderlich ist: qualitativ, quantitativ • <i>Siehe 2.2.15</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff(e): qualitativ • Hilfsstoffe von besonderem Interesse: qualitativ, quantitativ • Übrige Hilfsstoffe: qualitativ
Priorität Nomenklatur Wirkstoff(e):	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Internationaler Freiname 2. Bezeichnung nach Ph. Eur. (Ph. Helv.) 3. Geläufige Bezeichnung 	

Im Abschnitt „2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung“ sowie in der Rubrik „Zusammensetzung“ sind die Bestandteile des Fertigarzneimittels aufzulisten. Während die Wirkstoffe im 2. Abschnitt der deutschen Fachinformation sowohl qualitativ als auch quantitativ anzugeben sind, werden diese in der Rubrik „Zusammensetzung“ lediglich qualitativ genannt. Dagegen werden quantitative Wirkstoffangaben in der Schweizer Fachinformation unter der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ aufgeführt.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass im 2. Abschnitt der deutschen Fachinformation lediglich diejenigen Hilfsstoffe (sonstigen Bestandteile), deren Kenntnis für eine zweckmäßige Verabreichung erforderlich ist, qualitativ und quantitativ anzugeben sind (AMG § 11a Abs. 1 [7], [9]). Alle übrigen sonstigen Bestandteile werden nicht an dieser Stelle, sondern im Abschnitt 6.1 qualitativ gelistet und der Leser entsprechend dorthin verwiesen. Im Gegensatz dazu wird in der Rubrik „Zusammensetzung“ eine Volldeklaration aller Hilfsstoffe angegeben. Hierbei werden alle Hilfsstoffe qualitativ aufgelistet, wobei diejenigen von besonderem Interesse gemäß Anh. 3a AMZV [25] zusätzlich in Klammern quantitativ deklariert werden. Definition und Vorgaben zur Deklaration der sonstigen Bestandteile für die deutsche Fachinformation werden in der Besonderheitenliste des BfArMs [26] zur Verfügung gestellt. Dieses Dokument stellt die nationale Umsetzung der *EU Excipients guideline* [27] dar und muss daher zwingend neben dieser mitberücksichtigt werden.

Formal ist die Rubrik „Zusammensetzung“ in zwei obligate Unterabschnitte gegliedert, welche entsprechend „Wirkstoff(e)“ und „Hilfsstoffe“ titulierte werden. Der 2. Abschnitt der deutschen Fachinformation wird hingegen nicht untergliedert, sondern die Wirk- und Hilfsstoffangaben sind als fortlaufender Text absatzweise aufzuführen.

Zur qualitativen Deklaration der Wirkstoffe soll sowohl im 2. Abschnitt als auch in der Rubrik „Zusammensetzung“ prioritär der internationale Freiname [22] oder die Bezeichnung gemäß des europäischen (Ph. Eur.) oder Schweizer Arzneibuchs (Ph. Helv.) aufgeführt werden. Stehen diese Bezeichnungen für einen Wirkstoff nicht zur Verfügung, so kann entsprechend den jeweiligen nationalen Vorgaben auf andere wissenschaftliche oder allgemein gebräuchliche Bezeichnungen zurückgegriffen werden ([17] S. 8; [19] S. 2; [9] S. 4). Für chemisch-synthetische Wirkstoffe ist zusätzlich die Salz- oder Hydratform anzugeben.

Zusätzlich ist im 2. Abschnitt die Wirkstoffmenge quantitativ als Masse des wirksamen Bestandteils im Molekül anzugeben – je nach Verabreichungsform, pro Dosierungs-, Volumen- oder Gewichtseinheit. Für spezielle Darreichungsformen, wie beispielsweise Parenteralia oder Transdermale Pflaster, macht die *SmPC Guideline* zudem spezielle Vorgaben zur Angabe der Wirkstoffmenge ([9] S. 5), auf welche an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

In der Schweizer Fachinformation hingegen wird die Wirkstoffmenge unter Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ aufgeführt. Daher werden die Vorgaben hierfür im folgenden Abschnitt 2.2.3 dieser Arbeit erläutert. Weiterhin soll für einen detaillierten Vergleich zur Hilfsstoffdeklaration in den Abschnitt 2.2.15 dieser Arbeit verwiesen werden, da dort die entsprechenden Vorgaben für die deutsche Fachinformation erläutert werden.

2.2.3. 3. Darreichungsform

Tabelle 4: Vergleich 3. Abschnitt der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „3. Darreichungsform“	Schweizer Fachinformation „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“
• Darreichungsform als EDQM Standardbezeichnung	
• Verpflichtend: Beschreibung Aussehen Arzneimittel ⇒ Größenangabe fester oraler Formen	• Optional: Beschreibung Aussehen Arzneimittel
Tablette mit Bruch-/Zierkerbe:	
• Zweck angeben: Teilbarkeit zur Dosierung, erleichterte Einnahme oder Zierrille	• Bruchkerbe: Nur Hinweis falls Teilbarkeit zur Dosierung notwendig
• <i>Siehe 2.2.2</i>	• Angabe Wirkstoffmenge

Im Abschnitt „3. Darreichungsform“ sowie in der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ ist die Darreichungsform als EDQM Standardbezeichnung [23] anzugeben. Hierbei müssen die Angaben einheitlich zu denjenigen im 1. Abschnitt der deutschen Fachinformation (siehe 2.2.1), beziehungsweise zur

Qualitätsdokumentation des Zulassungsdossiers für die Schweizer Fachinformation sein. Ist darüber hinaus auch für das Behältnis eine Standardbezeichnung verfügbar, soll diese zusätzlich in Klammern in der deutschen Fachinformation aufgeführt werden ([9] S. 6; [17] S. 10).

Weiterhin ist im 3. Abschnitt eine Beschreibung des Aussehens des Arzneimittels, falls zutreffend vor dessen Rekonstitution, anzugeben. Optische Angaben zum rekonstituierten Produkt sind dagegen in den Abschnitten 4.2 und 6.6 zu ergänzen. Zusätzlich ist bei festen oralen Formulierungen eine entsprechende Größenangabe anzugeben ([9] S. 6). Dagegen sind in der Schweizer Fachinformation keine Angaben zum Aussehen des Arzneimittels erforderlich, können aber „fakultativ“ unter dieser Rubrik aufgeführt werden ([17] S. 10).

Ein weiterer Unterschied besteht in den Angaben zu Tablettenkerben. In der deutschen Fachinformation sind stets erläuternde Angaben zum Zweck einer Tablettenkerbe aufzuführen, gemäß einem der vorgegebenen Standardsätze des *QRD Templates* ([11] S. 2). Im Gegensatz dazu soll in der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ nur dann ein Hinweis erfolgen, falls die Teilbarkeit der Tablette zur Dosierung notwendig ist. Ist die Bruchrille dagegen lediglich zur Teilung für eine erleichterte Einnahme oder als Zierrille vorgesehen, muss ein entsprechender Hinweis nicht unter dieser, sondern in der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ (siehe Abschnitt 2.2.2 dieser Arbeit) erfolgen ([17] S. 10/11).

Abschließend ist in der Schweizer Fachinformation unter dieser Rubrik die Wirkstoffmenge pro Einheit anzugeben, wobei die Angabe mit derjenigen in der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ übereinstimmen muss ([17] S. 10). Im Gegensatz zu den Vorgaben der *SmPC Guideline* zur Mengenangabe von Parenteralia, sind die entsprechenden Schweizer Vorgaben für Injektabilia allgemeiner gehalten. Während in Erstgenannter spezifische Vorgaben zur quantitativen Wirkstoffdeklaration für Einzel-, Mehrdosenbehältnisse sowie für Pulver zur Rekonstitution zur parenteralen Anwendung gemacht werden ([9] S. 5), sind unter dieser Rubrik, unabhängig vom Applikationsweg, lediglich die Totalmenge und Totalvolumen des Behältnisses, die Konzentration der aktiven Substanz sowie der Applikationsweg anzugeben ([17] S. 10).

2.2.4. 4. Klinische Angaben

Der vierte Abschnitt „Klinische Angaben“ der deutschen Fachinformation ist in insgesamt neun Unterabschnitte aufgeteilt, durchnummeriert mit 4.1 bis 4.9. Hingegen werden in der Schweizer Fachinformation die entsprechenden Themengebiete nicht innerhalb eines

Themenblocks untergliedert, sondern als jeweils eigenständige Rubriken fortlaufend präsentiert.

2.2.1. 4.1 Anwendungsgebiete

Tabelle 5: Vergleich Unterabschnitt 4.1 der deutschen mit der entsprechenden thematischen Rubrik „Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.1 Anwendungsgebiete“	Schweizer Fachinformation „Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten“
<ul style="list-style-type: none"> • Klar, prägnant formuliert 	
<ul style="list-style-type: none"> • Angabe Zielkrankheit, Unterscheidung zwischen Behandlung, Prävention oder diagnostischer Indikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Belegt durch Ergebnisse klinischer Studien
Patientenpopulation:	
<ul style="list-style-type: none"> • Definition indizierter Altersgruppen inkl. Altersgrenzen • Geno-/phänotypbasierte Anwendungsbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Definition untere Altersgrenze Pädiatrie
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel in Kombination mit anderem Arzneimittel indiziert: Synthetischen Kombinationspartner als Wirkstoff angeben
<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. relevante Verhaltensmaßnahmen während der Anwendung, sofern nicht an anderer Stelle abgebildet 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Im Abschnitt 4.1 sowie in der entsprechenden Rubrik „Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten“ sind die Anwendungsgebiete des Arzneimittels aufzuführen. Während hierfür in der Schweizer Fachinformation gemäß [17] S. 11 die Indikation lediglich prägnant zu formulieren ist, werden dagegen von der *SmPC Guideline* detailliertere Vorgaben zum Indikationswortlaut gemacht. Hiernach soll die Zielkrankheit definiert, sowie zwischen einer therapeutischen, diagnostischen oder präventiven Anwendung unterschieden werden. Für Letztere ist dabei das Behandlungsziel nur allgemein zu formulieren. Sollten darüber hinaus nachträgliche Studienergebnisse zu einer bereits genehmigten Indikation zusätzliche Informationen liefern, so sind diese nicht an dieser Stelle, sondern im Abschnitt 5.1 aufzuführen ([9] S. 7).

Weiterhin finden sich in beiden Leitlinien Vorgaben zur Definition der Patientenpopulation. Während gemäß der Wegleitung HMV4 nur die untere Altersgrenze der jeweiligen pädiatrischen Altersklassen klar zu definieren ist ([17] S. 11), empfiehlt die *SmPC Guideline* sowohl die untere als auch die obere Altersgrenze aller indizierten Patientenpopulationen aufzuführen. Das *QRD-Template* bietet hierfür einen entsprechenden Standardwortlaut an ([11] S. 2). Weiterhin sollen im Unterabschnitt 4.1 geno-/ oder phänotypbasierte Anwendungsbedingungen aufgeführt werden ([9] S. 7).

Die Wegleitung HMV4 empfiehlt zudem für Arzneimittel, welche in Kombination mit einem anderen Arzneimittel indiziert sind, dass der Kombinationspartner stets als Wirkstoff und

nicht als Handelsname anzugeben ist ([17] S. 11). Hingegen werden in der *SmPC Guideline* an dieser Stelle keine Anmerkungen zum Indikationswortlaut für nicht fixe Arzneimittelkombinationen gemacht.

Abschließend sind im Abschnitt 4.1 gegebenenfalls relevante Verhaltensmaßnahmen während der Arzneimittelanwendung aufzuführen, sofern diese nicht an anderer geeigneterer Stelle der Fachinformation angegeben werden können ([9] S. 7). Eine entsprechende Option für die Rubrik „Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten“ wird dagegen von der Wegleitung HMV4 nicht gemacht.

2.2.2. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tabelle 6: Vergleich Abschnitt 4.2 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Dosierung/Anwendung“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“	Schweizer Fachinformation „Dosierung/Anwendung“
<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> [An erster Stelle:] Besondere Hinweise zur Anwendung
Dosierung:	
<ul style="list-style-type: none"> Dosierungsangaben für jede Applikationsart und Indikation Maximal empfohlene Dosis pro Intervall Dosierungsintervalle Einnahmedauer Dosistitration Verspätete oder versäumte Dosen Notwendigkeit und Vorgehen zur langsamen Dosisreduktion beim Absetzen 	
Querverweise in andere Abschnitte/Rubriken bei:	
<ul style="list-style-type: none"> Dosisanpassung wegen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln (Abs. 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2) gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten Lebensmitteln (Abs. 4.5) präventiven Maßnahmen zur Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen (Abs. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> -
Dosisrelevante Information spezifischer Patientengruppen, separate Unterabschnitte:	
<ul style="list-style-type: none"> Auflistung nach Wichtigkeit Empfehlung Dosisanpassungen anhand klinischer Symptome (z.B. Laborwerte) zu überwachen, inkl. Querverweis(e) 	<ul style="list-style-type: none"> Auflistung: Reihenfolge vorgegeben -
Kinder und Jugendliche:	
<ul style="list-style-type: none"> Obligater Unterabschnitt Dosierungsempfehlungen pro Dosisintervall für jede Alterskategorie mit Definition unterer Altersgrenze Standardsätze verwenden, falls keine pädiatrische Indikation 	
<ul style="list-style-type: none"> Ggf. Hinweis, dass andere Darreichungsformen/Stärken bei Kindern und Jugendlichen besser geeignet sind 	<ul style="list-style-type: none"> -
<ul style="list-style-type: none"> „Art der Anwendung“: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung/Anwendung (Verweis Abs. 6.6) ⇒ Art der Verabreichung, Anleitung für korrekte Anwendung 	<ul style="list-style-type: none"> „Anwendung“: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Art der Verabreichung, Anleitung für korrekte Anwendung ⇒ Angaben zum Applikationszeitpunkt (z.B. nüchtern, vor/während Mahlzeit) ⇒ Hinweise zur Bruch- oder Zierrille

Deutsche Fachinformation „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“	Schweizer Fachinformation „Dosierung/Anwendung“
⇒ Besondere Anwendungsempfehlungen hinsichtlich Darreichungsform	

Der Abschnitt 4.2 ist in die beiden Hauptunterabschnitte „Dosierung“ und „Art der Anwendung“ gegliedert. Diese werden durch eine unterstrichene Formatierung der Unterüberschriften hervorgehoben ([11] S. 2 ff). Innerhalb des Hauptunterabschnitts „Dosierung“ werden die Dosierungsangaben für spezielle Patientenpopulationen als separate Unterabschnitte präsentiert. Auch die thematisch entsprechende Rubrik „Dosierung/Anwendung“ ist in mehrere Unterabschnitte unterteilt, wobei diese, im Gegensatz zum Abschnitt 4.2, alle optisch gleichgestellt werden ([19] S. 5 ff). Insbesondere bietet die Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation separate Unterüberschriften zur Gliederung der Dosierungsbeschreibung an, wohingegen diese im Abschnitt 4.2 als Fließtext aufzuführen sind.

Thematisch beginnt der Abschnitt 4.2 mit den Angaben zur Dosierung des Arzneimittels. Die dabei abzudeckenden inhaltlichen Aspekte der beiden Leitlinien gleichen sich dabei in einigen Punkten. Diese sind entsprechend in Tabelle 6 dargestellt. Demgegenüber weichen die Vorgaben zur kausalen Beschreibung der Dosisanpassung auseinander.

Zum einen betrifft dies die für die deutsche Fachinformation obligaten Querverweise in andere Abschnitte, welche bei der Auflistung von Dosisanpassungen aufgrund von Arzneimittel- und Lebensmittelwechselwirkungen, sowie bei präventiven Maßnahmen zur Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen erfolgen müssen (siehe Tabelle 6; [9] S. 8). Hingegen sollen in der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ lediglich die entsprechend erforderlichen Dosisanpassungen angegeben werden. Querverweise in andere Rubriken werden von der Wegleitung H MV4 hierbei nicht empfohlen ([17] S. 11). Sofern zutreffend ist zudem das Fachpublikum im Abschnitt 4.2 darauf hinzuweisen, Dosisanpassungen anhand klinischer Symptome (z.B. Laborwerten) zu überwachen, gefolgt von Querverweisen zu weiterführenden Informationen ([9] S. 8). Auch diesbezüglich finden sich keine entsprechenden Vorgaben in der Wegleitung H MV4.

Zum anderen unterscheiden sich die Vorgaben zu den Dosierungsangaben für spezielle Patientengruppen. Während die *SmPC Guideline* eine Auflistung der jeweiligen Patientengruppen priorisiert nach Wichtigkeit vorgibt ([9] S. 8), sind gemäß den Schweizer Vorgaben zuerst diejenigen Patientengruppen mit Grunderkrankungen aufzuführen ([17] S. 11; [19] S. 6). In beiden Fachinformationen müssen, hervorgehoben in einem separaten Unterabschnitt, Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche gemacht werden, unabhängig davon ob das Arzneimittel für diese Patientengruppe indiziert ist. Entsprechende Standardsätze finden sich sowohl im *QRD-Template* ([11] S. 2 ff) sowie

im Anhang 2 der Wegleitung HmV4 ([17] S. 58). Auch hierbei sind die unterschiedlichen Vorgaben zur Beschreibung der pädiatrischen Altersgrenzen zu beachten, welche bereits im vorherigen Abschnitt 2.2.1 dieser Arbeit erläutert wurden. Darüber hinaus empfiehlt die *SmPC Guideline* einen Hinweis in die Fachinformation aufzunehmen, sofern andere Darreichungsformen oder Stärken des betreffenden Arzneimittels für Kinder besser geeignet sind ([9] S. 9). Entsprechende Vorgaben werden dagegen von der Wegleitung HmV4 nicht gemacht. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass unter dieser Rubrik explizit keine Hinweise zur Substitution mit anderen Arzneimitteln erlaubt sind ([17] S. 11).

Zu Beginn des zweiten Hauptunterabschnitts „Art der Anwendung“ im Abschnitt 4.2 sind die besonderen Hinweise zur Anwendung an das Fachpersonal aufzuführen, gefolgt von einem Querverweis zum Abschnitt 6.6 ([9] S. 9 ff). Im Gegensatz dazu müssen entsprechende Hinweise in der Schweizer Fachinformation bereits als einleitender Satz zu Beginn der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ genannt werden ([17] S. 11). Weiterhin weist die Wegleitung HmV4 explizit darauf hin, konkrete Angaben zum Applikationszeitpunkt (z.B. nüchtern, vor/während Mahlzeit) zu machen, wohingegen die *SmPC Guideline* diesen Aspekt nicht gesondert hervorhebt.

Am Ende des Abschnitts 4.2 sind, sofern zutreffend, besondere Empfehlungen zur Anwendung im Zusammenhang mit der Darreichungsform aufzuführen. Dies umfasst beispielsweise, dass überzogene Tabletten nicht zerbrochen werden dürfen zwecks Retardfunktion, sowie Angaben zur Injektions- und Infusionsgeschwindigkeit bei Parenteralia ([9] S. 10). In der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ sind an dieser Stelle, sofern zutreffend, Angaben zum Zweck von Tablettenkerben aufzuführen, welche nicht im Zusammenhang mit der Dosierung stehen, wie beispielsweise zur Teilung für eine erleichterte Einnahme oder als Zierrille ([17] S. 10 ff). Hingegen sind entsprechende Angaben in der deutschen Fachinformation unter Abschnitt „3. Darreichungsform“ aufzuführen (siehe Abschnitt 2.2.3 dieser Arbeit).

2.2.3. 4.3 Gegenanzeigen

Tabelle 7: Vergleich Abschnitt 4.3 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Kontraindikationen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.3 Gegenanzeigen“	Schweizer Fachinformation „Kontraindikationen“
<ul style="list-style-type: none"> • Umfassend beschreiben 	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Stichworte
<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- oder Hilfsstoff 	
Situations, in denen Arzneimittel nicht angewendet werden darf:	
<ul style="list-style-type: none"> • Grund-/Begleiterkrankungen • Demografische Faktoren • Genetische Veranlagungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Beispielsweise: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Leberinsuffizienz ⇒ Niereninsuffizienz

Deutsche Fachinformation „4.3 Gegenanzeigen“	Schweizer Fachinformation „Kontraindikationen“
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft/Stillzeit (Verweis Abs. 4.6) • Patientenpopulationen aufgrund Sicherheitsrisikos von Studien ausgeschlossen (Verweis Abs. 4.4) • Patientenpopulationen nicht in Studien untersucht, nur sofern Sicherheitsrisiko absehbar • Arzneimittel/-klassen, welche nicht gemeinsam oder aufeinanderfolgend eingenommen werden dürfen (Verweis Abs. 4.5) 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Schwangerschaft ⇒ Stillzeit

Im Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ sowie in der Rubrik „Kontraindikationen“ sind diejenigen Situationen aufzuführen, unter denen das Arzneimittel nicht angewendet werden darf. Hierfür gibt die *SmPC Guideline* vor, die entsprechenden Kontraindikationen umfassend zu beschreiben ([9] S. 10), während die Wegleitung H MV4 dagegen lediglich eine Auflistung in Stichpunkten empfiehlt ([17] S. 11).

