

**Verbot von Titandioxid in der Lebensmittelbranche
und regulatorische Auswirkungen auf die Arzneimittelindustrie**

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit
zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“

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

vorgelegt von
Birgül Kurt
geboren in Cham

Regensburg 2022

Betreuerin und Erstgutachterin: Dr. Cornelia Nopitsch-Mai

Zweitgutachterin: PD Dr. Anke Schiedel

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich im Studium begleitet und unterstützt und so zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Frau Dr. Cornelia Nopitsch-Mai für die hilfreichen sowie konstruktiven Anregungen und Diskussionen vor und während der Anfertigung dieser Masterarbeit.

Frau PD Dr. Anke Schiedel danke ich für die Prüfung und Erstellung des Zweitgutachtens dieser Masterarbeit.

Danke auch an das gesamte Team der DGRA-Geschäftsstelle für die Organisation des MDRA-Studiums. Für die Beratung zu organisatorischen Fragestellungen zur Masterarbeit möchte ich Frau Dr. Jasmin Fahnenstich herzlich danken.

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	I
II Abkürzungsverzeichnis	III
III Abbildungsverzeichnis	IV
IV Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Titandioxid - ein begehrter Rohstoff mit einzigartigen Merkmalen.....	1
1.2 Regulation von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 in der EU.....	2
2 Verbot von Titandioxid E 171 in der Lebensmittelbranche in der EU.....	3
2.1 Neubewertung der Sicherheit von zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffen	4
2.2 Gutachten zum Titandioxid E 171	6
2.2.1 EFSA, 2016 - Titandioxid E 171 ist sicher.....	7
2.2.2 ECHA, 2017 - Titandioxid E 171 ist ein Gefahrenstoff der Kategorie 2	8
2.2.3 EFSA, 2018 - Titandioxid E 171 ist sicher.....	10
2.2.4 ANSES, 2019 - Titandioxid E 171 muss besser charakterisiert werden.....	11
2.2.4.1 EFSA, 2019 - Gutachten der EFSA von 2016 und 2018 sind valide.....	11
2.2.4.2 Frankreich - Verbot von Titandioxid E 171 in Lebensmitteln ab 01.01.2020	12
2.2.5 EFSA, 2019 - EU-Spezifikation von Titandioxid E 171 soll überarbeitet werden.....	13
2.2.6 EFSA, 2021 - Sicherheit von Titandioxid E 171 kann nicht zweifelsfrei belegt werden	14
2.3 Konsequenz des EFSA-Gutachtens von 2021 für die Lebensmittelbranche	16
2.4 Link zur Arzneimittelindustrie.....	16
3 Regulatorische Auswirkungen auf die Arzneimittelindustrie in der EU.....	17
3.1 Analyse der EMA von Titandioxid E 171 in Arzneimitteln.....	17
3.1.1 Technischer Zweck der Verwendung.....	18
3.1.2 Durchführbarkeit der Ersetzung.....	19
3.1.3 Festlegung eines Übergangszeitraums für die schrittweise Abschaffung	21
3.1.4 Konsequenz der Analyse der EMA für die Arzneimittelindustrie	22
3.2 Regulatorische Anforderungen für die Ersetzung von Titandioxid E 171.....	23
3.2.1 Vorgehen bei Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind	25
3.2.2 Vorgehen bei Arzneimitteln, die bereits zugelassen sind	25
3.2.2.1 Wahl eines alternativen Hilfsstoffs.....	26
3.2.2.2 Erforderliche Unterlagen.....	26

3.2.2.2.1	Änderungskategorien	27
3.2.2.2.2	Änderungstypen	30
3.2.2.3	Verfahrensdauer	31
3.2.2.4	Zusammenfassung der regulatorischen Anforderungen	34
4 	Diskussion.....	36
4.1	Internationale Sicht auf das Geschehen rund um Titandioxid E 171 in der EU	36
4.2	Regulatorische Herausforderungen an die Arzneimittelindustrie in der EU	39
4.3	Ausblick	43
5 	Zusammenfassung	44
V	Literaturverzeichnis.....	VI
VI	Anhang.....	XV
Anhang I	Tabelle 1	XV
Anhang II	Tabelle 2	XVI
Anhang III	Tabelle 3	XVII
Anhang IV	Tabelle 5	XVIII
Anhang V	Tabelle 6	XIX
Anhang VI	Tabelle 7	XXIV
Anhang VII	Tabelle 8	XXXIV
Anhang VIII	Tabelle 10.....	XXXV

II Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
ANS	Gremium der EFSA: Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Lebensmitteln zugesetzte Nährstoffquellen / Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food
ANSES	Französische Agentur für Lebensmittel, Umwelt und Arbeitsschutz Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
bzw.	beziehungsweise
CLP	Europäische Chemikalienverordnung (EG) Nr. 1272/2008, Classification, Labelling and Packaging
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CMDv	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary
EC	Europäische Kommission / European Commission
ECHA	Europäische Chemikalienagentur / European Chemicals Agency
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit / European Food Safety Authority
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
EU	Europäische Union / European Union
FAF	Gremium der EFSA: Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Aromastoffe Panel on Food Additives and Flavourings
ggf.	gegebenenfalls
ICH	International Council for Harmonisation
RAC	Ausschuss der ECHA: Ausschuss für Risikobewertung Committee for Risk Assessment, RAC
TiO ₂	Titandioxid
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization
VNRAs	Änderungen im Tierarzneimittelbereich, die seitens der Behörden keine Bewertung erfordern
VRAs	Änderungen im Tierarzneimittelbereich, die seitens der Behörden eine Bewertung erfordern
z.B.	zum Beispiel

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1

Ansicht einer Ganzkörperexpositions-kammer mit Lufteinlass oben und Abluftauslass unten. Im Inneren der Kammer ist eine Drahtgeflecht-Käfigeinheit angezeichnet/abgebildet.