Zu Beginn dieses Abschnitts ist in beiden Fachinformationen obligat der Hinweis einer Kontraindikation bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Wirk- oder Hilfsstoffe des Arzneimittels aufzuführen. Das *QRD Template* bietet hierfür einen entsprechenden Standardsatz an ([11] S. 3). Weitere Situationen, welche gemäß *SmPC Guideline* und der Wegleitung H MV4 eine Kontraindikation rechtfertigen, sind in Tabelle 7 aufgelistet. Hierbei ist zu unterscheiden, dass die Wegleitung H MV4 lediglich die allgemeine Vorgabe macht, „Situationen, in denen das Arzneimittel nicht verwendet werden darf“ in dieser Rubrik aufzuführen, gefolgt von den vier beispielhaften Situationen, welche in Tabelle 7 aufgeführt sind. Im Gegensatz dazu bietet die *SmPC Guideline* detaillierte Aspekte, welche im Abschnitt 4.3 als Gegenanzeigen aufzuführen sind [9] S. 10 (siehe Tabelle 7).

Insbesondere wird vorgegeben, wie mit Patientenpopulationen umzugehen ist, welche entweder aus Sicherheitsgründen von klinischen Studien ausgeschlossen (Auflistung als Kontraindikation mit Querverweis in Abschnitt 4.4) oder aus sonstigen Gründen nicht untersucht wurden (Kontraindikation nur sofern ein Sicherheitsrisiko absehbar ist, ansonsten Auflistung unter Abschnitt 4.4). Entsprechende Vorgaben für die Rubrik „Kontraindikationen“ werden dabei in der Wegleitung H MV4 nicht gemacht. Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten dieser Arbeit erwähnt, fordert die *SmPC Guideline*, im Gegensatz zu den Schweizer Vorgaben, auch an dieser Stelle die Bezugnahme auf weiterführende Informationen durch Querverweise in entsprechende Abschnitte der deutschen Fachinformation.

Abschließend empfiehlt die *SmPC Guideline* das Fehlen von wissenschaftlichen Daten prinzipiell nicht als Kontraindikation aufzuführen. Sollte das Arzneimittel jedoch aus

Sicherheitsgründen in bestimmten Patientengruppen, wie beispielsweise bei Kindern und Jugendlichen, nicht angewendet werden dürfen, muss dies als Kontraindikation erwähnt werden, versehen mit einem Querverweis zu weiterführenden Informationen. Im Gegensatz zu den Abschnitten 4.2 und 4.1 soll die kontraindizierte Anwendung bei Kindern und Jugendlichen hierbei nicht als separater Unterabschnitt aufgeführt werden ([9] S. 10).

2.2.4. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tabelle 8: Vergleich Abschnitt 4.4 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“	Schweizer Fachinformation „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“
<ul style="list-style-type: none"> • Risikobasierte Reihenfolge 	
<ul style="list-style-type: none"> • In besonderen Fällen: Wichtige sicherheitsrelevante Information in Fettschrift und Kasten 	
<ul style="list-style-type: none"> • Risikopopulationen inklusive Erkennungsmerkmale 	
<ul style="list-style-type: none"> • Von Studien ausgeschlossene Patientenpopulationen (sofern Ausschluss nicht aus Sicherheitsgründen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Von Studien ausgeschlossene Patientenpopulationen
<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UAWs, Gegenmaßnahmen 	
<ul style="list-style-type: none"> • Spezielle Risiken bei Erstanwendung oder Absetzen des Arzneimittels 	
<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise im Zusammenhang mit Hilfsstoffen, herstellungsbedingten Verunreinigungen 	
<ul style="list-style-type: none"> • Risikominimierende Maßnahmen gemäß RMP • Notwendigkeit für besondere klinische oder labortechnische Überwachung • Risiken im Zusammenhang mit inkorrektter Verabreichung • Verfälschung von Labortests • Ggf. separater Unterabschnitt: Spezielle Warnhinweise für Kinder und Jugendliche 	<ul style="list-style-type: none"> • -
Im Falle großer klinischer Relevanz, Angaben hinsichtlich:	
<ul style="list-style-type: none"> • Wechselwirkungen • Schwangerschaft und Stillzeit • Dem Bedienen von Maschinen 	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktionen
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis bei Arzneimittel mit engem therapeutischem Fenster
<ul style="list-style-type: none"> • § 11a Abs. 4d) AMG 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Im Abschnitt 4.4 sowie in der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ sollen dem Fachpersonal Informationen zur Verfügung gestellt werden, um auf spezielle risikobehaftete Situationen bei der Arzneimitteltherapie hinzuweisen sowie entsprechende Maßnahmen aufgeführt werden. Die deutschen und Schweizer Vorgaben an den Inhalt dieses Abschnitts gleichen sich dabei in vielen Punkten. Jedoch wird aus Tabelle 8 ersichtlich, dass einige Aspekte nur in einer der beiden Fachinformationen aufgeführt werden sollen.

Formal soll dieser Abschnitt in beiden Fachinformationen risikobasiert strukturiert werden, wobei besonders wichtige sicherheitsrelevante Informationen gesondert durch Fettschrift und einen Kasten hervorgehoben, beziehungsweise durch die Schweizer Behörde angeordnet werden können (Art. 14a Abs. 4 AMZV [15]).

Inhaltlich sind zum einen risikogefährdete Patientenpopulationen aufzuführen, sowie Maßnahmen um diese zu erkennen ([17] S. 12). Hierunter fallen gemäß der *SmPC Guideline* Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer produkt-/ oder klassenassoziierten UAW (versehen mit einem Querverweis in Abschnitt 4.8), ältere Patienten, Kinder, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie jene mit speziellen Geno-/ oder Phänotyp, der dazu führt, dass diese entweder nicht auf die Arzneimittelbehandlung ansprechen werden oder das Risiko für einen pharmakodynamischen Effekt oder einer UAW besteht. Sofern möglich, sind an dieser Stelle auch Hinweise auf frühe Anzeichen zu inkludieren, welche auf eine schwerwiegende UAW hindeuten können ([9] S. 11).

Zum anderen sind in diesem Abschnitt in beiden Fachinformationen spezielle Risiken zu Beginn oder am Ende der Behandlung zu nennen und das Fachpersonal ist auf schwerwiegende UAWs oder Situationen in denen diese auftreten können, inklusive Gegenmaßnahmen, hinzuweisen. Zudem sind Warnhinweise im Zusammenhang mit Hilfsstoffen oder herstellungsbedingten Verunreinigungen aufzuführen. Entsprechende Textvorgaben hierfür sind der Besonderheitenliste des BfArMs [26] und der *EU Excipients guideline* [27] (deutsche Fachinformation), sowie dem Anhang 3a AMZV [25] (Schweizer Fachinformation) zu entnehmen.

Weiterhin sind an dieser Stelle in beiden Fachinformationen Patientenpopulationen aufzuführen, welche nicht in klinischen Studien untersucht wurden. Während die Wegleitung HMV4 hierfür keine Einschränkungen macht, sollen im Abschnitt 4.4 nur diejenigen Patientenpopulationen genannt werden, welche nicht aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen wurden. Patienten, welche aus Sicherheitsgründen von klinischen Studien ausgeschlossen wurden sind in der deutschen Fachinformation im Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ aufzuführen. Zudem weist die *SmPC Guideline* darauf hin, dass im Abschnitt 4.4 eine Wiederholung der kontraindizierten Patientengruppen zu unterlassen ist. Im Gegensatz zu den oben genannten Gemeinsamkeiten sind folgende Punkte, gemäß den jeweiligen Vorgaben, nur in einer beiden Fachinformationen zu adressieren.

So sollen im Abschnitt 4.4 die risikominimierenden Maßnahmen, gemäß Risikomanagement Plan, beschrieben werden, sowie auf spezielle Risiken im Zusammenhang mit einer inkorrekten Verabreichung und gegebenenfalls auf die Notwendigkeit für besondere klinische oder labortechnische Überwachung hingewiesen

werden. Sollte hierfür eine Dosisanpassung erforderlich sein, muss ein Querverweis zum Abschnitt 4.2 erfolgen. Falls zutreffend soll, hervorgehoben durch eine separate Unterüberschrift, auf die Möglichkeit zur Verfälschung von Labortests hingewiesen werden. Weiterhin ist ein separater Unterabschnitt für Kinder und Jugendliche zu inkludieren, sofern das Arzneimittel für eine entsprechende Teilpopulation zugelassen ist und die dort genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen speziell für diese Patientenpopulation gelten, insbesondere im Hinblick auf die Langzeitsicherheit ([9] S. 11). Bei großer klinischer Relevanz sind im Abschnitt 4.4 Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Wechselwirkungen, der Schwangerschaft und Stillzeit sowie dem Bedienen von Maschinen aufzuführen, versehen mit einem entsprechenden Querverweis. Ansonsten sind diese in den entsprechenden Abschnitten 4.5, 4.6 und 4.7 zu beschreiben ([9] S. 12).

Hingegen sollen in der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ lediglich Angaben zu klinisch relevanten Interaktionen gemacht, sowie bei Arzneimitteln mit engem therapeutischem Fenster ein darauf hinweisender Standardsatz aufgeführt werden ([17] S. 12). Entsprechende Vorgaben werden von der *SmPC Guideline* an dieser Stelle nicht gemacht. Abschließend sind für die Erstellung des Abschnitts 4.4 die Vorgaben unter § 11a Abs. 4d) AMG [7] zu berücksichtigen. Hiernach sind beispielsweise auf die speziell zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen für Patienten und Anwender bei der Verabreichung immunologischer Arzneimittel, sowie auf Arzneimittel, die unter § 7 des Anti-Doping-Gesetzes [28] fallen, hinzuweisen.

2.2.5. 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tabelle 9: Vergleich Abschnitt 4.5 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Interaktionen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	Schweizer Fachinformation „Interaktionen“
<ul style="list-style-type: none"> • Simple Struktur, ggf. tabellarische Darstellung 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Deutsche Fachinformation „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“	Schweizer Fachinformation „Interaktionen“
<ul style="list-style-type: none"> • Vorgegebene Reihenfolge Wechselwirkungen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Mit Auswirkungen auf Anwendung des Arzneimittels 2. Mit Auswirkungen auf Anwendung anderer Arzneimittel • Hierarchische Untergliederung: <ol style="list-style-type: none"> 1. kontraindiziert (Verweis Abs. 4.3) 2. gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen (Verweis Abs. 4.4) 3. vorbeugende Maßnahmen, z.B. Dosisanpassungen (Verweis Abs. 4.2) • Klinisch relevante Wechselwirkungen aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ pharmakodynamischer Eigenschaften ⇒ <i>in vivo</i> pharmakokinetischer Studiendaten ⇒ <i>in vitro</i> Daten, sofern Auswirkungen auf Arzneimittelanwendung absehbar (Verweis Abs. 4.2, 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Unterteilung der Interaktionen: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ pharmakokinetisch ⇒ pharmakodynamisch ⇒ Einflussnahme Arzneimittel auf andere Substanzen ⇒ Einfluss anderer Substanzen auf Arzneimittel • Datenquelle angeben: <i>in vivo, ex vivo, in vitro</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis falls keine Interaktionsstudien durchgeführt wurden 	
<ul style="list-style-type: none"> • Angaben pro Interaktion: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Anwendungsempfehlung ⇒ Klinische Ausprägung ⇒ Mechanismus ⇒ Interaktionsdauer nach Absetzen, ggf. Auswaschperiode 	<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung Interaktion: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Erforderliche Maßnahmen ⇒ Auswirkungen, ⇒ Mechanismus ⇒ relevante Einzelsubstanzen ⇒ Ggf. Hinweis auf Gruppeneffekt
<ul style="list-style-type: none"> • Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Genussmitteln 	
<ul style="list-style-type: none"> • Wechselwirkungen besonderer Patientengruppen • Separater Abschnitt „Kinder und Jugendliche“ falls Indikation für mindestens eine Altersgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis bei Interaktionen mit nicht in der Schweiz zugelassenen Wirkstoffen

Im Abschnitt 4.5 sowie in der Rubrik „Interaktionen“ sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und weiteren Substanzen an das Fachpersonal aufzuführen, mit dem Ziel eine Toxizität oder subtherapeutische Wirkstoffspiegel zu vermeiden.

Während die Wegleitung HMV4 keine formalen Vorgaben macht, soll der Abschnitt 4.5 gemäß der *SmPC Guideline* möglichst simpel gehalten werden. Falls einer besseren Übersicht zuträglich, können die Wechselwirkungen tabellarisch dargestellt werden.

Inhaltlich sollen die Wechselwirkungen im Abschnitt 4.5 in einer vorgegebenen Reihenfolge aufgeführt werden. Dabei sollen zuerst diejenigen Wechselwirkungen mit Auswirkungen auf die Anwendung des betreffenden Arzneimittels, gefolgt von denjenigen mit klinisch relevanten Änderungen zur Anwendung anderer Arzneimittel aufgeführt werden. Die genannten Wechselwirkungen sind hierbei hierarchisch zu gliedern nach

„Kontraindikation“, „Anwendung nicht empfohlen“ sowie „übrige Fälle“. Hierunter fallen beispielsweise vorbeugende Maßnahmen um Wechselwirkungen zu minimieren oder zu vermeiden. Die entsprechenden Wechselwirkungen sind an dieser Stelle zu beschreiben, gefolgt von einem Querverweis in die entsprechend thematischen Abschnitte für weitere Informationen ([9] S. 12ff).

Demgegenüber wird von der Wegleitung HVM4 keine Reihenfolge der aufzuführenden Interaktionen vorgegeben, sondern lediglich eine mögliche Untergliederung vorgeschlagen. Diese kann anhand einer Änderung der Pharmakokinetik oder -dynamik, sowie anhand der Einflussnahme des Arzneimittels auf andere Substanzen, beziehungsweise anhand des Einflusses anderer Substanzen auf das Arzneimittel erfolgen ([17] S.12). In diesem Zusammenhang soll zudem auf die Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation verwiesen werden, welche separate Unterabschnitte zur Gliederung der Interaktionen anbietet ([19] S. 8ff).

Hinsichtlich der Art der aufzuführenden Arzneimittelinteraktionen grenzt die *SmPC Guideline* diese wie folgt ein: Klinisch relevante Wechselwirkungen aufgrund pharmakodynamischer Eigenschaften, basierend auf *in vivo* pharmakokinetischen Studiendaten sowie auf *in vitro* Daten (sofern Auswirkungen auf die Anwendung des Arzneimittels absehbar sind), gefolgt von einem entsprechenden Verweis in die Abschnitte 4.2 und 4.4. Darüber hinaus sind *in vivo* Ergebnisse, die keine Interaktion zeigen nur dann zu erwähnen, wenn diese von wichtiger Bedeutung für den verschreibenden Arzt sind. Dies betrifft beispielsweise antiretrovirale Arzneimittel, welche hauptsächlich über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden, das für fast 50 Prozent aller Arzneimittel zur Verstoffwechslung genutzt wird ([29] S. 5). Im Gegensatz zu dieser detaillierten Ausführung gibt die Wegleitung HVM4 lediglich vor, die zugrundeliegende Art der Datenquelle (*in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*) klar zu beschreiben.

Gemeinsam gelten für den Abschnitt 4.5 und die Rubrik „Interaktionen“ die folgenden Vorgaben. In beiden Fachinformationen muss ein entsprechender Hinweis erfolgen, falls keine Interaktionsstudien durchgeführt wurden. Weiterhin sind die gleichen Angaben zur Beschreibung einer klinisch relevanten Interaktion aufzuführen. Dies sind die Angabe des Interaktionsmechanismus (in der deutschen Fachinformation gefolgt von einem Verweis nach Abschnitt 5.2, da dort die *in vitro* Daten zusammengefasst sind), eine entsprechende Anwendungsempfehlung (entsprechende Querverweise in andere deutsche Fachinformationsabschnitte), sowie die Auswirkungen der Interaktion, wie beispielsweise die klinische Auswirkung auf den Plasmaspiegel oder andere Laborparameter. In diesem Zusammenhang weist die *SmPC Guideline* explizit darauf hin, Angaben zur Interaktionsdauer nach dadurch bedingtem Absetzen des Arzneimittels zu machen, sowie

auf die Notwendigkeit einer Auswaschperiode hinzuweisen bei aufeinanderfolgender Einnahme mit einem anderen Arzneimittel. Die Wegleitung HVM4 erwähnt an dieser Stelle gegebenenfalls einen Hinweis auf Gruppeneffekte aufzuführen. Darüber hinaus sind in beiden Fachinformationen weitere relevante Wechselwirkungen zu beschreiben, wie beispielsweise mit Nahrungs- und Genussmitteln ([9] S. 12ff; [17] S.12).

Ein Aspekt welchem sich ausschließlich die *SmPC Guideline* an dieser Stelle widmet, betrifft die Wechselwirkungen für besondere Patientengruppen. Diese sind gesondert zu erwähnen, sofern eine Wechselwirkung in bestimmten Patientengruppen stärker oder deren Auswirkung schwerwiegender ist, oder falls diese von einem bestimmten Genotyp oder Polymorphismus metabolisierender Enzyme abhängig sind ([9] S. 13). Sofern das Arzneimittel eine Indikation für mindestens eine pädiatrische Altersgruppe besitzt, sind Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in einem separaten Unterabschnitt aufzuführen. Hierin sollen spezielle Behandlungsempfehlungen aufgeführt werden, da die Auswirkungen einer pharmakologischen oder pharmakodynamischen Interaktion bei Kindern anders ausfallen können als bei Erwachsenen. Insbesondere sind dabei die jeweiligen altersentsprechenden Ernährungsumstände bei Wechselwirkungen mit Lebensmitteln zu berücksichtigen, wie beispielsweise ausschließliche Milchernährung bei Säuglingen. Zusätzlich müssen entsprechende Hinweise erfolgen, falls Interaktionsstudien nur an Erwachsenen durchgeführt wurden, die Auswirkung der Interaktion gleich ist wie bei Erwachsenen oder falls hierzu keine Ergebnisse vorliegen ([9] S. 13).

Abschließend gibt die Wegleitung HVM4 vor, dass bei der Beschreibung von Interaktionen mit Wirkstoffen die nicht in der Schweiz zugelassen sind, der Hinweis „in der Schweiz nicht zugelassen“ in Klammern zu erfolgen hat ([17] S.12).

2.2.6. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tabelle 10: Vergleich Abschnitt 4.6 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Schwangerschaft, Stillzeit“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Schweizer Fachinformation „Schwangerschaft, Stillzeit“
Frauen im gebärfähigen Alter:	
<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Anwendung • Therapiebegleitende Verhütungsmaßnahmen, auch für Partner 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Anwendung
Schwangerschaft:	
<ul style="list-style-type: none"> • Vorgegebene Informationsfolge: 1. Umfassende klinische Daten 2. Schlussfolgerungen präklinischer Daten 3. Maßnahmen bei unvorhergesehener Exposition 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgegebene Informationsfolge ⇒ Klinische Daten ⇒ Präklinische Daten ⇒ Maßnahmen bei unvorhergesehener Exposition

Deutsche Fachinformation „4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“	Schweizer Fachinformation „Schwangerschaft, Stillzeit“
<ul style="list-style-type: none"> Ggf. Verweise in Abs. 4.3, 4.4, 4.8 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Querverweise
Stillzeit:	
<ul style="list-style-type: none"> Klinische Daten Schlussfolgerungen aus präklinischen Daten, falls keine klinischen Daten verfügbar Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> Wirkstoff-, Metabolitkonzentration in Muttermilch Empfehlungen für Stillperiode
Fruchtbarkeit:	
<ul style="list-style-type: none"> Auswirkungen auf männliche und weibliche Fruchtbarkeit Anwendungsempfehlungen falls Schwangerschaft geplant, ggf. Verweis in Abs. 4.3 Hinweis falls keine Daten zur Fruchtbarkeit vorliegen 	<ul style="list-style-type: none"> -
<ul style="list-style-type: none"> Raster zur Risikobeurteilung und Textvorschläge vorgegeben 	

Im Abschnitt 4.6 sowie in der Rubrik „Schwangerschaft, Stillzeit“ sollen den Fachkreisen Informationen zur Risikoabschätzung einer Arzneimittelanwendung für Frauen im gebärfähigen Alter, sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit präsentiert werden. Aus ethischen Gründen mangelt es häufig an klinischen Studiendaten für diese Patientenpopulation. Daher sollen alle verfügbaren Erkenntnisse, einschließlich Daten der Arzneimittelüberwachung nach Zulassung, beispielsweise verfügbare Meldungen über Expositionen während der Schwangerschaft und Stillzeit, in diesen Abschnitt einfließen.

Hinsichtlich der Patientenpopulation „Frauen im gebärfähigen Alter“ sind die Empfehlungen zum Informationsgehalt seitens der Wegleitung H MV4 allgemein gehalten. Es sollen hiernach „entsprechende Empfehlungen für die Verwendung“ genannt werden ([17] S. 12). Im Gegensatz dazu gibt die *SmPC Guideline* detaillierte Vorgaben. Es sollen, falls zutreffend, Hinweise und Begründung zur Notwendigkeit eines Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie sowie zu therapiebegleitenden Verhütungsmaßnahmen, einschließlich des Partners der Patientin, aufgeführt werden. Sollte das Arzneimittel mit oralen Verhütungsmitteln interagieren, hat zudem ein Querverweis in den Abschnitt 4.5 hat zu erfolgen ([9] S. 14).

Die inhaltlichen Vorgaben zur Arzneimittelanwendung während der Schwangerschaft sind für den Abschnitt 4.6 und die Rubrik „Schwangerschaft, Stillzeit“ überwiegend ähnlich gehalten. Unterschiede bestehen zum einen in der Reihenfolge der Information sowie in der Datengranularität. So sollen im Abschnitt 4.6 klinische und präklinische Studienergebnisse in hierarchischer Reihenfolge aufgeführt werden, gefolgt von Anwendungsempfehlungen. Während die klinischen Daten dabei umfassende Informationen, wie beispielsweise UAWs und deren Häufigkeit beim Un-, oder Neugeborenen enthalten müssen, sollen aus präklinischen Daten lediglich die

Schlussfolgerungen der Reproduktionstoxizitätsstudien aufgeführt werden. Umfassende präklinische Daten sind unter dem Abschnitt 5.3 zu beschreiben und entsprechend dorthin zu verweisen. Die Anwendungsempfehlungen sind für die einzelnen Schwangerschaftsstadien zu spezifizieren. Entsprechende Daten sollen auch in der Rubrik „Schwangerschaft/Stillzeit“ aufgeführt werden. Im Gegensatz zur *SmPC Guideline* macht die Wegleitung HVM4 weder Vorgaben zur Informationsfolge noch zur Reduktion der präklinischen Daten auf deren Schlussfolgerungen. Stellt eine Schwangerschaft darüber hinaus eine Kontraindikation zur Arzneimitteltherapie dar, ist dies in der deutschen Fachinformation zusätzlich im Abschnitt 4.3 anzugeben. Entsprechende Vorgaben seitens der Wegleitung HVM4 werden hierfür nicht gemacht.

Abschließend werden für beide Fachinformationen ein tabellarisches Raster zur Risikobeurteilung und daraus abgeleitete Textvorschläge zur Kommunikation der Arzneimittelrisiken während der Schwangerschaft zur Verfügung gestellt. Für die deutsche Fachinformation können diese in den Anhängen zur *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling* [30] entnommen werden. Für die Schweizer Fachinformation wurden entsprechende Vorlagen im Anhang 3 der Wegleitung HVM4 sowie in der Formatvorlage zur Fachinformation ([19] S.9ff) veröffentlicht.

Die Angaben zur Stillzeit sollen im Abschnitt 4.6 die Schlussfolgerungen aus klinischen Kinetikstudien (Plasmakonzentrationen im Neugeborenen), sowie zum Transfer der Substanz in die Muttermilch beinhalten. Entsprechende Daten aus präklinischen Studien sollen in diesem Abschnitt nur dann genannt werden, falls keine klinischen Daten vorhanden sind. Sofern bekannt, sollen an dieser Stelle auch unerwünschte Wirkungen im Neugeborenen kommuniziert werden. Die aus diesen Daten abgeleiteten empfohlenen Maßnahmen, wie beispielsweise die Notwendigkeit zum Abstillen, sollen zudem begründet werden. Auch hierfür werden in den Anhängen zu [30] entsprechende Textvorschläge zur Verfügung gestellt. Im Gegensatz dazu fordert die Wegleitung HVM4 lediglich Angaben zur Wirkstoff- und Metabolitkonzentration in der Muttermilch sowie daraus abgeleitete Empfehlungen für die Stillzeit ([17] S. 13). Eine entsprechende Begründung für die Empfehlungen sowie Einschränkungen der zugrundeliegenden Datenquellen werden dabei nicht explizit gefordert.

Abschließend sollen im Abschnitt 4.6 Informationen hinsichtlich einer Beeinflussung der weiblichen und männlichen Fruchtbarkeit durch das Arzneimittel aufgeführt werden. Hierfür sollen klinische Daten oder relevante Schlussfolgerungen aus präklinischen Toxizitätsstudien genannt und daraus abgeleitete Anwendungsempfehlungen kommuniziert werden. Falls die Fruchtbarkeit durch das Arzneimittel beeinträchtigt ist,

muss zudem ein Querverweis in Abschnitt 4.3 erfolgen. Sind keine Fertilitätsdaten vorhanden, muss auch dies entsprechend angegeben werden. Im Gegensatz dazu sollen in der Schweizer Fachinformation entsprechende Informationen zur Beeinflussung der Fertilität nicht unter dieser Rubrik, sondern in den relevanten Rubriken „Kontraindikationen“, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, „Unerwünschte Wirkungen“ und „Eigenschaften/Wirkung“, sowie die zugrundeliegenden präklinischen Daten in der Rubrik „Präklinische Daten“ aufgeführt werden ([17] S. 13).

2.2.7. 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tabelle 11: Vergleich Abschnitt 4.7 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“	Schweizer Fachinformation „Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen“
Spezifizierung Einfluss auf Verkehrstüchtigkeit und Bedienen von Maschinen:	
<ul style="list-style-type: none"> • a: keinen • b: gering • c: mäßig • d: groß • nicht zutreffend • - 	<ul style="list-style-type: none"> • a: keinen • b: gering, mäßig • c: ausgeprägt • nicht zutreffend • Angabe, falls keine Studien durchgeführt wurden
<ul style="list-style-type: none"> • c und d: Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.7 aufführen, bei d zusätzlich in Abschnitt 4.4 • Weitere relevante Informationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Einfluss beschreiben, entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aufführen
Zugrunde liegende Daten:	
<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakodynamisches/ -kinetisches Profil • Berichtete UAWs • Studien in relevanten Patientengruppen 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Spezifizierung, „abhängig von Sachlage“
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlicher Hinweis auf relevante UAWs wie Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit
<ul style="list-style-type: none"> • Mustertexte vorgegeben 	

Im Abschnitt 4.7 sowie in der Rubrik „Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen“ sind entsprechend beeinträchtigende Auswirkungen des Arzneimittels zu kommunizieren. Hierfür sind sowohl für die deutsche ([11] S. 3) als auch für die Schweizer Fachinformation ([17] S. 13; [19] S. 11ff) vorgegebene Mustertexte zu verwenden.

Zum einen unterscheiden sich dabei die darin vorgegebenen Kategorien zur Quantifizierung der beeinträchtigenden Arzneimittelwirkungen. So werden gemäß der Wegleitung HVM4 die Attribute „gering“ und „mäßig“ gleichgestellt. Hingegen werden jene im Abschnitt 4.7 zur Beschreibung zweier unterschiedlich gewichteter Kategorien genutzt.

Sollten darüber hinaus keine Studien zur Beurteilung eventuell beeinträchtigender Arzneimittelwirkungen durchgeführt worden sein, so ist dies gemäß [17] S. 13 als alleinige Information unter dieser Rubrik ausreichend. Hingegen sind im Abschnitt 4.7, basierend auf den vorhandenen Daten (pharmakodynamisches/pharmakokinetisches Profil, berichtete UAWs, Studienergebnisse relevanter Patientenpopulationen), entsprechend beeinträchtigende Auswirkungen des Arzneimittels immer mittels eines der in Tabelle 11 aufgelisteten Attribute a bis d anzugeben. In diesem Zusammenhang werden die heranzuziehenden Datenquellen in der Wegleitung HmV4 nicht näher spezifiziert. Eine Beurteilung ist „abhängig von der Sachlage“ vorzunehmen.

Zum anderen sind Unterschiede hinsichtlich Querverweisen und Informationsplatzierung vorhanden. So soll im Abschnitt 4.7 ein Querverweis zum Abschnitt 4.4 erfolgen, falls eine beeinträchtigende Arzneimittelwirkung unter der Kategorie „groß“ aufgeführt wird. Im Gegensatz dazu wird von der Wegleitung HmV4 kein entsprechender Querverweis in die Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ empfohlen. Darüber hinaus sind im Abschnitt 4.7 spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen anzugeben, sofern eine beeinträchtigende Wirkung als „mäßig“ oder „groß“ klassifiziert wird. In der Wegleitung HmV4 hingegen sind die Kriterien zur Angabe von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen mit „...falls ein Einfluss vorhanden ist“ allgemeiner gehalten.

Abschließend gibt die Wegleitung HmV4 hinsichtlich Informationsplatzierung vor, unter dieser Rubrik auf relevante unerwünschte Wirkungen hinzuweisen, wie beispielsweise Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit. Entsprechende Vorgaben werden von der *SmPC Guideline* hierfür nicht gemacht.

2.2.8. 4.8 Nebenwirkungen

Tabelle 12: Vergleich Abschnitt 4.8 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.8 Nebenwirkungen“	Schweizer Fachinformation „Unerwünschte Wirkungen“
Einleitende Beschreibung Sicherheitsprofil:	
<ul style="list-style-type: none"> Nennung häufigste und besonders schwerwiegende UAWs (Verweis Abs. 4.4 sofern dort entsprechende risikominimierende Maßnahmen) 	<ul style="list-style-type: none"> Nennung häufigste (Prozentangabe) und besonders schwerwiegende UAWs Ggf. separate Sicherheitsprofile bei: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ verschiedenen Anwendungsgebieten ⇒ abweichenden Sicherheitsprofilen in unterschiedlichen Altersgruppen Theoretisch möglich UAWs, Klasseneffekte
Auflistung UAWs, Gliederung nach MedDRA SOC:	
<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) 	
<ul style="list-style-type: none"> Tabelle oder strukturierte Auflistung Ggf. separate Tabellen bei: 	<ul style="list-style-type: none"> Auflistung Textform

Deutsche Fachinformation „4.8 Nebenwirkungen“	Schweizer Fachinformation „Unerwünschte Wirkungen“
⇒ verschiedenen Anwendungsgebieten	
<ul style="list-style-type: none"> • UAW als PT benennen • UAW relevantester SOC bezüglich Zielorgan zuordnen • UAW innerhalb SOC nach absteigender Häufigkeit, absteigendem Schweregrad • - • Ausnahmefall: Häufigkeitskategorie „unbekannt“ zulässig (Bezeichnung „Einzelfälle“ vermeiden) • Näher beschriebene UAWs kennzeichnen 	<ul style="list-style-type: none"> • - • UAW relevantester SOC bezüglich Zielorgan zuordnen • UAWs innerhalb SOC nach absteigender Häufigkeit • Prozentangaben für sehr häufige UAWs • Ausnahmefall: Häufigkeitskategorie „Einzelfälle“ zulässig (Bezeichnung „unbekannt“ vermeiden) • -
Beschreibung einzelner UAWs:	
<ul style="list-style-type: none"> • Einzelne häufige oder besonders schwerwiegende UAWs • Ggf. Verweis nach Abs. 4.4 falls dort risikominimierende Maßnahmen beschrieben • Theoretisch möglich UAWs, Klasseneffekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Einzelne besonders schwerwiegende UAWs (sofern Beschreibung nicht in einleitendem Abschnitt oder Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
Separate Unterabschnitte:	
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche • Besondere Patientengruppen • - 	<ul style="list-style-type: none"> • - • - • UAWs nach Markteinführung
<ul style="list-style-type: none"> • Textvorlagen zum Hinweis auf nationales Meldesystem 	

Im Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ sowie in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ werden alle zum betreffenden Arzneimittel dokumentierten sowie theoretisch mögliche Nebenwirkungen gelistet, sofern für diese ein Kausalzusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Als Quellen hierfür dienen klinische Studien, (Sicherheits-)Studien nach Marktzulassung sowie Spontanmeldungen. Um den medizinischen Fachkreisen ein aktuelles und vollumfängliches Sicherheitsprofil zu präsentieren, muss dieser Abschnitt bei der Zulassungserneuerung sowie regelmäßig im Rahmen der aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte überprüft werden.

Nachfolgend werden zuerst Struktur und Gliederung, gefolgt von einem Vergleich der Unterteilungen dieser beiden Fachinformationsabschnitte abgehandelt.

Sowohl der Abschnitt 4.8 als auch die Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ sind folgendermaßen untergliedert: Einleitende Beschreibung des Sicherheitsprofils, Auflistung aller Nebenwirkungen gegliedert, gefolgt von einer Beschreibung einzelner Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist im Abschnitt 4.8, sofern das Arzneimittel für die Pädiatrie zugelassen ist, das Sicherheitsprofil für diese Patientenpopulation in einem separaten Unterabschnitt „Kinder und Jugendliche“ zu charakterisieren. Analog dazu sind entsprechend separate Unterabschnitte für weitere „besondere Patientenpopulationen“, wie beispielsweise Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion aufzuführen.

In der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ hingegen sind die speziellen Sicherheitsprofile der oben genannten Patientengruppen nicht als separate Unterabschnitte, sondern in der einleitenden Beschreibung des Arzneimittelsicherheitsprofils aufzuführen. Demgegenüber kann in dieser Rubrik ein optionaler Unterabschnitt zur Beschreibung unerwünschter Ereignisse nach Marktzulassung ([17] S. 14) eingefügt werden. Abschließend ist in beiden Fachinformationen an dieser Stelle auf das nationale Meldesystem hinzuweisen. Für die deutsche Fachinformation ist ein entsprechender Standardtext in AMG §11a Absatz 1 Satz 3, für die Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ im Anhang 4 AMZV veröffentlicht. Zudem werden die Textvorlagen im *QRD Template* ([11] S. 4) sowie in der Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation ([19] S. 13) zur Verfügung gestellt.

Einleitende Beschreibung des Sicherheitsprofils

In beiden Fachinformationen sollen hier die häufigsten (inklusive Häufigkeitsangaben) und schwerwiegendsten UAWs aufgeführt werden. Während die Häufigkeit in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ in Prozent anzugeben ist, lautet die entsprechende Empfehlung zur Häufigkeitsangabe der *SmPC Guideline* „...so genau wie möglich“ und „konsistent mit denjenigen der Sicherheitsspezifikationen im Risikomanagementplan“. Sind zudem für die im Abschnitt 4.8 an dieser Stelle aufgeführten UAWs entsprechende risikominimierende Maßnahmen im Abschnitt 4.4 beschrieben, muss ein Verweis dorthin erfolgen ([9] S. 16).

Weiterhin ist in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ auf einen möglichen Klasseneffekt oder auf theoretisch mögliche, aber noch nicht beobachtete UAWs hinzuweisen. Im Abschnitt 4.8 hingegen soll diese Information erst im Unterabschnitt zur Beschreibung einzelner UAWs erfolgen. Abschließend weisen beide Vorgaben darauf hin, dass keine allgemeinen Bemerkungen zur guten Verträglichkeit gemacht werden dürfen.

Auflistung UAWs

An dieser Stelle sollen in beiden Fachinformationen alle dokumentierten UAWs gelistet, anhand der MedDRA Systemorganklassen (SOC) gegliedert und mit Häufigkeitsangaben versehen werden. Die Auflistung der UAWs im Abschnitt 4.8 soll dabei bevorzugt tabellarisch erfolgen ([9] S. 16), wohingegen die Wegleitung H MV4 hierfür die Textform vorgibt ([17] S. 14). Die für beide Fachinformationen zu verwendenden Häufigkeitskategorien sind in Tabelle 12 dargestellt. Zusätzlich sind in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ die als „sehr häufig“ ausgewiesenen UAWs mit Prozentangaben zu versehen.

Sollte die Nebenwirkungshäufigkeit aufgrund einer geringen Datenlage nicht ermittelt werden können, ist dies unterschiedlich anzugeben. Während im Abschnitt 4.8 hierfür die

zusätzliche Häufigkeitskategorie „unbekannt“ aufgeführt werden soll, versehen mit einem erläuternden Hinweis, sind analoge Ausnahmefälle in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ als „Einzelfälle“ auszuweisen ([9] S. 17; [17] S. 14).

Wird das Arzneimittel in unterschiedlichen Indikationsgebieten angewendet, können zur besseren Übersicht im Abschnitt 4.8 die entsprechenden UAWs in für jede Indikation separaten Tabellen gelistet werden ([9] S. 16). Demgegenüber soll eine entsprechende indikationsspezifische Unterscheidung in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ durch separat beschriebene Sicherheitsprofile in der einleitenden Beschreibung erfolgen ([17] S. 13).

Weiterhin sind in beiden Fachinformationen die UAWs innerhalb einer SOC nach absteigender Häufigkeit zu listen. Eine Liste der zu verwendenden SOC's wird im Anhang zur *SmPC Guideline* zur Verfügung gestellt. Diese fordert zudem eine weitere Gliederungsebene nach absteigendem Schweregrad innerhalb jeder Häufigkeitsklasse. Die einzelnen UAWs sollen hierbei mit dem geeignetsten Begriff der MedDRA Terminologie [31], meist dem sogenannten bevorzugten Term, beschrieben und der relevantesten SOC in Bezug auf das Zielorgan zugeordnet werden. Darüber hinaus weist die Wegleitung HMV4 im Zusammenhang mit Kombinationsarzneimittel darauf hin, dass in dieser Auflistung sowohl die dokumentierten UAWs der Kombinationstherapie als auch diejenigen der einzelnen Wirkstoffe aufzuführen sind ([17] S. 14). Hingegen soll eine entsprechende Differenzierung im Abschnitt 4.8 erst im nachfolgenden Unterabschnitt bei der Beschreibung einzelner UAWs erfolgen ([9] S. 17).

Beschreibung einzelner UAWs

Im Abschnitt 4.8 können an dieser Stelle wichtige Informationen zu einzelnen schwerwiegenden sowie sehr häufigen UAWs (in der tabellarischen Auflistung mit Stern und verweisender Fußnote markiert) mitgeteilt werden, mit dem Ziel, diese in der Praxis besser zu erkennen, zu behandeln oder vermeiden zu können. Für Letztere muss zudem ein Verweis zu den im Abschnitt 4.4 aufgeführten Maßnahmen erfolgen. Im Gegensatz dazu sollen in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ lediglich die besonders schwerwiegenden UAWs beschrieben werden, sofern dies nicht bereits in der einleitenden Beschreibung des Sicherheitsprofils oder in der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ erfolgt ist. Eine Mehrfachbeschreibung ist nur in begründeten Ausnahmefällen zulässig ([17] S. 14).

Weiterhin ist an dieser Stelle im Abschnitt 4.8 gegebenenfalls auf das Auftreten von Entzugssymptomen hinzuweisen. Sofern ein Ausschleichen zur Beendigung der Arzneimitteltherapie erforderlich ist, ist zudem auf den Abschnitt 4.2 zu verweisen ([9]

S. 17). Dagegen werden von der Wegleitung H MV4 entsprechende Vorgaben hierzu nicht gemacht. Außerdem, wie bereits oben erwähnt, ist im Falle eines Kombinationsarzneimittels im Abschnitt 4.8 an dieser Stelle eindeutig zu beschreiben, welche UAW von welchem Wirkstoff hervorgerufen wird. Rührt diese aus einer Wechselwirkung her, so ist auch dies zu erwähnen und nach Abschnitt 4.5 zu verweisen ([9] S. 17).

Abschließend sind an dieser Stelle im Abschnitt 4.8 alle UAWs zu beschreiben, welche aus Hilfsstoffen oder Rückständen des Herstellungsprozesses herrühren sowie auf einen möglichen Klasseneffekt und die daher theoretisch möglichen UAWs hinzuweisen ([9] S. 17). Letzteres soll dagegen in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“, wie bereits oben erwähnt, in der einleitenden Beschreibung des Sicherheitsprofils erfolgen.

Die folgenden Unterabschnitte sind gemäß den jeweiligen Vorgaben nur in einer beiden Fachinformationen vorgesehen.

Separate Unterabschnitte: „Kinder und Jugendliche“, „Besondere Patientengruppen“

Sofern das Arzneimittel eine Indikation für eine pädiatrische Altersgruppe besitzt sind im Abschnitt 4.8 die Angaben zum pädiatrischen Sicherheitsprofil im separaten Unterabschnitt „Kinder und Jugendliche“ aufzuführen. Hierbei sind Umfang und Alterscharakteristika sowie die Quellen pädiatrischer Sicherheitsdaten zu beschreiben. Es ist anzugeben, ob das Sicherheitsprofil demjenigen der Erwachsenenpopulation gleicht oder klinisch relevante Unterschiede aufweist. Letztere sind nach Altersgruppen getrennt aufzuführen. Für häufige und sehr häufige UAWs sollen Häufigkeitsangaben in Klammern hinzugefügt werden. Weiterhin ist eine Zusammenfassung aller validierten Langzeitsicherheitsdaten aufzuführen mit Verweis nach Abschnitt 5.1. Falls relevant, ist das Auftreten von Entzugssymptomen beim Neugeborenen hier zu beschreiben und nach Abschnitt 4.6 zu verweisen. Bestehen darüber hinaus klinisch relevante Unterschiede der Sicherheitsprofile für spezielle Patientengruppen, so sollen auch diese im Abschnitt 4.8 in einem separaten Unterabschnitt „Besondere Patientengruppen“ beschrieben werden und entsprechende Verweise, sofern relevant, in die Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 erfolgen ([9] S. 17).

Im Gegensatz dazu sind für die Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ keine separaten Unterabschnitte zur Beschreibung von Sicherheitsprofilen spezieller Patientengruppen vorgesehen. Gemäß der Wegleitung H MV4 sind abweichende Nebenwirkungsprofile unterschiedlicher Altersgruppen in der einleitenden Beschreibung aufzuführen ([17] S. 13). Ein separater Unterabschnitt ist nur für den Anwendungsfall vorgesehen, sofern bestimmte UAWs aufgrund einer geringen Fallzahl in klinischen Studien nicht beobachtet

und erst nach Markteinführung dokumentiert wurden. Diese müssen zudem in der Auflistung der UAWs genannt und können in der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ detailliert beschrieben werden.

Abschließend stellt die *SmPC Guideline* ([9] S. 18ff) an dieser Stelle einen Leitfadens zur Bestimmung der UAW Häufigkeit in Abhängigkeit von der Datenquelle zur Verfügung. Der Vollständigkeit halber sollen die darin genannten Prinzipien kurz dargestellt und durch die Vorgaben der Wegleitung HVM4 ergänzt werden.

Sofern eine UAW durch verschiedene Datenquellen dokumentiert ist, soll stets die größte Häufigkeitskategorie gewählt werden. Weiterhin sollen unterschiedliche Begriffe, welche dieselben Symptome bezeichnen unter einer einzigen UAW zusammengefasst werden, um eine Verwässerung des Effekts zu vermeiden. Entsprechend sollen auch verschiedene Symptome eines komplexen Krankheitsbildes unter einer passenden Überschrift aufgelistet werden, um die gesamte Bandbreite möglicher Symptome aufzuzeigen.

Stammt eine Nebenwirkung aus einer klinischen Studie, sollte die Häufigkeitskategorie auf gepoolten Daten und rohen Inzidenzraten basieren. In begründeten Fällen kann die UAW auch im Vergleich zum Placebo oder zum Vergleichsarzneimittel aufgeführt werden, um das entsprechende Risiko zu relativieren. Die letztgenannte Vorgehensweise wird auch von der Wegleitung HVM4 empfohlen ([17] S. 14). Bei UAWs aus Sicherheitsstudien soll die Häufigkeitskategorie anhand der Punktschätzung der Inzidenzrate bestimmt werden, während die Häufigkeitsangabe von UAWs aus Spontanmeldungen anhand der existierenden Studiendaten abzuschätzen ist. Für den Fall, dass eine UAW bisher nicht im Rahmen einer klinischen Studie dokumentiert wurde, soll die Häufigkeit anhand der 3er Regel [*engl. rule of 3*] bestimmt werden. Eine genaue Beschreibung des statistischen Verfahrens ist in [9] S. 18ff gegeben. Weiterhin wird in der Wegleitung HVM4 die Vorgabe gemacht, dass Häufigkeitsangaben aus klinischen Studien durch Sicherheitsdaten nach Marktzulassung nicht aufgehoben werden. Jene sind nur dann aufzuführen, wenn diese nicht bereits durch klinische Studiendaten abgedeckt sind. Meist betrifft dies die Häufigkeitskategorie „sehr selten“, da klinische Studienpopulationen oft nicht groß genug sind, um entsprechende UAWs zu beobachten.

2.2.9. 4.9 Überdosierung

Tabelle 13: Vergleich Abschnitt 4.9 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Überdosierung“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „4.9 Überdosierung“	Schweizer Fachinformation 12. „Überdosierung“
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Symptome, Folgeerscheinungen für verschiedene Überdosierungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome der Überdosierung

Deutsche Fachinformation „4.9 Überdosierung“	Schweizer Fachinformation 12. „Überdosierung“
Datenquelle:	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle verfügbaren Informationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Dosen aus Phase I Studie
Verhaltensempfehlungen:	
<ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von (Ant-)Agonisten, Antidot • Methoden zur Eliminierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifische oder unspezifische Therapie • Nähere Angaben zum Antidot
<ul style="list-style-type: none"> • Falls relevant: Spezielle Informationen für besondere Patientengruppen 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • Falls relevant: Separater Unterabschnitt „Kinder und Jugendliche“ ⇒ Gesonderter Hinweis falls einmalige orale Einnahme schwerwiegende Vergiftungen auslösen kann 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Standarttext falls keine Fälle von Überdosierung vorliegen

Im Abschnitt 4.9 sowie der Rubrik „Überdosierung“ sollen Angaben zur Symptomatik sowie Verhaltensempfehlungen im Falle einer Überdosierung des betreffenden Arzneimittels gemacht werden. Die Vorgaben für beide Fachinformationen sind hierbei ähnlich.

Während unter der Rubrik „Überdosierung“, sofern bekannt, gemäß der allgemein gehaltenen Vorgabe „...die Symptome der Überdosierung“ anzugeben sind, empfiehlt die *SmPC Guideline* für den Abschnitt 4.9 eine Beschreibung akuter Symptome und Folgeerscheinungen für verschiedene Dosierungen aufzuführen, unter Einbeziehung aller verfügbaren Informationen, wie beispielsweise berichtete Einnahmefehler oder Daten von Suizidversuchen ([9] S. 19). In diesem Zusammenhang gibt die Wegleitung H MV4 als weitere Datenquelle „Erfahrungen mit sehr hohen Dosierungen aus Phase I Studien“ vor ([17] S. 14).

Auch für die Verhaltensempfehlungen gelten für die Rubrik „Überdosierungen“ allgemein gehaltene Vorgaben. So sind, sofern bekannt, die „unspezifische oder spezifische Therapie bei akuten und chronischen Vergiftungen sowie nähere Angaben zum Antidot“ aufzuführen ([17] S. 15). Zusätzlich führt die *SmPC Guideline* weitere Beispiele für entsprechende Maßnahmen bei einer Überdosierung auf, wie Beobachten oder entsprechende Methoden um die Eliminierung zu beschleunigen. Insbesondere dürfen hierbei keine Dosierungsempfehlungen für andere Arzneimittel gemacht werden, welche beispielsweise als Antidot fungieren, da diese eventuell widersprüchlich zu deren Fachinformation sind ([9] S. 19).

Wie auch für die bisher analysierten Abschnitten üblich, sollen auch im Abschnitt 4.9 spezielle Informationen zur Überdosierung für besondere Patientengruppen gesondert aufgeführt werden. Entsprechende Informationen für die pädiatrische Population sind darüber hinaus in einem separaten Unterabschnitt „Kinder und Jugendliche“ hervorzuheben. Hierin soll insbesondere ein gesonderter Hinweis erfolgen, falls bestimmte

Formulierungen oder Dosierungen des Arzneimittels bereits bei einmaliger oraler Einnahme schwerwiegende Vergiftungen auslösen können ([9] S. 19). Demgegenüber macht die Wegleitung HmV4 an dieser Stelle keine Vorgaben zur hervorgehobenen Informationsplatzierung für spezielle Patientengruppen.

Abschließend kann in der Rubrik „Überdosierung“ ein entsprechender Standardtext aufgeführt werden, sofern bisher keine Fälle einer Überdosierung berichtet wurden ([17] S. 14). Einen entsprechenden Text für den Abschnitt 4.9 gibt die *SmPC Guideline* dabei nicht vor. Aus der allgemeinen Praxis geht jedoch hervor, dass ein entsprechender Hinweis auch in deutschen Fachinformationen unter Abschnitt 4.9 angegeben wird.

2.2.10. 5. Pharmakologische Eigenschaften

Unter dem fünften Abschnitt „Pharmakologische Eigenschaften“ werden in der deutschen Fachinformation relevante Informationen zur Wirkung und Verstoffwechslung des Arzneistoffes im Körper, sowie präklinische Sicherheitsdaten im Hinblick auf die zugelassenen Indikationen und potentieller Nebenwirkungen präsentiert. Der fünfte Abschnitt ist dabei in die drei Teilabschnitte 5.1 bis 5.3 aufgeteilt. Demgegenüber werden in der Schweizer Fachinformation die entsprechenden drei thematischen Rubriken nicht innerhalb eines Themenblocks untergliedert, sondern als fortlaufende Rubriken aufgeführt.

2.2.11. 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tabelle 14: Vergleich Abschnitt 5.1 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“	Schweizer Fachinformation „Eigenschaften/Wirkungen“
<ul style="list-style-type: none"> • „Pharmakotherapeutische Gruppe“, ATC-Code 	<ul style="list-style-type: none"> • -, „ATC-Code“
<ul style="list-style-type: none"> • „Wirkmechanismus“ 	<ul style="list-style-type: none"> • „Wirkungsmechanismus“
<ul style="list-style-type: none"> • „Pharmakodynamische Wirkungen“ 	<ul style="list-style-type: none"> • „Pharmakodynamik“
„Klinische Wirksamkeit (und Sicherheit)“:	
<ul style="list-style-type: none"> • Statistisch aussagekräftige Daten konfirmatorischer Studien • Ergebnisse primärer Endpunkte • Charakteristika Patientenpopulation 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß Effekte mit absoluten Zahlen beschreiben • Ausnahmefälle: klinisch relevante Information Subgruppen, nachträgliche Analysen als solche kenntlich machen, positive und negative sekundäre Beobachtungen • Relevante pharmakogenetische Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Endpunkte ohne Details beschreiben • Angaben vergleichbarer Studien nur in zusammengefasster Form • Tabellen, Grafiken nur in begründeten Ausnahmefällen
Separater Unterabschnitt für Pädiatrie	

Deutsche Fachinformation „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“	Schweizer Fachinformation „Eigenschaften/Wirkungen“
<ul style="list-style-type: none"> • „Kinder und Jugendliche“ • Ergebnisse aller klinisch relevanter Studien nach Altersgruppen • Relevante Sicherheitsdaten • Ergebnisse confirmatorischer Studien ersetzen jene aus Forschungsstudien • Ggf. Standardtext zur Freistellung oder zum Aufschub der Pflicht pädiatrische Studien durchzuführen 	<ul style="list-style-type: none"> • „Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten“ • - • Ggf. Genehmigung Swissmedic zur Freistellung oder zum Aufschub der Pflicht pädiatrische Studien durchzuführen
Weitere optionale Unterabschnitte	
<ul style="list-style-type: none"> • Standardtext bei: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Bedingter Zulassung ⇒ Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen 	<ul style="list-style-type: none"> • Befristete Zulassung • „Atypisches Ansprechen“ • „Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten“ • „Langzeitdaten“ • „Weitere Informationen“

Im Abschnitt 5.1 sowie in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ sollen den Fachkreisen relevante Informationen zur Wirkungsweise des Arzneimittels im Körper präsentiert werden. Die Vorgaben zur Untergliederung des Abschnitts sowie zum Inhalt der ersten drei Unterabschnitte sind dabei ähnlich. Unterschiede wurden auch hier hinsichtlich der Angaben für besondere Patientengruppen festgestellt.

Im ersten Teilabschnitt ist in beiden Fachinformationen der ATC-Code des Wirkstoffs anzugeben. Darüber hinaus ist im Abschnitt 5.1 zusätzlich die pharmakotherapeutische Gruppe aufzuführen. Wurde noch kein ATC-Code zugewiesen, so ist in beiden Fachinformationen entsprechend darauf hinzuweisen.

In den folgenden beiden Unterabschnitten sind der Wirkmechanismus sowie die pharmakodynamischen Effekte zu beschreiben. Zu beachten sind hierbei die abweichenden Überschriften der jeweiligen Unterabschnitte (siehe Tabelle 14). Während zum Inhalt seitens der *SmPC Guideline* hierfür keine weiteren Empfehlungen gemacht werden, gibt die Wegleitung HMV4 detaillierte Vorgaben. Demnach sollen nur diejenigen pharmakodynamischen Wirkungen beschrieben werden, welche für die Indikation oder dem Verständnis zum Auftreten von UAWs relevant sind. Es soll dabei deutlich zwischen experimentellen Befunden und der nachgewiesenen therapeutischen Wirkung unterschieden werden. Werbeaussagen und Vergleiche zu anderen Wirkstoffen werden ausdrücklich untersagt ([17] S. 15).

Im anschließenden Unterabschnitt sollen die Ergebnisse confirmatorischer klinischer Studien präsentiert werden. Auch hierbei ist folgende unterschiedliche Betitelung zu beachten: „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ im Abschnitt 5.1 – „Klinische Wirksamkeit“ in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“. Inhaltlich sollen an dieser Stelle nur klinisch relevante und statistisch aussagekräftige Daten aufgeführt werden, wie

beispielsweise Ergebnisse primärer Endpunkte und Charakteristika der Patientenpopulation. Die *SmPC Guideline* empfiehlt zudem das Ausmaß der Effekte mit absoluten Zahlen zu beschreiben. In Ausnahmefällen dürfen auch klinisch relevante Daten von Subgruppen- oder nachträglichen Analysen präsentiert werden. Dabei sind diese aufgrund ihrer begrenzten Aussagekraft als solche kenntlich zu machen und sowohl positive als auch negative sekundäre Beobachtungen aufzuführen ([9] S. 20).

Im Gegensatz dazu bietet die Wegleitung H MV4 für diesen Unterabschnitt weiterhin die Möglichkeit, auch sekundäre Endpunkte, jedoch ohne Details, zu beschreiben. Darüber hinaus dürfen Angaben zu vergleichbaren Studien nur in zusammengefasster Form aufgeführt werden und Tabellen und Grafiken sind zu vermeiden ([17] S. 15). Abschließend sollen an dieser Stelle im Abschnitt 5.1 relevante pharmakogenetische Daten aus klinischen Studien aufgeführt werden, sofern ein hierauf basierender Unterschied des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu erwarten ist ([9] S. 20). Entsprechende Vorgaben für die Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ werden dagegen von der Wegleitung H MV4 nicht gemacht.

Weiterhin ist sowohl im Abschnitt 5.1 als auch in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ ein separater Unterabschnitt für die Pädiatrie aufzuführen. Auch hierbei ist dessen unterschiedliche Betitelung zu beachten (siehe Tabelle 14). Während die Wegleitung H MV4 keine Angaben zum Inhalt dieses Unterabschnittes macht, gibt die *SmPC Guideline* an dieser Stelle detaillierte Vorgaben. Demnach sind die Ergebnisse aller klinisch relevanten pharmakodynamischen oder Wirksamkeitsstudien in der pädiatrischen Population, nach Altersklassen separiert, aufzuführen. Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse aus konfirmatorischen Studien diejenigen aus Forschungsstudien ersetzen. Es sollen dabei Studienziele und -dauer, die verabreichte Dosierung und Formulierung, die Ergebnisse zu den vorab definierten Endpunkten sowie positive und negative Beobachtungen beschrieben werden. Hierbei sind auch relevante Sicherheitsdaten sowie Ziele und relevante Ergebnisse klinischer Sicherheitsstudien für diese Patientenpopulation aufzuführen. Falls die Studiendaten nicht aussagekräftig sind, ist auch dies zu erwähnen. Für den Fall, dass pädiatrische Studiendaten verfügbar sind, jedoch keine Zulassung für diese Patientenpopulation besteht, sind die Studiendaten in diesem Unterabschnitt aufzuführen und entsprechend zu den Abschnitten 4.2 und 4.3 zu verweisen ([9] S. 19).

Falls der EU-Ausschuss für Kinderarzneimittel einen Freistellungsantrag oder Aufschub zur Durchführung von Kinderstudien genehmigt hat, ist alternativ zu den pädiatrischen Studiendaten ein entsprechender Standardtext aufzuführen ([11] S. 4). Liegt eine entsprechende Genehmigung der Swissmedic vor, so ist auch in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ ein entsprechender Hinweis anzugeben ([17] S. 15).

Gemäß der Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation gibt es an dieser Stelle die Möglichkeit die zusätzlichen Unterabschnitte „Atypisches Ansprechen“, „Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten“, „Langzeitdaten“, sowie „Weitere Informationen“ aufzuführen ([19] S. 14ff). Entsprechende Vorgaben zu deren Inhalt werden dabei nicht gemacht.

Sofern zutreffend ist, sowohl im Abschnitt 5.1 als auch in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ in einem abschließenden Unterabschnitt darauf hinzuweisen, falls die klinischen Studiendaten (noch) nicht vollständig sind und das Arzneimittel unter besonderen Bedingungen oder unter außergewöhnlichen Umständen, beziehungsweise befristet und unter besonderen Auflagen, zugelassen wurde. Ein entsprechender Standardtext ist für den Abschnitt 5.1 im *QRD Template* vorgegeben ([11] S. 4).

2.2.12. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tabelle 15: Vergleich Abschnitt 5.2 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Pharmakokinetik“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“	Schweizer Fachinformation „Pharmakokinetik“
Allgemeine Einleitung:	
<ul style="list-style-type: none"> • Information hinsichtlich Prodrug, aktive Metaboliten, Chiralität, Löslichkeit • - • Angaben Studienpopulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Prodrug, Racemat, aktive Metaboliten, Löslichkeit etc. • Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge • -
Separate Unterabschnitte: pharmakokinetische Charakterisierung Wirkstoff(e)	
• „Resorption“	• „Absorption“
• „Verteilung“	• „Distribution“
• „Biotransformation“	• „Metabolismus“
• „Elimination“	• „Elimination“
• „Linearität/Nichtlinearität“	• „Linearität/Nichtlinearität“
Separate Unterabschnitte:	
<ul style="list-style-type: none"> • Populationsspezifische Daten separat • Verweis Abs. 4.2 falls pharmakokinetischer Einfluss klinisch relevant • „Kinder und Jugendliche“: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Alle pharmakokinetischen Daten für verschiedene Altersklassen ⇒ Verwendete Darreichungsform ⇒ In Relation mit Erwachsenenendaten ⇒ Hinweis auf unvollständige Daten • Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge 	<ul style="list-style-type: none"> • Populationsspezifische Unterabschnitte • - • „Kinder und Jugendliche“: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Pharmakokinetikdaten für verschiedene Altersklassen im Hinblick auf empfohlene Dosierung • -

Die pharmakokinetische Charakterisierung der Wirkstoffe im Abschnitt 5.2 und in der Rubrik „Pharmakokinetik“ soll spezifisch im Hinblick auf die Darreichungsform, Dosierung und Stärke des vermarkteten Fertigarzneimittels erfolgen. Sind entsprechend spezifische Daten nicht verfügbar, so können gemäß *SmPC Guideline* auch pharmakokinetische

Daten anderer Formulierungen und Dosierungen im Abschnitt 5.2 aufgeführt werden ([9] S. 21).

Inhaltlich sind die beiden Fachinformationsabschnitte ähnlich aufgebaut. Unterschiede zeigen sich lediglich in der Abschnittsgliederung, in abweichenden Überschriften der Unterabschnitte sowie in den Vorgaben für die pädiatrische Population. Die *SmPC Guideline* gibt zudem vor, pharmakokinetische Parameter als Mittelwerte inklusive Standardabweichung anzugeben ([9] S. 21). Entsprechende Empfehlungen werden von der Wegleitung HMV4 nicht gemacht.

Im einleitenden allgemeinen Teil sollen in beiden Fachinformationen Angaben zu chemischen und pharmakokinetischen Besonderheiten des Wirkstoffes erfolgen, beispielsweise ob es sich um ein Prodrug handelt oder ob aktive Metaboliten an der Wirkung beteiligt sind. Gemäß *SmPC Guideline* sind im Abschnitt 5.2 auch Angaben zur Patientenpopulation der Pharmakokinetikstudien zu machen. Darüber hinaus sollen in der Rubrik „Pharmakokinetik“ Informationen hinsichtlich pharmakokinetisch/pharmakodynamischer Zusammenhänge aufgeführt werden ([17] S. 15), wohingegen im Abschnitt 5.2 hierfür ein entsprechend separater Unterabschnitt am Abschnittsende vorgesehen ist ([9] S. 22; [11] S. 5).

Die anschließenden Unterabschnitte dienen in beiden Fachinformationen zur pharmakokinetischen Charakterisierung des Wirkstoffes, gegliedert anhand der entsprechenden Standardvorgänge. Während sich die inhaltlichen Vorgaben der *SmPC Guideline* ([9] S. 21ff) und der Wegleitung HMV4 ([17] S. 15ff) hierfür nicht unterscheiden, sind die Überschriften der jeweiligen Unterabschnitte unterschiedlich zu betiteln. Diese sind in Tabelle 15 gegenübergestellt.

Sofern der Wirkstoff in seinem pharmakokinetischen Verhalten Besonderheiten im Hinblick auf spezielle Patientenpopulationen aufweist, wie beispielsweise Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen oder ein polymorpher Metabolismus, sollen entsprechende Daten sowohl im Abschnitt 5.2 als auch in der Rubrik „Pharmakokinetik“ gesondert aufgeführt werden ([9] S. 22; [17] S. 16). In der Rubrik „Pharmakokinetik“ hat dies zudem in für die jeweilige Patientenpopulation separaten Unterabschnitten zu erfolgen. Die hierfür zu verwendenden Unterüberschriften sind in der Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation vorgegeben ([19] S. 16). Ist darüber hinaus der Einfluss der Pharmakokinetik für bestimmte Patientenpopulationen klinisch relevant, ist dies im Abschnitt 5.2 zu beschreiben und entsprechend nach Abschnitt 4.2 zu verweisen ([9] S. 22). Wie auch für die bisher analysierten Abschnitte, wird auch an dieser Stelle in der Schweizer Fachinformation auf entsprechende Querverweise in andere Rubriken verzichtet.

Im Hinblick auf die Pädiatrie sollen sowohl im Abschnitt 5.2 als auch unter dieser Rubrik die Daten aller Pharmakokinetikstudien für diese Population, gegliedert anhand der verschiedenen Altersklassen und der verwendeten Darreichungsform, aufgeführt werden. Darüber hinaus fordert die *SmPC Guideline* die Pharmakokinetikdaten für Kinder und Jugendliche mit denjenigen der Erwachsenenpopulation in Relation zu setzen. Sind die pädiatrischen Pharmakokinetikdaten unvollständig, so ist darauf entsprechend hinzuweisen ([17] S. 16; [9] S. 22).

Abschließend sollen im Abschnitt 5.2 die pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Zusammenhänge in einem separaten Unterabschnitt beschrieben werden ([9] S. 22). Gemäß der Wegleitung HMV4 sind jene im allgemeinen einleitenden Teilabschnitt dieser Rubrik aufzuführen ([17] S. 15).

2.2.13. 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tabelle 16: Vergleich Abschnitt 5.3 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Präklinische Daten“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“	Schweizer Fachinformation „Präklinische Daten“
<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsrelevante präklinische Daten 	
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten, welche bereits in anderen Abschnitten aufgeführt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsrelevante Risiken in entsprechenden Rubriken reflektieren
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vorgaben zur Abschnittsgliederung • Ergebnisse präklinischer Studien qualitativ wiedergeben mittels Standardtexten 	<ul style="list-style-type: none"> • Gliederung nach präklinischer Studienart • Zusätzlich quantitative Daten
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Daten aus anderen Quellen aufführen, falls keine eigenen präklinischen Daten vorhanden
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis falls keine präklinischen Studien/Daten zur Mutagenität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität vorliegen
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche: <ul style="list-style-type: none"> • Separater Unterabschnitt • Relevante Daten juveniler Tierstudien • Diskussion klinischer Relevanz 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Fixe Kombinationen: Präklinische Daten einzelner Wirkstoffe und Kombination
<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Schlussfolgerungen aus Umweltverträglichkeitsprüfung und Verweis nach Abschnitt 6.6 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • Standardtext falls aus präklinischen Studien keine relevanten Befunde hervorgehen 	

Im Abschnitt 5.3 sowie in der Rubrik „Präklinische Daten“ sollen sicherheitsrelevante präklinische Daten aufgeführt werden, sodass das Sicherheitsprofil des Arzneimittels hinsichtlich der zugelassenen Indikation(en) vom Anwender weitergehend beurteilt werden kann. Die jeweiligen Vorgaben unterscheiden sich hierbei hinsichtlich Gliederung dieses Abschnitts und teilweise in unterschiedlichen inhaltlichen Schwerpunkten.

Während die *SmPC Guideline* keine Vorgaben zur Gliederung des Abschnitts 5.3 macht, sind in der Rubrik „Präklinische Daten“, gemäß der Schweizer Formatvorlage zur Fachinformation, die präklinischen Befunde nach Studienart gegliedert aufzuführen ([19] S. 17).

Darüber hinaus sollen die relevanten präklinischen Daten quantitativ unter Angabe der Spezies, Behandlungsdauer, Zielorgane und Sicherheitsabstand beschrieben werden. Als relevante präklinische Daten werden hierbei Befunde definiert, welche in klinischen Studien nicht beobachtet wurden oder werden konnten und für den Menschen potenziell relevant sein könnten. Zudem sollen sich die aufgeführten Daten in anderen Rubriken widerspiegeln, wie beispielsweise in der Rubrik „Kontraindikationen“ oder „Unerwünschte Wirkungen“ ([17] S. 16).

Dagegen gibt die *SmPC Guideline* hinsichtlich der Informationsgranularität vor, lediglich die präklinischen Befunde in kurzen qualitativen Aussagen zu präsentieren. Im *QRD Template* sind hierfür drei mögliche Standardtexte vorgegeben ([11] S. 5). Die im Abschnitt 5.3 aufzuführenden präklinischen Daten werden zudem dahingehend eingegrenzt, dass diese nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation wiedergegeben wurden ([9] S. 22).

Im Folgenden werden diejenigen Punkte der Wegleitung HMV4 aufgeführt, für welche keine entsprechenden Vorgaben in der *SmPC Guideline* gemacht werden.

Für den Fall, dass keine eigenen präklinischen Untersuchungen durchgeführt wurden, sind in der Rubrik „Präklinische Daten“ entsprechende Daten aus anderen Quellen aufzuführen, sofern diese für die Risikoevaluation bedeutsam sind. Liegen lediglich keine präklinischen Daten für eine bestimmte pharmazeutische Formulierung vor, so ist auch dies mit einem entsprechenden Textbaustein zu erwähnen. Im Falle fixer Kombinationen sind sowohl Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen als auch relevante Untersuchungen mit der fixen Kombination aufzuführen. Liegen weiterhin keine Daten aus den Gebieten der Mutagenität, Kanzerogenität, oder Reproduktionstoxizität vor, so ist auch darauf hinzuweisen ([17] S. 16).

Hingegen werden in der *SmPC Guideline* die Kernpunkte daraufgelegt, Schlussfolgerungen aus der Umweltverträglichkeitsprüfung sowie relevante präklinische Befunde für die Pädiatrische Population, in einem separaten Unterabschnitt hervorgehoben, zu präsentieren. Für Letztere sind dabei Befunde aus juvenilen Tierstudien sowie peri- und postnatale Untersuchungen aufzuführen und im Hinblick auf deren klinischer Relevanz zu diskutieren. Werden Angaben zur Umweltverträglichkeitsprüfung gemacht, so ist entsprechend in den Abschnitt 6.6 zu

verweisen ([9] S. 22). Entsprechende Vorgaben zum Aufführen von Daten einer Umweltverträglichkeitsprüfung sowie ein separater Unterabschnitt für die pädiatrische Population werden von der Wegleitung HMV4 dagegen nicht gemacht.

Abschließend soll in beiden Fachinformationsabschnitten darauf hingewiesen werden, falls präklinische Studien durchgeführt wurden, deren Ergebnisse jedoch ohne relevante Befunde für den Verschreibenden sind. Hierfür kann derselbe Standardtext genutzt werden ([11] S. 5; [17] S. 16).

2.2.14. 6. Pharmazeutische Eigenschaften

Im sechsten Abschnitt der deutschen Fachinformation werden die pharmazeutischen Angaben zum Fertigarzneimittel, gegliedert in die sechs Unterabschnitte 6.1 bis 6.6, aufgeführt. Im Gegensatz zur Schweizer Fachinformation bestehen dabei sowohl auf Gliederungsebene als auch in der Reihenfolge der zu präsentierenden Informationen große Unterschiede.

Zum einen wird in der Schweizer Fachinformation ein Großteil der pharmazeutischen Angaben nicht unter jeweils eigenständigen Rubriken, sondern als entsprechende Unterabschnitte (sogenannte „Untertitel“) innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ aufgeführt.

Zum anderen ist die Reihenfolge der pharmazeutischen Informationen in den beiden Fachinformationen unterschiedlich. Insbesondere soll an dieser Stelle der in der Schweizer Fachinformation optional aufzuführende Unterabschnitt „Beeinflussung diagnostischer Methoden“ erwähnt werden. Hierfür ist in der deutschen Fachinformation kein entsprechender separater (Unter-)Abschnitt vorgesehen. Etwaige Risiken können unter dem Abschnitt 4.4 aufgeführt werden. Daher wird im folgenden Vergleich der pharmazeutischen Angaben der Unterabschnitt „Beeinflussung diagnostischer Methoden“ nicht weiter berücksichtigt.

2.2.15. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabelle 17: Vergleich Abschnitt 6.1 der deutschen mit dem entsprechend thematischen Unterabschnitt „Hilfsstoffe“ der Rubrik „Zusammensetzung“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.1 Liste der sonstigen Bestandteile“	Schweizer Fachinformation „Zusammensetzung“ – „Übrige Hilfsstoffe“
<ul style="list-style-type: none"> • Qualitative Angabe aller Hilfsstoffe 	
<ul style="list-style-type: none"> • Siehe 2.2.2 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich quantitative Angabe für Hilfsstoffe von besonderem Interesse (Anh. 3a AMZV)
<ul style="list-style-type: none"> • Einzeln pro Zeile auflisten • Hilfsstoffe ggf. nach Bestandteil des Fertigarzneimittels gegliedert 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angabe zur Form
<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Bezeichnung für komplexe Gemische (Aroma-, Duftstoffe) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Definition Hilfsstoff: Alle Stoffe welche neben Wirkstoff im Produkt enthalten sind • Prioritäten Nomenklatur für Hilfsstoffe analog derjenigen für Wirkstoffe (siehe Tabelle 3) 	
Vorgaben für besondere Hilfsstoffe:	
<ul style="list-style-type: none"> • Angaben Alkoholgehalt als Warnhinweis in Abschnitt 4.4 • Angaben Kohlenhydratgehalt für Diabetiker als Warnhinweis unter Abschnitt 4.4 • - • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholgehalt ab 100 mg pro Einzeldosis als Volumenprozent angeben • Ggf. Hinweis zum Kohlenhydratgehalt für Diabetiker • Keine Negativdeklarationen • Positivdeklarationen durch Daten belegt

Im Abschnitt 6.1 sind alle im Fertigarzneimittel enthaltenen Hilfsstoffe qualitativ anzugeben ([9] S. 23). Hingegen werden in der Schweizer Fachinformation entsprechende Angaben unter der Rubrik „Zusammensetzung“ (siehe 2.2.2) aufgeführt. Es werden daher an dieser Stelle die Vorgaben zum Abschnitt 6.1 mit denjenigen für den Unterabschnitt „Hilfsstoffe“ der Rubrik „Zusammensetzung“ verglichen.

Im Abschnitt 6.1 sind in der Liste der sonstigen Bestandteile zusätzlich diejenigen mitaufzuführen, welche bereits im 2. Abschnitt als „sonstige Bestandteile mit besonderer Wirkung“ (2.2.2) quantitativ deklariert wurden. Diese werden somit in der deutschen Fachinformation zweimal aufgeführt. In der Schweizer Fachinformation hingegen soll eine Doppelnennung vermieden werden. Daher werden alle Hilfsstoffe nur einmal unter der Rubrik „Zusammensetzung“ angegeben. Dabei werden die Hilfsstoffe von besonderem Interesse gemäß Anhang 3a AMZV [25] durch entsprechende Mengenangaben in Klammern quantitativ deklariert. Ausnahmen bestehen sofern der dort aufgeführte Applikationsweg nicht zutrifft oder der Stoffgehalt unter dem dort angegebenen Schwellenwert liegt. In diesen Fällen kann die zusätzliche quantitative Angabe des entsprechenden Stoffes entfallen ([17] S. 9).

Die Definition eines Hilfsstoffes ist gemäß beiden Vorgaben gleich. Als Hilfsstoffe gelten alle Stoffe, welche neben dem Wirkstoff im Produkt enthalten sind. Rückstände oder Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozess sind hierbei ausgeschlossen ([9] S. 23; [17] S. 9). Darüber hinaus gibt die *SmPC Guideline* vor, entsprechende Substanzen mit

bestimmten Funktionen, wie beispielsweise Antibiotika als Allergene, in den Abschnitten 4.3 oder 4.4 dennoch mitanzugeben ([9] S. 23).

Formal sollen die Hilfsstoffe im Abschnitt 6.1 einzeln pro Zeile aufgelistet werden. Gegebenenfalls soll dies für verschiedene Bestandteile des Fertigarzneimittels separat vorgenommen werden ([9] S. 23). Entsprechende Vorgaben zur Form des Unterabschnitts „Hilfsstoffe“ werden von der Wegleitung H MV4 nicht gemacht.

Gemäß beiden Vorgaben dürfen komplexe Aroma- und Duftstoffgemische mit einer allgemeinen Bezeichnung angegeben werden. Darin enthaltene Stoffe mit bekannter Wirkung, oder darin enthaltene Hilfsstoffe von besonderem Interesse nach Anhang 3a AMZV [25] sind jedoch zusätzlich qualitativ anzugeben ([17] S. 9). Die *SmPC Guideline* bietet zudem die Möglichkeit, verdeckte Authentifizierungsmarker mit einer allgemeinen Bezeichnung anstatt mit dem Hilfsstoffnamen auszuweisen ([9] S. 23). Entsprechende Angaben hierzu werden von den Schweizer Vorgaben nicht gemacht. Weiterhin sind E-Nummern im Abschnitt 6.1 gemäß der Besonderheitenliste des BfArMs [26] anzugeben, sowie in der Rubrik „Zusammensetzung“ für die Hilfsstoffe von besonderem Interesse gemäß Anhang 3a AMZV [25].

Sowohl für die deutsche als auch für die Schweizer Fachinformation entspricht die Priorität der Nomenklatur der Hilfsstoffe derjenigen für die Wirkstoffe ([9] S. 23; [17] S. 9). Diese wurde bereits ausführlich im Abschnitt 2.2.2 dieser Arbeit erläutert.

Weiterhin macht die Wegleitung H MV4 für die Hilfsstoffdeklaration spezielle Vorgaben zum Alkoholgehalt sowie zur Kohlenhydratangabe für Diabetiker. Demnach ist der Alkoholgehalt ab 100 mg pro Einzeldosis in der Rubrik „Zusammensetzung“ als Volumenprozent anzugeben ([17] S. 9). In der deutschen Fachinformation hingegen ist eine entsprechend quantitative Angabe in Volumenprozent nicht im Abschnitt 6.1, sondern im Abschnitt 4.4 aufzuführen. Darüber hinaus sind, abhängig vom Alkoholgehalt und der Zulassungsart des Arzneimittels, weitere Hinweise in den Abschnitten 4.5 und 4.7 aufzuführen ([26] S. 21ff). Detaillierte Vorgaben hierfür sind in [26] und [27] einzusehen.

Ebenfalls ist bei der Hilfsstoffdeklaration in der Rubrik „Zusammensetzung“, sofern zutreffend, ein Hinweis für Diabetiker zum Kohlenhydratgehalt anzugeben ([17] S. 9). Entsprechende Angaben in der deutschen Fachinformation erfolgen auch in diesem Fall nicht unter Abschnitt 6.1, sondern als Warnhinweis unter Abschnitt 4.4 ([26] bspw. S. 33ff).

Abschließend sind Negativdeklarationen, wie beispielsweise „laktosefrei“ oder „glutenfrei“ in der Schweizer Fachinformation zu unterlassen ([17] S. 9). Positivdeklarationen, wie beispielsweise „zahnfreundlich“ dürfen nur dann aufgeführt werden, wenn dies durch entsprechende Daten belegt wurde ([17] S. 10). Entsprechende Angaben für die deutsche

Fachinformation müssen im Einklang mit dem nationalen Heilmittelwerbegesetz [32] stehen.

2.2.16. 6.2 Inkompatibilitäten

Tabelle 18: Vergleich Abschnitt 6.2 der deutschen mit dem entsprechend thematischen Untertitel „Inkompatibilitäten der Rubrik „Sonstige Hinweise“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.2 Inkompatibilitäten“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Inkompatibilitäten“
• Obligater Abschnitt	• Kann entfallen, wenn nicht relevant
• Hinweise zu physikalischen und chemischen Inkompatibilitäten mit anderen Arzneimitteln	
• Je nach Sachlage einen von drei vorgegebenen Standardtexten aufführen	

Die in diesen Abschnitten aufzuführenden Informationen hinsichtlich Inkompatibilitäten sind für beide Fachinformation einheitlich. In der Schweizer Fachinformation ist hierfür der entsprechende Untertitel „Inkompatibilitäten“ innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ vorgesehen. Wenn nicht relevant, kann dieser auch gänzlich entfallen ([17] S. 16). In der deutschen Fachinformation hingegen ist eine sachdienliche Angabe im Abschnitt 6.2 verpflichtend.

Inhaltlich sind an dieser Stelle Angaben zu physikalischen oder chemischen Inkompatibilitäten des betreffenden Arzneimittels mit anderen Produkten aufzuführen. Das betrifft vor allen Dingen solche Arzneimittel, welche vor ihrer Verabreichung verdünnt oder rekonstituiert werden müssen, oder, welche in Kombination mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Hierfür werden inhaltlich übereinstimmende Standardtexte zur Verfügung gestellt ([11] S. 5; [17] S. 16; [19] S. 17ff). In diesem Zusammenhang ist für die Schweizer Fachinformation anzumerken, dass hierbei als eine mögliche Angabe „nicht zutreffend“ auszuwählen ist. Daher ist an dieser Stelle nicht eindeutig, ob im Falle keiner dokumentierten Inkompatibilitäten, wie bereits im vorangehenden Teil dieses Abschnittes erwähnt, gemäß [17] S. 16, auf diesen Unterabschnitt gänzlich verzichtet werden kann.

2.2.17. 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabelle 19: Vergleich Abschnitt 6.3 der deutschen mit dem entsprechend thematischen Untertitel „Haltbarkeit“ innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.3 Dauer der Haltbarkeit“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Haltbarkeit“
• Angabe Haltbarkeitsdauer des Fertigarzneimittels	• Verweis auf Verfalldatum auf Packmittel (Standardtext)
• Separate Angaben zur Haltbarkeit nach Anbruch oder Verdünnung/Rekonstitution: ⇒ Standardtexte für Parenteralia	
• Ggf. Angaben zur physikochemischen Stabilität für gesamten Konzentrationsbereich, falls unterschiedliche Konzentrationen möglich	• -

Deutsche Fachinformation „6.3 Dauer der Haltbarkeit“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Haltbarkeit“
<ul style="list-style-type: none"> Falls improvisierte Verabreichungsform aus Erwachsenenformulierung für Kinder herzustellen ist, relevante physikochemische Daten zur Lagerung und Stabilität angeben, Verweis Abschnitte 6.4 und 6.6 	<ul style="list-style-type: none"> -
<ul style="list-style-type: none"> Besondere zeitweilige Lagerungsbedingungen basierend auf vorhandenen Stabilitätsdaten auführen 	<ul style="list-style-type: none"> -
<ul style="list-style-type: none"> Haltbarkeit Medizinprodukt nach Anbruch angeben, falls relevant, und dies mit Arzneimittel abgegeben wird 	<ul style="list-style-type: none"> -

Im Abschnitt 6.3 sowie unter dem Untertitel „Haltbarkeit“ sind Informationen zur Haltbarkeit des Fertigarzneimittels sowie, gegebenenfalls, nach dessen Anbruch anzugeben

Der Hauptunterschied besteht dabei, dass im Abschnitt 6.3 die Haltbarkeitsdauer des Fertigarzneimittels in Monaten oder Jahren anzugeben ist, wohingegen in der Schweizer Fachinformation an dieser Stelle auf das Verfalldatum der Packmittel zu verweisen ist. Hierfür wird ein entsprechender Textbaustein zur Verfügung gestellt ([17] S. 17; [19] S. 18ff).

Darüber hinaus sind in beiden Fachinformationen separate Angaben zur Haltbarkeit nach Anbruch oder Verdünnung/Rekonstitution aufzuführen. Handelt es sich um ein steriles Arzneimittel, so sind hierfür entsprechende Standardtexte zu verwenden. Für den Abschnitt 6.3 sind diese gemäß der EMA-Leitlinie „*Note for guidance: Maximum shelf life for sterile medicinal products after first opening or following reconstitution*“ [33] zu formulieren, für den Untertitel „Haltbarkeit“ entsprechend der Wegleitung HMV4, beziehungsweise der Formatvorlage zur Fachinformation zu entnehmen ([17] S. 17; [19] S. 18ff).

Abschließend werden seitens der *SmPC Guideline* Vorgaben zu folgenden haltbarkeitsrelevanten Angaben gemacht ([9] S. 24):

- Zeitweilige Lagerungsbedingungen: Basierend auf vorhandenen Stabilitätsdaten sollen das Temperaturspektrum und die maximale Dauer der zeitweiligen Lagerung aufgeführt werden.
- Improvisierte Verabreichungsform für Kinder: Falls keine adäquate Formulierung für Kinder verfügbar ist, es aber möglich ist eine improvisierte Verabreichungsform aus einer bestimmten Erwachsenenformulierung herzustellen, so sind an dieser Stelle die relevanten physikochemischen Daten zur Lagerung und Stabilität anzugeben sowie ein Verweis in die Abschnitte 6.4 und 6.6.

- Haltbarkeit beigefügte Medizinprodukte: Falls ein Medizinprodukt gemeinsam mit dem Arzneimittel abgegeben wird, so ist auch dessen Haltbarkeit nach Anbruch anzugeben.

Demgegenüber werden entsprechende Vorgaben zu den oben genannten Punkten von der Wegleitung HMV4 nicht gemacht.

2.2.18. 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tabelle 20: Vergleich Abschnitt 6.4 der deutschen mit dem entsprechend thematischen Untertitel „Besondere Lagerungshinweise“ innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Besondere Lagerungshinweise“
<ul style="list-style-type: none"> • Je nach Sachlage entsprechenden Standardsatz aufführen 	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach Sachlage entsprechenden Standardsatz aufführen
<ul style="list-style-type: none"> • Für Lagerung steriler Produkte nach Anbruch Verweis nach Abschnitt 6.3 	
<ul style="list-style-type: none"> • Konsistenz besonderer Lagerungshinweise zwischen Fach-, Patienteninformation und Packmitteltext 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kein Warnhinweis für Kinder in Fachinformation 	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis für Kinder in Fachinformation zwingend

Zur Angabe der besonderen Lagerungshinweise sollen in beiden Fachinformationen vorgegebene Standardtexte genutzt werden. Für den Abschnitt 6.4 sind diese gemäß der EMA-Leitlinie „Guideline on declaration of storage conditions: A: In the product information of the medicinal product“ [34] zu formulieren, während die Wegleitung HMV4, beziehungsweise die Formatvorlage zur Fachinformation entsprechende Standardtexte für den Untertitel „Besondere Lagerungshinweise“ vorgeben ([17] S. 17ff; [19] S. 19). Darüber hinaus soll im Abschnitt 6.4, falls erforderlich, für Lagerungsbedingungen steriler Arzneimittel nach Anbruch auf den Abschnitt 6.3 verwiesen werden ([9] S. 25).

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass in der Schweizer Fachinformation an dieser Stelle ein Kinderwarnhinweis aufgeführt werden muss, wohingegen die *SmPC Guideline* die Angabe eines Kinderwarnhinweises im Abschnitt 6.4 explizit untersagt.

Abschließend ist für beide Fachinformationen an dieser Stelle zu beachten, dass die Angaben hinsichtlich der besonderen Lagerungshinweise mit denjenigen in der Patienteninformation und den Texten auf den Packmitteln konsistent sind ([9] S. 25; [17] S. 18).

2.2.19. 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabelle 21: Vergleich Abschnitt 6.5 der deutschen mit der entsprechend thematischen Rubrik „Packungen“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.5 Art und Inhalt des Behältnisses“	Schweizer Fachinformation „Packungen“
<ul style="list-style-type: none"> • Behältnis, Material beschreiben (EDQM <i>Standard Terms</i>) • Auflistung Komponenten/Applikationshilfen Fertigarzneimittel, ggf. Skala Messvorrichtung erläutern • Sterile Zubereitungen: Ggf. Hinweis Farbunterscheidung Behältnis zur Differenzierung unterschiedlicher Stärken • Ggf. Angabe ob Verschlussystem für Behältnis kindersicher ist 	<ul style="list-style-type: none"> • -
<ul style="list-style-type: none"> • Auflistung pro zugelassener Packungsgröße: ⇒ Einheiten pro Packung ⇒ Einzeldosen pro Packung ⇒ Gesamtgewicht oder Volumen Behältnis ⇒ Anzahl Behältnisse pro Faltschachtel 	<ul style="list-style-type: none"> • Auflistung pro Dosisstärke zugelassener Packungsgröße: ⇒ Abgabekategorie
<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Standardsatz: „Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht“ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Standardsatz in Klammern hinter jeweiliger Packung: „zurzeit nicht im Handel“
<ul style="list-style-type: none"> • <i>siehe Abschnitt „3. Darreichungsform“</i> Darreichungsform 	<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Zusatz für Tabletten mit Bruchrille/- kerbe: ⇒ „mit Bruchrille/-kerbe“ ⇒ „teilbar“ oder „mit Bruchrille/-kerbe teilbar“ ⇒ „Zierrille/-kerbe“

Im Abschnitt 6.5 sind unter der gleichnamigen Überschrift „Art und Inhalt des Behältnisses“ zu beschreiben. Falls zutreffend, kann die Überschrift um den Zusatz „und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation“ ergänzt werden. In der Schweizer Fachinformation sind packungsrelevante Angaben unter der Rubrik „Packungen“ aufzuführen. Die inhaltlichen Vorgaben der *SmPC Guideline* für den Abschnitt 6.5 sind hierbei umfassender als diejenigen der Wegleitung HMV4 für die Rubrik „Packungen“.

In beiden Fachinformationen sollen an dieser Stelle die zugelassenen Packungsgrößen aufgelistet werden. Diese sind für die Rubrik „Packungen“ pro Dosisstärke zusammenzufassen und die jeweilige Abgabekategorie ist anzugeben. Demgegenüber sollen im Abschnitt 6.5 zusätzlich die Einheiten und Einzeldosen pro Packung, das Gesamtgewicht oder Volumen des Behältnisses sowie die Anzahl der Behältnisse pro Faltschachtel angegeben werden ([9] S. 25). Werden nicht alle zugelassenen Packungsgrößen vermarktet, kann dies sowohl im Abschnitt 6.5 als auch in der Rubrik

„Packungen“ erwähnt werden. Entsprechende Standardtexte sind in Tabelle 21 aufgeführt ([17] S. 18; [11] S. 5).

Darüber hinaus sind im Abschnitt 6.5 die Art des Behältnisses mittels EDQM *Standard Terms* unter Nennung des Materials aufzulisten. Gegebenenfalls sind weitere Komponenten des Fertigarzneimittels, wie beispielsweise Applikationshilfen, anzugeben. Falls zutreffend, ist anzugeben ob das Verschlusssystem des Behältnisses kindersicher ist ([9] S. 25). Entsprechende Vorgaben hierzu werden von der Wegleitung HMV4 an dieser Stelle nicht gemacht.

Abschließend ist unter der Rubrik „Packungen“, sofern es sich bei der galenischen Form um eine Tablette mit Bruch- oder Zierkerbe handelt, ein Hinweis zur Teilbarkeit anzugeben. Entsprechende Textvorgaben hierfür werden von der Wegleitung HMV4 zur Verfügung gestellt und sind in Tabelle 21 aufgeführt. Je nach Funktion der Tablettenkerbe ist zusätzlich ein entsprechender Hinweis unter der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ anzugeben ([17] S. 18). In der deutschen Fachinformation hingegen sind Angaben zur Teilbarkeit von Tabletten nicht im Abschnitt 6.5, sondern ausschließlich im Abschnitt „3. Darreichungsform“ aufzuführen.

2.2.20. 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tabelle 22: Vergleich Abschnitt 6.6 der deutschen mit dem entsprechend thematischen Untertitel „Hinweise für die Handhabung“ innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Hinweise für die Handhabung“
Angaben zur Beseitigung:	
<ul style="list-style-type: none"> • Standardsätze • Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung von Zytostatika und Gegenstände welche mit Arzneimittel in Kontakt kommen • Ggf. Verweis nach Abschnitt 5.3 für Schlussfolgerungen Umweltverträglichkeitsprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vorgaben zur Beseitigung in Schweizer Wegleitung Humanarzneimittel
Hinweise zur Handhabung:	
<ul style="list-style-type: none"> • Anweisung zur Zubereitung des gebrauchsfertigen Arzneimittels 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ggf. Angaben zum Aussehen rekonstituiertes Produkt • Besondere Vorgaben zur Zubereitung spezieller Arzneimittel (bspw. Zytostatika) hinsichtlich Schutzes der damit in Kontakt kommenden Personen • Risiken berufsbedingter Exposition (ggf. Verweis in Abschnitt 4.4, 4.8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Beschreibung zur Handhabung im Anschluss an 20. Rubrik (Verweis in 16. Rubrik) • Onkologika: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Hinweis auf Zytostatika Richtlinien ⇒ Maßnahmen bei Paravasaten (sofern nicht unter Vorsichtsmaßnahmen beschrieben)

Deutsche Fachinformation „6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“	Schweizer Fachinformation „Sonstige Hinweise“ – „Hinweise für die Handhabung“
Improvisierte Zubereitung für Kinder und Jugendliche aus Erwachsenenformulierung: <ul style="list-style-type: none"> • Separater Unterabschnitt • Detaillierte Angaben zur Zubereitung (Verweis nach Abschnitt 4.2) • Ggf. Angaben zur maximalen Lagerzeit 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Im gleichnamigen Abschnitt 6.6 sollen „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ aufgeführt werden. In der Schweizer Fachinformation werden entsprechende Inhalte unter dem letzten Untertitel „Hinweise für die Handhabung“ innerhalb der Rubrik „Sonstige Hinweise“ angegeben.

Der Hauptunterschied zwischen den beiden Abschnitten besteht darin, dass die *SmPC Guideline* für den Abschnitt 6.6 sowohl Vorgaben zur Beseitigung als auch zur Handhabung des Arzneimittels macht, wohingegen die Wegleitung HMV4 lediglich Vorgaben zur Handhabung gibt. Die Angaben zur Beseitigung sollen im Abschnitt 6.6 mittels vorgegebenen Standardsätzen angegeben werden ([11] S. 6). Zusätzlich sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung von Zytostatika oder anderen für den Verabreicher potenziell gefährlichen Arzneimitteln sowie für kontaminierte Gegenstände aufzuführen. Wurde das Arzneimittel einer Umweltverträglichkeitsprüfung unterzogen, muss an dieser Stelle ein Verweis auf die im Abschnitt 5.3 aufgeführten Schlussfolgerungen erfolgen ([9] S. 25ff).

Die Angaben zur Handhabung sollen in beiden Fachinformationen Anweisungen zur korrekten Zubereitung des gebrauchsfertigen Arzneimittels umfassen ([17] S. 18). Bei zu rekonstituierenden Arzneimitteln muss im Abschnitt 6.6 zusätzlich das Aussehen des gebrauchsfertigen Arzneimittels beschrieben werden. Zudem sind an dieser Stelle die Zubereitungsanweisungen auch im Hinblick zum Schutz von Personen zu formulieren, welche mit dem Arzneimittel in Kontakt kommen, einschließlich Risiken bei berufsbedingter Exposition. Für Letztere kann zusätzlich in die Abschnitte 4.4 oder 4.8 verwiesen werden, sofern dort weitere Informationen vorliegen. Spezielle Warnhinweise zur Handhabung sind jedoch nicht an dieser Stelle, sondern im Abschnitt 4.4 zu nennen ([9] S. 25ff).

In der Schweizer Fachinformation soll an dieser Stelle, im Falle von Onkologika, ein Hinweis auf die Zytostatika Richtlinien aufgeführt werden. Zusätzlich sind Maßnahmen bei Paravasaten anzugeben, sofern diese nicht bereits unter der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ erfolgten. Sollte zur Arzneimittelhandhabung eine ausführliche Beschreibung erforderlich sein, so soll diese nicht an dieser Stelle, sondern am Ende der Schweizer Fachinformation, nach der Rubrik „Stand der Information“, erfolgen. Im

Unterabschnitt „Hinweise zur Handhabung“ ist dann ein entsprechender Verweis dorthin aufzuführen ([17] S. 18).

Abschließend kann im Abschnitt 6.6, für den Sonderfall, dass ein Arzneimittel bei der pädiatrischen Population indiziert ist aber keine adäquate Formulierung zur Verfügung steht, eine Anleitung zur Herstellung einer pädiatrischen Verabreichungsform aus einer Erwachsenenformulierung aufgeführt werden. Hierfür sind in einem separaten Unterabschnitt „Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“ detaillierte Vorgaben zur Herstellung, gegebenenfalls Informationen zur maximalen Lagerungszeit, sowie ein Querverweis in den Abschnitt 4.2 anzugeben ([9] S. 26). Im Gegensatz dazu werden in der Wegleitung HVM4 keine Angaben für entsprechende Sonderfälle gemacht.

2.2.21. 7. Inhaber der Zulassung

Tabelle 23: Vergleich 7. Abschnitt der deutschen mit der thematisch entsprechenden Rubrik „ZulassungsinhaberIn“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „7. Inhaber der Zulassung“	Schweizer Fachinformation „ZulassungsinhaberIn“
<ul style="list-style-type: none"> • Name, Anschrift des Zulassungsinhabers gemäß Handelsregisterauszug • Optional: Telefon-/Faxnummer, E-Mail-Adresse 	<ul style="list-style-type: none"> • Name, Anschrift der ZulassungsinhaberIn gemäß Handelsregisterauszug • Optional: Angabe Herstellerfirma (Ausstellung Chargenzertifikat) ⇒ Separater Titel „HerstellerIn“

Im 7. Abschnitt sowie unter der Rubrik „ZulassungsinhaberIn“ sind Name und Anschrift des Zulassungsinhabers gemäß des Handelsregisterauszugs anzugeben. Darüber hinaus können im 7. Abschnitt zusätzlich weitere Kontaktdaten des Zulassungsinhabers, wie Telefon- und Faxnummer sowie eine E-Mail-Adresse angegeben werden ([9] S. 26), wohingegen für die Rubrik „ZulassungsinhaberIn“ entsprechend zusätzliche Kontaktdaten nicht vorgesehen sind.

Für Letztere besteht jedoch die Möglichkeit im Anschluss an die ZulassungsinhaberIn die Herstellerfirma aufzuführen, unter dem separaten Titel „HerstellerIn“. Werden die Herstellungsschritte durch verschiedene Firmen ausgeführt, darf nur diejenige angegeben werden, welche die Chargenzertifikate ausstellt ([17] S. 18). Für in Deutschland zugelassene Arzneimittel sind Angaben zum Hersteller in der (für die Fachkreise publizierten) Fachinformation(-sversion) nicht vorgesehen. Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln sind Angaben zum Hersteller der Endfreigabe im Anhang IIA der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzuführen ([11] S. 8).

2.2.22. 8. Zulassungsnummer

Tabelle 24: Vergleich 8. Abschnitt der deutschen mit der thematisch entsprechenden Rubrik „Zulassungsnummer“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „8. Zulassungsnummer“	Schweizer Fachinformation „Zulassungsnummer“
<ul style="list-style-type: none"> Zulassungsnummer 	<ul style="list-style-type: none"> Zulassungsnummer ⇒ „Swissmedic“ in Klammern

Im 8. Abschnitt der deutschen sowie in der gleichnamigen Rubrik der Schweizer Fachinformationen sind die entsprechenden Zulassungsnummern, nach Erteilung durch die zuständige Arzneimittelbehörde, aufzuführen ([9] S. 26; [17] S. 18). In der Schweizer Fachinformation wird die Angabe der Zulassungsnummer ergänzt durch „Swissmedic“ in Klammern ([17] S. 18).

2.2.23. 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Tabelle 25: Inhalt des 9. Abschnitts der deutschen Fachinformation. Entsprechende Angaben sind in der Schweizer Fachinformation nicht aufzuführen.

Deutsche Fachinformation „9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung“	Schweizer Fachinformation -
<ul style="list-style-type: none"> Datum der Erteilung der Zulassung: TT. Monat JJJJ Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: TT. Monat JJJJ 	

Im 9. Abschnitt der deutschen Fachinformation sind das Datum der Zulassungserteilung sowie gegebenenfalls das Datum der letzten Zulassungsverlängerung durch die zuständige Behörde aufzuführen. Das Format ist folgendermaßen vorgegeben: TT. Monat JJJJ ([9] S. 26ff). Im Gegensatz dazu sind in der Schweizer Fachinformation weder das Zulassungsdatum noch das Datum der letzten Zulassungsverlängerung anzugeben.

2.2.24. 10. Stand der Information

Tabelle 26: Vergleich 10. Abschnitt der deutschen mit der thematisch entsprechenden Rubrik „Stand der Information“ der Schweizer Fachinformation.

Deutsche Fachinformation „10. Stand der Information“	Schweizer Fachinformation „Stand der Information“
Anpassung erforderlich:	
<ul style="list-style-type: none"> Nach textrelevanter <i>Variation</i> Nach textrelevanter <i>Urgent Safety Restriction</i> Nach Zulassungsübertragung (nur zentrale Zulassungen) 	<ul style="list-style-type: none"> Auflistung der Vorgaben siehe Anhang 1 [17]
Anzugebendes Datum in Fachinformation:	
<ul style="list-style-type: none"> Behördliches Genehmigungsdatum Implementierungsdatum <i>Urgent Safety Restriction</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Datum Textprüfung durch Swissmedic

Im 10. Abschnitt der deutschen sowie in der gleichnamigen Rubrik der Schweizer Fachinformation ist der Stand der Information anzugeben. Hierbei bestehen zum einen Unterschiede hinsichtlich der Auslöser zur Anpassung des Standes der Information und zum anderen, welches Datum in der jeweiligen Fachinformation anzugeben ist.

Eine Aktualisierung des Stands der Information im 10. Abschnitt muss nach Genehmigung einer textrelevanten *Variation* oder *Urgent Safety Restriction* erfolgen ([9] S. 27). Für die entsprechende Rubrik in der Schweizer Fachinformation sind die Vorgaben zur Anpassung des Stands der Information dem Anhang 1 der Wegleitung HMV4 zu entnehmen ([17] S. 56).

Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass im 10. Abschnitt das behördliche Genehmigungsdatum der zugrundeliegenden *Variation* oder das Implementierungsdatum im Falle einer *Urgent Safety Restriction* anzugeben ist ([9] S. 27), wohingegen in der entsprechenden Schweizer Rubrik das Datum der behördlichen Textprüfung aufgeführt wird ([17] S. 19).

2.2.25. 11. Verkaufsabgrenzung

Tabelle 27: Inhalt des 11. Abschnitts der deutschen Fachinformation. Entsprechende Angaben zur Abgabekategorie sind in der Schweizer Fachinformation nicht als separate Rubrik, sondern unter der Rubrik „Packungen“ anzugeben.

Deutsche Fachinformation „11. Verkaufsabgrenzung“	Schweizer Fachinformation -
<ul style="list-style-type: none"> • Abgabestatus 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe 2.2.19

Für in Deutschland zugelassene Arzneimittel muss in der Fachinformation gemäß AMG 11a(1d) [7] eine Angabe zur Verkaufsabgrenzung erfolgen. Hierfür wird üblicherweise der die Fachinformation abschließende 11. Abschnitt genutzt, sofern es sich nicht um Radiopharmazeutika handelt. Für diese Arzneimittelgruppe wird eine Information zur Verkaufsabgrenzung in einem 13. Abschnitt aufgeführt, da im 11. und 12. Abschnitt Angaben zur Dosimetrie und Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln anzugeben sind ([9] S. 27).

In der Schweizer Fachinformation hingegen sind entsprechende Angaben zur Abgabekategorie nicht als separate Rubrik, sondern unter Rubrik „Packungen“ aufzuführen (siehe 2.2.19).

3 Diskussion

3.1 Untergliederte Abschnitte versus gleichgestellte Rubriken

Der augenscheinlichste Unterscheid besteht in der unterschiedlichen Struktur der beiden Dokumente. Während die deutsche Fachinformation in durchweg nummerierte, themenspezifische Ab- und Unterabschnitte gliedert ist, werden in der Schweizer Fachinformationen alle 20 nichtnummerierten Rubriken gleichwertig gestellt. Ein möglicher Grund könnte damit verbunden sein, dass die Schweizer Fachinformation möglichst kurzgehalten werden soll. Insbesondere kommt dies für jene Arzneimittel zum Tragen, welche nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden dürfen. Wie auch für in Deutschland zugelassene Arzneimittel gemäß § 11a Abs. 4 AMG [7], besteht hier mit Art. 14 Abs. 2 AMZV [15] die Möglichkeit, anstelle der Patienteninformation dem Arzneimittel die Fachinformation beizulegen. In diesem Fall muss die Printversion dreisprachig gedruckt werden (Anh. 4 Abs. 1 AMZV [15]). Durch das Gleichstellen der Rubriken könnten übergeordnete Abschnittsüberschriften wie beispielsweise „4. Klinische Angaben“ der deutschen Fachinformation eingespart werden. In einem dreisprachigen Dokument wird dadurch sogar dreifach Platz eingespart.

3.2 Unterschiedlicher Umfang und Detaillierungsgrad der Vorgaben

Die Wegleitung HMV4 gibt oft allgemein formulierte und kurz gehaltene Vorgaben, wohingegen die *SmPC Guideline* detailliertere und umfangreichere Informationen bietet. Dies spiegelt sich im Umfang der beiden Dokumente wider. Während der Teil „Erläuterungen zur Fachinformation“ der Wegleitung HMV4 12 Seiten beträgt, bietet die *SmPC Guideline* mit 29 Seiten doppelt so viel Umfang.

Mit Bezug auf die Arbeit von Meusburger [16] scheint dies eine bewusste Form der Ausarbeitung von Schweizer Vorgaben zu sein. Die Autorin zeigte beim Vergleich der deutschen und Schweizer Rechtsvorgaben zur Arzneimittelzulassung, dass die Schweizer Vorgaben allgemein und kurz gehalten formuliert sind, wohingegen die entsprechenden Paragraphen im deutschen Arzneimittelgesetz umfangreicher und detaillierter ausgearbeitet sind (vgl. [16] S. 52). Analog dazu wurde beispielsweise in dieser Arbeit festgestellt, dass die Vorgaben zur Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, mit „...Angabe von Risikopopulationen inklusive Erkennungsmerkmale...“ (vgl. [17] S. 12) kurz und allgemein gehalten sind, wohingegen hierunterfallende Risikopopulationen in der *SmPC Guideline* folgendermaßen detailliert beschrieben werden: Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer produkt-/ oder klassenassoziierten UAW, ältere Patienten,

Kinder, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie Patienten, mit speziellen Geno-/ oder Phänotyp (vgl. [9] S. 11).

Gemäß Meusbürger [16] biete dieses Vorgehen für den Schweizer Gesetzgeber eine große Flexibilität, da die Gesetzestexte weniger häufig überarbeitet werden müssen. Allerdings gehe dies mit einem geringeren Informationsgehalt einher, sodass die Verantwortung des Zusammentragens detaillierter Informationen an den Anwender übertragen werde (vgl. [16] S. 52). Zur gleichen Schlussfolgerung kommt auch die Verfasserin dieser Arbeit. Durch die allgemein gehaltenen Vorgaben der Wegleitung HVM4 ist es für den Anwender, sprich den RA Manager, mit zeitaufwändiger Recherchearbeit verbunden, alle möglichen Anwendungsfälle und spezifischen Informationen zusammenzutragen, um diese in der entsprechenden Rubrik wiederzugeben. Im Vergleich dazu sind die detaillierten Vorgaben der *SmPC Guideline* für den RA Manager schneller umsetzbar, da die abzudeckenden Punkte und spezifischen Anwendungsfälle für die einzelnen Abschnitte sofort ersichtlich sind.

Abschließend könnte ein weiterer Grund für die allgemein gehaltenen Vorgaben der Wegleitung HVM4 darin liegen, dass diese primär als Hilfsmittel an die Verwaltungsorgane gerichtet ist, um die rechtlichen Vorgaben einheitlich anzuwenden. Der RA Manager als Anwender auf Unternehmensseite wird dabei erst an zweiter Stelle als Adressat aufgeführt (vgl. [17] S. 5). Da ein Behördenmitarbeiter im tagtäglichen Umgang mit Fachinformationstexten ein Experte für die aufzuführenden Inhalte in den einzelnen Rubriken darstellt, sind Details in den Vorgaben nicht notwendig. Zudem bleibt somit ein Ermessensspielraum erhalten. Im Vergleich dazu besitzt der textverantwortliche RA Manager auf Unternehmensseite, je nach Jobprofil, nicht die entsprechende Routine eines Behördenmitarbeiters. Dies trifft vor allen Dingen auf jene aus kleinen und mittelständischen Unternehmen zu, welche meist ein breit gefächertes Aufgabengebiet abdecken.

3.3 Unterschiede in der Informationsabfolge

In dieser Arbeit ist aufgefallen, dass in einigen Fällen dieselbe Information an unterschiedlichen Stellen in der jeweiligen Fachinformation aufgeführt wird. Beispielsweise werden im 1. Abschnitt der deutschen Fachinformation neben dem Handelsnamen die Stärke und Darreichungsform angegeben (zudem wiederholte Angabe im 2. Abschnitt), wohingegen im Schweizer Pendant die beiden Letztgenannten nicht unter der ersten, sondern einmalig unter der Rubrik „Zusammensetzung“ aufzuführen sind.

Weiterhin sind die Wirkstoffe im 2. Abschnitt qualitativ und quantitativ anzugeben, während diese in der Rubrik „Zusammensetzung“ nur qualitativ benannt werden. Die

Wirkstoffmenge wird dagegen unter der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmengen pro Einheit“ aufgeführt. An dieser Stelle ist zudem die unterschiedliche Platzierung der Hilfsstoffe hervorzuheben. Als sogenannte Volldeklaration werden diese in der Rubrik „Zusammensetzung“ qualitativ, sowie diejenigen gemäß Anhang 3a AMZV [25] zusätzlich quantitativ angegeben. In der deutschen Fachinformation hingegen werden lediglich die entsprechenden sonstigen Bestandteile von besonderem Interesse im 2. Abschnitt quantitativ aufgeführt. Die Gesamtheit aller Hilfsstoffe wird zudem noch einmal im Abschnitt 6.1 genannt. Wie bereits im vorherigen Abschnitt 3.2 diskutiert, kann hierbei vor allem die Vermeidung von Doppelnennungen in der Schweizer Fachinformation als Bestreben angesehen werden, das Dokument möglichst kurz zu halten, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche parallele dreisprachige Abfassung in der Printversion. Nach Auffassung der Autorin dieser Arbeit bietet eine Volldeklaration aller Hilfsstoffe an einer einzigen Stelle im Dokument zudem Komfort und Zeitersparnis für den Anwender. So muss beispielsweise ein Arzt oder (Krankenhaus-)Apotheker nicht blättern, um eine vollumfängliche Übersicht zur Arzneimittelzusammensetzung zu erhalten.

Weitere Beispiele für unterschiedliche Informationsplatzierungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 28: Beispiele für unterschiedliche Informationsplatzierungen zwischen der deutschen und Schweizer Fachinformation.

Inhalt	Deutsche Fachinformation	Schweizer Fachinformation
Aus Sicherheitsgründen von klinischen Studien ausgeschlossene Patientengruppen	Als Kontraindikation unter Abschnitt 4.3	Als Warnhinweis unter der Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“
Sicherheitsprofile spezieller Patientengruppen	Abschnitt 4.8 als jeweils separate Unterabschnitte	Abweichende Nebenwirkungsprofile in einleitendem Abschnitt der Rubrik „Nebenwirkungen“
Langzeitsicherheitsdaten	Abschnitt 4.8: Zusammenfassung mit Verweis nach Abschnitt 5.1 für weitere Informationen	Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“
Zweck von Bruch- und Zierkerben bei Tabletten	3. Abschnitt: Angabe zum Zweck (Teilbarkeit zur Dosierung, erleichterten Einnahme oder Zierrille)	Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmengen pro Einheit“: Hinweis falls Teilbarkeit zur Dosierung notwendig Rubrik „Dosierung/Anwendung“: Unter „Anwendung“ Hinweise zur Bruch- oder Zierrille Rubrik „Packungen“: Angabe zum Zweck
Quantitative Angaben zum Alkoholgehalt in Volumenprozent	Abschnitt 4.4	Rubrik „Zusammensetzung“ ab 100 mg pro Einzeldosis als Volumenprozent

Mit Blick auf die Ergebnisse von Müller [8], welche in ihrer Arbeit unter anderem die Nutzungshäufigkeit der einzelnen Fachinformationsabschnitte bei deutschen Ärzten untersucht hatte, sind die übrigen Unterschiede in der Informationsplatzierung gemäß Tabelle 28 in der Schweizer Fachinformation eher kritisch zu bewerten. Die Autorin zeigte, dass die Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Nebenwirkungen“ zu den am meist genutzten Fachinformationsabschnitten zählen (vgl. [8] S. 122).

Unter diesem Aspekt stellt zum einen die zusätzliche Zusammenfassung von Langzeitsicherheitsdaten im Abschnitt 4.8, nach Meinung der Autorin der vorliegenden Arbeit, eine sinnvolle risikominimierende Maßnahme dar, um den behandelnden Arzt auf etwaige Risiken aufmerksam zu machen. Für detaillierte Informationen wird der Arzt in den Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ verwiesen. Da der letztgenannte Abschnitt gemäß [8] S. 123 von den befragten Ärzten selten oder nie genutzt wird, besteht möglicherweise das Risiko, dass durch die alleinige Angabe von Daten zur Langzeitsicherheit unter diesem Abschnitt, wie in der Schweizer Fachinformation unter der entsprechenden Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ gehandhabt, die Information vom behandelnden Arzt nicht gelesen wird.

Zum anderen wäre das Aufführen von Studienpopulationen, welche aus Sicherheitsgründen aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden auch für die Schweizer Fachinformation unter der Rubrik „Kontraindikationen“ zu prüfen. Der entsprechende Abschnitt 4.3 der deutschen Fachinformation wurde von den befragten Ärzten häufiger gelesen ([8] S. 122) als die in der Schweizer Fachinformation genutzte Rubrik „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ zur Angabe aller aus Studien ausgeschlossenen Patientenpopulationen.

Die beiden letztgenannten Punkte in Tabelle 28 sind besonders für den texterstellenden RA Manager von Bedeutung. Hierbei stellt die Vorgehensweise zur Platzierung von Angaben zu Bruch- oder Zierkerben in der Schweizer Fachinformation eine Ausnahme zur Einmalnennung in der Schweizer Fachinformation dar. Während in der deutschen Fachinformation lediglich im 3. Abschnitt einmalig ein Hinweis zum Zweck erforderlich, muss die entsprechende Angabe in der Schweizer Fachinformation zum einen doppelt und zum zweiten je nach Zweck der Bruch- oder Zierkerbe an unterschiedlicher Stelle im Dokument erfolgen. Ist die Teilbarkeit zur Dosierung belegt, so ist darauf in der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmengen pro Einheit“ hinzuweisen, während Angaben zur Teilbarkeit für eine erleichterte Einnahme aber nicht zur Dosierung unter der Rubrik „Dosierung/Anwendung“ aufgeführt werden sollen. Zudem hat unter der Rubrik „Packungen“ eine weitere (doppelte) Angabe zum Zweck der Tablettenkerbe zu erfolgen.

Abschließend muss der RA Manager für Angaben zum Alkoholgehalt sowohl die unterschiedliche Informationsplatzierung als auch die Zulassungsart für in Deutschland zugelassene Arzneimittel beachten. Während in der deutschen Fachinformation quantitative Angaben zum Alkoholgehalt in Volumenprozent prinzipiell als Warnhinweis im Abschnitt 4.4 erfolgen sollen, ist eine Angabe in Volumenprozent (ab 100 mg pro Einzeldosis) im Schweizer Dokument für die Rubrik „Zusammensetzung“ vorgeschrieben. Entsprechende Warnhinweise sind gemäß Anhang 3a AMZV [25] nur für die Schweizer Packungsbeilage vorgesehen. Darüber hinaus ist hinsichtlich der anzugebenden Standardtexte für die deutsche Fachinformation die Zulassungsart entscheidend. So sind für rein nationale Verfahren mit mindestens 0,05 g Ethanol pro Einzelgabe die Texte der AMWarnV [35] zu verwenden (betrifft: flüssige Zubereitungen zur oralen Einnahme, Injektionslösungen, Infusionslösungen sowie für Mund- oder Rachendesinfektionsmittel). Für EU- und rein nationale Verfahren mit weniger als 0,05 g Ethanol pro Einzelgabe sind dagegen die Texte der *Excipients Guideline* [27] für orale und parenterale Darreichungsformen anzugeben (vgl. [26] S. 20ff).

3.4 Konträre Vorgaben und Vorgehensweisen

In dieser Arbeit wurden folgende konträre Vorgaben für die Erstellung der deutschen und Schweizer Fachinformation identifiziert:

Tabelle 29: Konträre Vorgaben zur Erstellung der deutschen und Schweizer Fachinformation.

	Deutsche Fachinformation	Schweizer Fachinformation
Beschreibung Gegenanzeigen	Umfassende Beschreibung	Auflistung in Stichpunkten
Angaben zur Beeinflussung der Fertilität	Unter Abschnitt 4.6	Unter relevanten Rubriken „Kontraindikationen“, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ etc.
Gewichtung der Auswirkungen auf Fahrtüchtigkeit	„mäßig“ und „gering“ als separate Kategorien aufzuführen	„mäßig, gering“ als eine Kategorie aufzuführen
Häufigkeitskategorie Nebenwirkungen bei geringer Datenlage	„Unbekannt“, Begriff „Einzelfälle“ ist zu vermeiden	„Einzelfälle“, Begriff „unbekannt“ ist zu vermeiden
Kinderwarnhinweis	Abschnitt 6.4: explizit untersagt	Unter „Besondere Lagerungshinweise“: verpflichtend

Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass ausgenommen die Punkte „Gegenanzeigen“ und „Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit“ für alle übrigen Vorgaben die jeweils andere Vorgehensweise ausdrücklich untersagt wird. So ist in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ die Häufigkeitskategorie für UAWs bei geringer Datenlage als „Einzelfälle“ auszuweisen unter ausdrücklicher Vermeidung des Attributs „unbekannt“ ([17] S. 14). Im Gegensatz dazu sind im Abschnitt 4.8 entsprechende UAWs unter der Häufigkeitsangabe

„unbekannt“ anzugeben, wobei eine Verwendung des Begriffs „Einzelfälle“ untersagt wird ([9] S. 17).

Weiterhin sind im Abschnitt 4.6 Angaben zu den Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fertilität anzugeben ([9] S. 15), wohingegen dieses Vorgehen für die Rubrik „Schwangerschaft/Stillzeit“ ausdrücklich untersagt wird. Angaben zur Fertilität sollen in der Schweizer Fachinformation als Warnhinweise, Gegenanzeigen oder Nebenwirkungen etc. in den relevanten Rubriken aufgeführt werden ([17] S. 13). In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass in der Formatvorlage zur Fachinformation unter der Rubrik „Schwangerschaft, Stillzeit“ dennoch ein optionaler Unterabschnitt „Fertilität“ aufgeführt wird ([19] S. 11), wobei dessen Informationsgehalt nach obiger Vorgabe der Wegleitung HVM4 an dieser Stelle unklar bleibt.

Anhand der oben angeführten Punkte wird ersichtlich, dass die Vorgaben der Wegleitung HVM4 nicht 1:1 in der Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation wiedergegeben werden. Daraus lässt sich schließen, dass die beiden Dokumente für den anwendenden RA Manager, ergänzend zueinander zu betrachten sind. Weitere Beispiele für dieses diskrepante Vorgehen sind in den Vorgaben für die Rubriken „Interaktionen“ und „Präklinische Daten“ zu finden. In beiden Fällen stellt die Formatvorlage zur Schweizer Fachinformation zusätzliche Untertitel zur Untergliederung der Rubriken zur Verfügung, welche in der Wegleitung HVM4 nicht erwähnt werden. Dies mag für einen RA Manager, der bisher ausschließlich mit der *SmPC Guideline* und dem *QRD Template* gearbeitet hat zunächst etwas verwirrend erscheinen, da die Vorgaben der *SmPC Guideline* auf die Formatvorlage des *QRD Templates* abgestimmt sind. Insbesondere ist die Untergliederung der einzelnen Abschnitte mittels Unterüberschriften in diesen Vorgabedokumenten einheitlich ausgewiesen.

Abschließend ist aufgefallen, dass der Gebrauch von Querverweisen in andere Fachinformationsabschnitte konträr gehandhabt wird. Während die *SmPC Guideline* grundsätzlich empfiehlt bei themenübergreifenden Inhalten in andere Abschnitte mit weiterführenden Informationen zu verweisen, wird die Verwendung von Querverweisen seitens der Wegleitung HVM4 sehr sparsam gehandhabt. Beispielsweise gibt die *SmPC Guideline* für den Abschnitt 4.2 vor, zur Beschreibung einer Dosisanpassung aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in die für den spezifischen Fall relevanten Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2 zu verwiesen werden. Dagegen werden entsprechende Vorgaben für die Rubrik „Dosierung/Anwendung“ nicht gemacht. Hierbei soll hervorgehoben werden, dass die Wegleitung HVM4 nur an einer einzigen Stelle, nämlich für den Untertitel „Hinweise zur Handhabung“ einen Querverweis empfiehlt. Für den Fall, dass eine ausführliche Beschreibung zur Handhabung des Arzneimittels erforderlich ist,

kann diese am Ende der Fachinformation, nach der Rubrik „Stand der Information“ aufgeführt werden. Unter dem Untertitel „Hinweise zur Handhabung“ ist dann entsprechend dorthin zu verweisen.

Die dargestellten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die einzelnen Rubriken in der Schweizer Fachinformation bewusst separiert gehalten werden, sodass Inhalte jeweils nur an einer einzigen Stelle im Dokument aufgeführt werden. Dagegen kann die deutsche Fachinformation als ein vernetztes Dokument angesehen werden, da die einzelnen Abschnitte durch die vielen Querverweise miteinander verbunden sind. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, eine bewusste Abgrenzung zu den EU Dokumenten zu schaffen, um somit der Schweizer Fachinformation einen eigenen charakteristischen Stil zu verleihen.

3.5 Unterschiedliche Informationspräsentation für die pädiatrische Population

Sowohl in der Schweizer (Art. 13 (2) AMZV [15]; Art. 54a HMG [14]) als auch in der deutschen (Art. 28 VO (EG) Nr. 1901/2006 [36]) Fachinformation sind relevante Studienergebnisse aufzuführen, welche im Rahmen eines pädiatrischen Prüfkonzeptes durchgeführt wurden, unabhängig davon ob die pädiatrische Indikation zugelassen ist. Während die Rechtsvorgaben zur Durchführung pädiatrischer Studien für beide Länder ähnlich sind, ist beim Vergleich in dieser Arbeit aufgefallen, dass die Informationspräsentation der relevanten Ergebnisse in der jeweiligen Fachinformation teilweise unterschiedlich gehandhabt wird. Eine Übersicht ist in der folgenden Tabelle 30 dargestellt:

Tabelle 30: Unterschiedliche Informationspräsentation für die Pädiatrie in der deutschen und Schweizer Fachinformation.

Inhalt	Deutsche Fachinformation	Schweizer Fachinformation
Fachinformationsabschnitte für welche Angaben zur Pädiatrie, gemäß der jeweiligen Vorgaben, gefordert werden	Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3, 6.6	Rubriken „Dosierung/Anwendung“, „Unerwünschte Wirkungen“, „Eigenschaften/Wirkungen“, „Pharmakokinetik“
Angaben als separater Unterabschnitt	In allen oben genannten Abschnitten außer 5.2	Rubriken „Dosierung/Anwendung“, „Eigenschaften/Wirkungen“, „Pharmakokinetik“
Betitelung „Kinder und Jugendliche“	Für alle oben genannten Abschnitte außer 6.6	Für Rubriken „Dosierung/Anwendung“, „Pharmakokinetik“

Zum einen werden für die Schweizer Fachinformation insgesamt weniger Angaben für die Pädiatrie gefordert als im Vergleich zu den Vorgaben für das deutsche Pendant. Sofern relevant, werden für die Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 und 6.6 spezielle

Vorgaben an die aufzuführenden pädiatrischen Informationen gemacht, wohingegen dies in der Schweizer Fachinformation nur auf die Rubriken „Dosierung/Anwendung“, „Eigenschaften/Wirkungen“, „Pharmakokinetik“ sowie „Unerwünschte Wirkungen“ zutrifft. Hiervon wiederum sind die relevanten Inhalte nur in den drei erstgenannten Rubriken unter einem separaten Unterabschnitt aufzuführen, während dies für die deutsche Fachinformation, mit Ausnahme für den Abschnitt 5.2, für alle übrigen oben genannten neun Abschnitte zu erfolgen hat.

Insbesondere ist dabei die Betitelung der pädiatrischen Unterabschnitte unterschiedlich. Während jene in der deutschen Fachinformation, ausgenommen Abschnitt 6.6 („Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“), einheitlich mit „Kinder und Jugendliche“ zu überschreiben sind, wird entsprechender Untertitel nur für die Rubriken „Dosierung/Anwendung“ sowie „Pharmakokinetik“ vorgegeben. Dagegen werden zur Betitelung der pädiatrischen Angaben in der Rubrik „Unerwünschte Wirkungen“ keine Vorgaben gemacht, während diese in der Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ mit „Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten“ zu überschreiben sind.

Darüber hinaus ist aufgefallen, dass auch an dieser Stelle die Schweizer Vorgaben weniger detailliert gehalten werden. Beispielsweise wird für die Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“ lediglich vorgeschrieben pädiatrische Daten unter einem separaten Unterabschnitt anzugeben. Diese werden jedoch nicht weiter spezifiziert ([17] S. 15). Im Gegensatz dazu wird für den entsprechenden Abschnitt 5.1 detailliert beschrieben, welche pädiatrische Daten anzugeben sind: Demnach sind die Ergebnisse aller klinisch relevanten Studien nach Altersgruppen gegliedert, sowie relevante Sicherheitsdaten aufzuführen. Zudem ist darauf zu achten, dass die Ergebnisse konfirmatorischer Studien jene aus Forschungsstudien ersetzen (vgl.[9] S. 20).

Abschließend sollen in der deutschen Fachinformation, falls relevant, Angaben zu alternativen Darreichungsformen für Kinder erfolgen. Dies betrifft die Abschnitte 4.2 (Hinweis auf für Kinder besser geeignete Darreichungsformen) und 6.6 (Anwendungsvorschrift zur Herstellung einer für Kinder besser geeigneten Verabreichungsform aus Erwachsenenformulierung). Entsprechende Angaben werden dagegen von den Schweizer Vorgaben nicht gefordert.

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten dieser Arbeit diskutiert, könnte auch an dieser Stelle ein möglicher Grund für die insgesamt weniger geforderten Informationen für die Pädiatrie in dem Bestreben liegen, den Anpassungs- und Änderungsaufwand der Vorgabendokumente gering zu halten. So wird die Verantwortung zum Aufführen relevanter Inhalte an den Antragsteller beziehungsweise die Zulassungsinhaberin delegiert (vgl. [16] S. 52).

Durch eine hervorgehobene Präsentation der pädiatrischen Inhalte in einem separaten Unterabschnitt im jeweils thematisch zugehörigen Fachinformationsabschnitt, sind nach Meinung der Autorin, die relevanten Informationen für die Fachkreise, beispielsweise den behandelnden Kinderarzt, in der deutschen Fachinformation schneller auffindbar als im Schweizer Pendant. Insbesondere sind die relevanten Angaben durch die Verwendung der einheitlichen Überschrift „Kinder und Jugendliche“ schnell innerhalb der jeweiligen Abschnitte aufzufinden.

Da die pädiatrische Informationspräsentation nicht Teil der zum 01.01.2019 in Kraft getretenen Änderungen der Schweizer Fachinformationsvorgaben waren, scheint dieses Vorgehen bewusst gehalten zu werden und eine Harmonisierung mit den entsprechenden Vorgaben in der EU aktuell nicht beabsichtigt. Jedoch soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Schweizer Gesetzgebung mit Art. 67a HMG [14] im Zuge der kürzlich erfolgten Revision des Schweizer Heilmittelrechts an anderer Stelle Maßnahmen ergriffen hat, um die Arzneimittelsicherheit bei Kindern nachhaltig zu verbessern. Hierbei handelt es sich um die Initiative *SwissPedDose* [37]. Hierunter versteht sich eine Datenbank, welche Fachärzten spezielle Dosierungsempfehlungen für Kinder zur Verfügung stellt. Die zugrunde liegenden Daten stammen dabei aus Krankenhausapotheken ausgewählter Schweizer Kinderkliniken. In einem anschließenden landesinternen, standardisierten Harmonisierungsprozess werden hieraus fortlaufend Dosierungsempfehlungen für die jeweiligen Wirkstoffe festgelegt (vgl. [38]). Der Betrieb von *SwissPedDose* wurde im April 2018 gestartet.

3.6 Einzelne Inhalte ausschließlich in einer Fachinformation aufgeführt

Abschließend ist im Rahmen der durchgeführten Analyse in dieser Arbeit aufgefallen, dass einige Inhalte nur in einer beiden Fachinformationen aufgeführt werden. Am prägnantesten sticht hierbei hervor, dass für die Schweizer Fachinformation keine verpflichtenden Angaben zum Aussehen des Arzneimittels gefordert werden. Während in der deutschen Fachinformation sowohl das Aussehen des Fertigarzneimittels (3. Abschnitt), gegebenenfalls jenes des rekonstituierten Produktes (Abschnitt 6.6), als auch die Art des Behältnisses zu beschreiben (Abschnitt 6.5) sind, können unter der Rubrik „Darreichungsform und Wirkstoffmenge(n) pro Einheit“ lediglich „fakultativ“ Angaben zum Aussehen des Arzneimittels gemacht werden (vgl. [17] S. 10). Zudem wird seitens der Wegleitung HMGV4 keine Beschreibung des Behältnisses gefordert. Weitere relevante Inhalte, welche gemäß den in dieser Arbeit analysierten Vorgaben nur in einer beiden Fachinformationen aufzuführen sind, sind in der nachfolgenden Tabelle 31 zusammengefasst:

Tabelle 31: Inhalte, die gemäß der in dieser Arbeit analysierten Vorgaben nur in einer der beiden Fachinformationen aufzuführen sind.

Inhalt	Deutsche Fachinformation	Schweizer Fachinformation
Verdeckte Authentifizierungsmarker mit allgemeiner Bezeichnung anstatt mit Hilfsstoffnamen angeben	Abschnitt 6.1	Keine Angaben
Haltbarkeitsdauer	Abschnitt 6.3: Angabe Haltbarkeitsdauer Fertigarzneimittel in Monaten/Jahren	Rubrik „Sonstige Hinweise – Haltbarkeit“: Verweis auf Verfalldatum Packmittel
Hinweise zur Beseitigung	Abschnitt 6.6	Keine Angaben
Angaben zum Hersteller	Nur bei zentralen Zulassungen: Anhang IIA Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	Rubrik „ZulassungsinhaberIn“
Datum Zulassung/Verlängerung	9. Abschnitt	Nicht aufzuführen
Aktualisierung „Stand der Information“	10. Abschnitt: Nach Genehmigung einer textrelevanten <i>Variation</i> oder <i>Urgent Safety Restriction</i>	Vorgaben gemäß Anhang 1 der Wegleitung HMV4

Ein möglicher Grund dafür, dass Angaben zum Aussehen des Arzneimittels in der Schweizer Fachinformation nicht verpflichtend sind, könnte wie bereits an vorherigen Beispielen diskutiert, mit dem Bestreben nach einem möglichst kurzgehaltenen Dokument zusammenhängen. In der Packungsbeilage sollen Angaben zum Arzneimittelaussehen nur dann aufgeführt werden, wenn dies auch in der Fachinformation erfolgt ist ([17] S. 10). Somit stehen den Fachkreisen, sofern von der ZulassungsinhaberIn nicht freiwillig aufgeführt, keine Angaben zum Aussehen des Arzneimittels zur Verfügung. In der EU waren Angaben zum Aussehen des Arzneimittels im Hinblick auf vergangene Fälle von Arzneimittelfälschungen, bis zum Inkrafttreten der Fälschungsrichtlinie am 09. Februar 2019 [39], eine wesentliche Vorkehrung, um gefälschte Medikamente zu erkennen. Beispielsweise waren in den Jahren 2013 und 2014 Fälschungen der onkologischen Präparate Sutent® und Herceptin® über den Parallelvertrieb in die legale Lieferkette nach Deutschland gelangt [40]. Dabei war aufgefallen, dass die Fälschungen ein vom Original abweichendes Aussehen aufwiesen. Im Falle der Sutent® Fälschungen hatte das Pulver in den Kapseln eine andere Farbe [40], während beim gefälschten Herceptin® der Inhalt der Behältnisse flüssig war, anstatt des in den Arzneimittelinformationen ausgewiesenen weiß-gelben Pulvers [41].

In der Schweiz hingegen scheint das Thema Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette eine untergeordnete Rolle zu spielen. Zuzufolge eines Berichtes des Schweizer Radio und Fernsehens vom Mai 2019 seien, unter Berufung auf die Swissmedic, Arzneimittelfälschungen in Schweizer Aufmachung in der legalen Lieferkette noch nie aufgetaucht (vgl. [42]). In diesem Zusammenhang ist es daher nicht

verwunderlich, dass in der Wegleitung HVM4 keine Vorgaben zur Angabe verdeckter Authentifizierungsmarker gemacht werden (siehe Tabelle 31).

Die übrigen in Tabelle 31 aufgeführten Punkte sind vor allen Dingen für den texterstellenden RA Manager relevant. Neben den unterschiedlichen Angaben zur Haltbarkeitsdauer sowie zum Zulassungs- und Verlängerungsdatum gilt es zu beachten, dass hinsichtlich den Herstellerangaben die Zulassungsart des Arzneimittels in Deutschland zu berücksichtigen ist. Während bei Medikamenten mit nationalen Zulassungen (MRP, DCP, rein national) keine Angaben zum Hersteller aufzuführen sind, werden jene bei zentral zugelassenen Arzneimitteln im Anhang IIA der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben. Weiterhin werden seitens der Wegleitung HVM4 keine Vorgaben für Angaben zur Beseitigung des Arzneimittels gemacht. Aus bereits genehmigten Schweizer Fachinformationen geht jedoch hervor, dass entsprechende Angaben zur Arzneimittelbeseitigung dennoch im Unterabschnitt „Hinweise für die Handhabung“ der Rubrik „Sonstige Hinweise“ aufgeführt werden können [43].

Der wesentlichste Punkt den es zu beachten gilt, sind jedoch die unterschiedlichen Auslöser für eine Aktualisierung des Standes der Informationen in den beiden Fachinformationen. Während dieser für die deutsche Fachinformation immer nach Genehmigung einer textrelevanten *Variation* oder *Urgent Safety Restriction* anzupassen ist, sind die Bedingungen zur Aktualisierung der Schweizer Fachinformation im Anhang 1 der Wegleitung HVM4 [17] nachzuschlagen. Hiernach ist beispielsweise der Stand der Information aufgrund einer Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels nicht anzupassen. Im Gegensatz dazu zieht diese Art der Änderung in der EU für Arzneimittel mit nationalen Zulassungen (MRP, DCP, rein national) eine Anpassung des Standes der Information nach sich, da diese mittels einer textrelevanten, genehmigungspflichtigen Typ IB Variation zu erfolgen hat ([44] S. 5).

Daraus wird deutlich, dass trotz der ähnlichen inhaltlichen Vorgaben ein *Copy* und *Paste* der deutschen Texte in die Schweizer Fachinformation beziehungsweise eine analoge Vorgehensweise bei der Texterstellung nicht möglich sind. Vielmehr ist es für den RA Manager unabdingbar die jeweiligen Vorgaben im Detail zu kennen, um so für das Unternehmen wertvolle Zeit beim Textreview mit den Behörden zu sparen.

4 Fazit

In dieser Masterarbeit wurden die Vorgaben zur Gestaltung der deutschen und Schweizer Fachinformation im Detail analysiert und verglichen. Im Fokus standen dabei inhaltliche Vorgaben für Arzneimittel mit chemisch synthetischen Wirkstoffen, sowie formale Gestaltungsvorgaben im Hinblick auf das bei den Behörden einzureichende Manuskript.

Zielsetzung war es die Gemeinsamkeiten und wesentlichen Unterschiede hervorzuheben und daraus abgeleitete Implikationen für den texterstellenden Regulatory Affairs Manager auf Unternehmensseite sowie für die medizinischen Fachkreise als Adressaten des Dokumentes zu diskutieren.

Hierbei wurde gezeigt, dass relevante Unterschiede im Umfang und Detaillierungsgrad der Vorgaben, in der Dokumentenstruktur, der Informationsfolge sowie in der Informationspräsentation für die Pädiatrie bestehen. Darüber hinaus wurden konträre Vorgaben und Vorgehensweisen identifiziert, sowie Informationen erfasst, welche nur in jeweils einer der beiden Fachinformationen aufgeführt werden.

Hinsichtlich der medizinischen Fachkreise lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass je nach Land eine unterschiedliche Vorgehensweise zu nutzen ist, um an dieselbe Information in der jeweiligen Fachinformation zu gelangen. Während die deutsche Fachinformation als vernetztes Dokument darauf ausgelegt ist, den Leser über eine Stelle im Dokument durch Verwendung von Querverweisen und Mehrfachnennungen an vollumfängliche Information zu einem bestimmten Aspekt zu führen, wird in der Schweizer Fachinformation Wert darauf gelegt, jede Information nur einmal an einer bestimmten Stelle im Dokument aufzuführen. Die einzelnen Rubriken werden inhaltlich separat gehalten. Dies setzt beim Anwender ein Vorwissen voraus, unter welcher Rubrik die gesuchte Information zu finden ist, zugunsten eines kürzeren Dokumentes.

Für den texterstellenden Regulatory Affairs Manager ergibt sich aus dem Vergleich dieser Arbeit die Notwendigkeit die Vorgaben beider Länder im Detail zu kennen, um die Textbegutachtung durch die Behörden effizient zu gestalten. Obwohl die Vorgaben in vielen Punkten vergleichbar sind, ist ein *Copy* und *Paste* der Texte zwischen den thematisch entsprechenden Abschnitten nicht möglich. Dies trifft sowohl auf inhaltlicher Ebene zu, als auch im Hinblick auf die stilistischen Mittel. Diese werden in den beiden Fachinformationen teilweise konträr gehandhabt.

Mit Blick auf die Historie der jungen bundesweiten Schweizer Arzneimittelgesetzgebung scheint hierbei eine schrittweise Anpassung an die EU-Vorgaben stattzufinden, jedoch mit der bewussten Abgrenzung einen eigenen Stil zu wahren.

Eine interessante Aufgabe für weitere Untersuchungen wäre es, die Auswirkungen der unterschiedlichen Vorgaben auf die Packungsbeilage und die Etikettierung zu analysieren.

5 Summary

In this thesis, the specifications for the design of the German and Swiss Summary of Product characteristics (SmPC) are analyzed and compared in detail. Thereby, focus is on the content requirements for medicinal products with chemically synthetic active ingredients as well as formal design requirements with regard to the manuscript to be submitted to the competent authorities.

The aim is to highlight the similarities and essential differences and to discuss the implications derived from these for the text-responsible regulatory affairs manager on the company side, as well as for the healthcare professionals as addressees of the document.

It is shown that there are relevant differences in the extent and level of detail of the specifications, in the document structure, the sequence of information, as well as in the presentation of information for paediatric patients. In addition, contrary specifications and procedures are identified and information was detected which is to be listed in only one of the two SmPCs.

With regard to the healthcare professionals, the results allow the conclusion that, depending on the country, a different approach must be used to obtain the same information in the respective document. The German SmPC, as a cross-linked document, is designed to guide the reader to full information of a specific aspect by using cross-references and duplicate entries. In contrast, in the Swiss SmPC focus is laid on the mention of each information only once at a specific point in the document. The content of the individual sections is kept separate. This requires the user to have prior knowledge of the category under which the information sought can be found, in favor of a shorter document.

For the text-responsible regulatory affairs manager, the comparison of this work reveals the necessity of knowing the requirements of both countries in detail in order to efficiently navigate through the text assessment by the relevant competent authority. Although the guidelines are comparable in many respects, it is not possible to copy and paste the texts between the thematically corresponding sections of the German and Swiss SmPC. This applies both to the content level and to the stylistic means used, which in some cases are contrary between the two documents.

With regard to the history of the young nationwide Swiss pharmaceutical legislation, a gradual adaptation to the EU requirements seems to take place, but with the deliberate delimitation to maintain its own style.

6 Quellenverzeichnis

- [1] “Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG) vom 22. Dezember 2010.”
- [2] “Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 12 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist.”
- [3] Swissmedic, “AW-Working instructions Swiss Module 1 Specification for eCTD Version 1.4, URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/submissions/ectd.html>, Abruf am 18.11.2019.”
- [4] EMA, “Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU Version 4.0, URL: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjO4Jnz9vXIAhXRI1AKHVhyDiUQFjAAegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fsubmission.ema.europa.eu%2Ftiges%2Fdocs%2FeCTD%2520Guidance%2520v4%25200-20160422-final.pdf&usg=AOvVaw3pm8HuGSWVxZetnQ8aa6v5>, Abruf am 19.11.2019.”
- [5] “Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.”
- [6] “Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.”
- [7] “Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Gesetz vom 09.08.2019 (BGBl. I S. 1202) m.W.v. 16.08.2019.”
- [8] Müller, Ulrike Dr., “Optimierung der Arzneimittelinformation zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und der Qualität zur Notwendigkeit der Implementierung und Nutzung von Fachinformationen in der täglichen ambulanten Verordnungspraxis (2006), URL: <https://elib.suub.uni-bremen.de/diss/docs/00010310.pdf>, Abruf am 19.11.2019.”
- [9] EU Kommission, “A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC), Revision 2, September 2009, URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf, Abruf am 18.11.2019.”
- [10] EU Kommission, “Mitteilung an die Antragsteller Band 2C, in: Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, URL: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_de, Abruf am 04.11.2019.”
- [11] EMA, “QRD Template Version 10.1, 06/2019 (deutschsprachig), URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates>, Abruf am 04.11.2019.”

[12] Heads of Medicines Agencies, "Internetseite des CMDh, URL: <https://www.hma.eu/126.html>, Abruf am 04.11.2019."

[13] BfArM, "Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Absatz 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Absatz 7 Satz 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen) vom 14. April 2015, URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.html, Abruf am 19.11.2019."

[14] "Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000, Stand am 1. Januar 2019."

[15] Swissmedic, "Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln, Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV) vom 9. November 2001, Stand am 1. Januar 2019."

[16] Meusburger, Madeleine Dr., "Die Zulassung von Arzneimitteln im Schweizer Heilmittelgesetz und seiner Revision – ein Vergleich mit dem deutschen Arzneimittelgesetz, MDRA Masterarbeit 2015."

[17] Swissmedic, "Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4; Version 1, 01.01.2019; VM-ID: ZL000_00_027d_WL - Wegleitung / V1.0 / gra, tsj / dts / 01.01.2019, URL: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/documents/humanarzneimittel_hmv4.html, Abruf am 19.11.2019."

[18] Swissmedic, "Wegleitung Formale Anforderungen HMV4, ZL000_00_020d_WL - Wegleitung / V0.1 / dts, tsj / dts / 01.01.2019, URL: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/documents/humanarzneimittel_hmv4.html, Abruf am 19.11.2019."

[19] Swissmedic, "Formatvorlage zur Fachinformation für Humanarzneimittel, URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/aips.html>, Dateiname: ZL000_00_041d_VL Fachinformation für Humanarzneimittel ausführlich HMV4 (DOC, 200 kB, 11.07.2019), Abruf am 19.11.2019."

[20] Swissmedic, "Internetseite der Swissmedic zur Übersicht über die HMG Revision 2 mit Relevanz auf Arzneimittelinformationen und Erneuerung der Zulassung, URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/specials/hmv4-ambvmedicrime-info/product-information-authorisations-renewal.html>, Abruf am 06.11.2019."

[21] Dalla Torre, Simon Dr., "Präsentation zur Volldeklaration anlässlich des Informationsanlass der Swissmedic für Fach- und Medizinalpersonen vom 20. Juni 2018, URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjYxtSmqNblAhUI26QKHjD5YQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fwww.swissmedic.ch%2Fdam%2Fswissmedic%2Fde%2Fdokumente%2Fstab%2Fveranstaltung%2Fhmg%2Fvolldeklaration.pdf.download.pdf%2F03_Volldeklaration_Philipp%2520Weyermann.pdf&usg=AOvVaw

0CARvum0INszFoOhsxPNxd, Abruf am 06.11.2019.”

[22] WHO, “Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances; URL: https://www.who.int/medicines/services/inn/FINAL_WHO_PHARM_S_NOM_1570_web.pdf?ua=1; Abruf am 25.10.2019,” 2017.

[23] EDQM, “EDQM Standard Terms online Datenbank, URL: <https://www.edqm.eu/register/index.php>, Abruf am 19.11.2019.”

[24] BfARM und PEI, “Gemeinsame Bekanntmachung über die zu verwendenden Standardsätze in der Fachinformation und Packungsbeilage zum Berichten von Nebenwirkungen sowie für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, gemäß § 11 Absatz 1b und § 11a Absatz 1 Satz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom: 03.07.2013; BAnz AT 07.08.2013 B10.”

[25] Swissmedic, “Anhang 3a Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22; Stand vom 01.01.2019, URL: https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/recht-normen/HMV4-SMC-Appendices/AMZV-Anh-3a-Pharmazeutische-Hilfsstoffe.pdf.download.pdf/20180913_Anh_3a_AMZV_Pharmazeutische-Hilfsstoffe-beso-Interesse_de.pdf, Abruf am 16.11.2019.”

[26] BfArM, “Besonderheitenliste des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) / Version 1-12, März 2016 auf Basis der Excipients-Guideline (CPMP/463/00 Final, Juli 2003), der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung sowie umgesetzter nationaler Stufenplanmaßnahmen; URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Besonderheitenliste/_node.html, Abruf am 19.11.2019.”

[27] EU Kommission, “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 2, März 2018, URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling>, Abruf am 19.11.2019.”

[28] “Anti-Doping-Gesetz vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2210), das zuletzt durch Artikel 6 Absatz 5 des Gesetzes vom 13. April 2017 (BGBl. I S. 872) geändert worden ist.”

[29] Deutsche Aids-Hilfe, “Arzneimittel-Wechselwirkungen in der HIV-Therapie, MED-INFO Medizinische Informationen zu HIV und Aids, Aktualisierte Auflage 2015; URL: <https://www.aidshilfe.de/shop/pdf/3223>, Abruf am 18.11.2019.”

[30] EMA, “Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling; EMEA/CHMP/203927/2005.”

[31] International Conference on Harmonisation (ICH), “Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®), Leitfaden, MedDRA Version 16.0, März 2013.”

[32] "Heilmittelwerbegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3068), das zuletzt durch Artikel 16 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist."

[33] EMA, "Note for guidance: Maximum shelf life for sterile medicinal products after first opening or following reconstitution, URL:<https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following-reconstitution>, Abruf am 19.11.2019."

[34] EMA, "Guideline on declaration of storage conditions: A: In the product information of the medicinal product, URL:https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjsgPmM9_XIAhWNb1AKHUWRARMQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fscientific-guideline%2Fguideline-declaration-storage-conditions_en.pdf&usg=AOvVaw2mjbRWh74_x4-E2GEOV3M1, Abruf am 19.11.2019."

[35] "Arzneimittel-Warnhinweisverordnung vom 21. Dezember 1984 (BGBl. 1985 I S. 22)."

[36] "Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004."

[37] "SwissPedDose - Schweizer Datenbank zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern, URL:<https://swisspeddose.ch>, Abruf am 24.10.2019."

[38] Blasius, Helga Dr., "Neues Verzeichnis für Kinderdosierungen, URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/01/15/neues-verzeichnis-fuer-kinderdosierungen/chapter:2>; Abruf am 22.10.2019," *Dtsch. Apoth.*, Jan. 2018.

[39] "Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette," Jan. 2011.

[40] Holzgrabe, Ulrike, "Biologika ohne Wirkstoff, URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-372014/biologika-ohne-wirkstoff/>, Abruf am 19.11.2019," *Pharm. Ztg.*, vol. 2014, no. 37, Oct. 2014.

[41] Kusnick, Carolina Dr., "Vorsicht! Gefälschtes Herceptin® EMA warnt vor manipulierten Ampullen mit Trastuzumab, URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-17-2014/vorsicht-gefaelschtes-herceptin-r>, Abruf am 19.11.2019," *Dtsch. Apoth.*, vol. 2014, no. 17, p. S. 30, Apr. 2014.

[42] Schweizer Radio und Fernsehen, "Über 3000 illegal importierte Arzneimittel abgefangen, URL: <https://www.srf.ch/news/schweiz/viele-gefaelschte-praeparate-ueber-3000-illegal-importierte-arzneimittel-abgefangen>; Abruf am 22.10.2019," Feb. 2019.

[43] "Schweizer Fachinformation zum Arzneimittel Herceptin® (Stand: Oktober 2019), abrufbar über die Arzneimittelinformationsplattform der Swissmedic, URL:

<http://www.swissmedicinfo.ch/#section16>; Abruf am 24.10.2019.”

[44] EU Kommission, “Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products,

URL:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiPwqDC9_XIAhXOb1AKHcF8ARAQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fhealth%2Fsites%2Fhealth%2Ffiles%2Ffiles%2Ffeudralex%2Fvol-2%2Fc_2013_2008%2Fc_2013_2008_pdf%2Fc_2013_2804_en.pdf&usg=AOvVaw1uZPzcklSFsL5WrqK-qBiT, Abruf am 19.11.2019.”

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Dr. Stefanie Hirsch