Bildquelle: Wong BA. Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation. *Toxicologic Pathology*. 2007; 35(1):3-14. doi:10.1080/01926230601060017.

Dieses Bild darf für diese Masterarbeit genutzt werden, siehe SAGE Publishing – Rights Link: Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation, subject to the following limitations. You may use a single excerpt or up to 3 figures tables.

Abbildung 2

Gutachten von der EFSA und der ECHA zum Lebensmittelzusatzstoff E 171, von 2016 bis 2018

Abbildung 3

Gutachten von der EFSA, der ECHA und der ANSES zum Lebensmittelzusatzstoff E 171, von 2016 bis 2019

Abbildung 4

Gutachten von der EFSA zum Lebensmittelzusatzstoff E 171, von 2016 bis 2021

Abbildung 5

Weltkarte. Die 27 EU-Mitgliedstaaten und der Europäische Wirtschaftsraum sind in blau abgebildet.

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1

Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid-Gemischen,
gemäß der *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008* ^[20]

Tabelle 2

EU-Spezifikation für Titandioxid E 171,
gemäß der *Verordnung (EU) Nr. 231/2012* ^[7]

Tabelle 3

Einträge zum Lebensmittelzusatzstoff Titandioxid E 171 in den Anhängen II und III der
Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 ^[6],
vor/nach dem Zulassungsentzug für Lebensmittel gemäß der *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34]

Tabelle 4

Eigenschaften des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid E 171 und deren Bedeutung

Tabelle 5

Änderungsanzeige der Kategorie B.II.a.3.a) 1. gemäß Variation Classification Guideline ^[52]

Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52–54]

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche
Unterlagen

Tabelle 8

Änderungstypen: Einteilung der Änderungen nach Grad der Auswirkungen auf die Qualität,
Sicherheit und Wirksamkeit

Tabelle 9

Verfahrensablauf von Änderungsanzeigen

Tabelle 10

Verfahrensdauer einer Änderungsanzeige vom Typ IB im Rahmen eines europäischen
Verfahrens (MRP/DCP)

1 | Einleitung

1.1 Titandioxid - ein begehrter Rohstoff mit einzigartigen Merkmalen

Seit der Entdeckung in den Jahren 1790 und 1795 ^[1-4] ist die anorganische Verbindung Titandioxid mit der chemischen Formel TiO_2 - ein geruchloses, geschmacksneutrales und nicht-lösliches Pulver - weltweit zu einem geschätzten und nicht mehr wegzudenkenden Rohstoff in einer breiten Palette an gebräuchlichen Produkten geworden. So wurde mit Titandioxid im Jahr 2020 ein globaler Umsatz von ca. 17 Mrd. USD erwirtschaftet, Tendenz steigend. ^[5]

Den wirtschaftlichen Erfolg hat dieser Alleskönner seinen einzigartigen Merkmalen zu verdanken. Titandioxid – das gerne auch als das „weißeste weiß“ bzw. „ultraweiß“ beschrieben wird – zeichnet sich nicht nur durch seine aufhellenden Eigenschaften sowie eine hohe Leucht- und Deckkraft aus, sondern ist unter anderem auch thermostabil, chemisch inert und praktisch unlöslich in Wasser, hat einen hohen Brechungsindex und ein sehr hohes Lichtstreuvermögen. Es besitzt daher aus koloristischer Sicht das höchste Deckvermögen aller Weißpigmente, ebenso ein hervorragendes Aufhellvermögen gegenüber farbigen Medien.

Dank dieser Merkmale ist Titandioxid zu einem äußerst nützlichen und wichtigen Inhaltsstoff für viele Branchen geworden. Zu diesen zählen unter anderem die Branchen und Industrien für Farben (in diesem Bereich ist Titandioxid auch als Weißpigment PW 6 bekannt), Kosmetika (hier bekannt als weißer Farbstoff unter dem Color Index CI 77891) und Lebensmittel sowie Arzneimittel (zugelassen als Lebensmittelzusatzstoff E 171 *).

Als Lebensmittelfarbstoff E 171 eignet sich das Pigment Titandioxid in der Lebensmittelindustrie sowie der pharmazeutischen Industrie nicht nur zum Einfärben und Aufhellen der jeweiligen Produkte, sondern weist noch weitere äußerst wichtige funktionale Eigenschaften auf. So erreicht man dank Titandioxid bei z.B. Dragees glatte Überzüge, eine hohe Deckkraft und zudem einen Schutz gegen UV-Strahlung, dem vor allem im Arzneimittelbereich eine sehr große Bedeutung zukommt.

* E 171 In der Europäischen Union sind alle Lebensmittelzusatzstoffe mit E-Nummern gekennzeichnet und sind stets auf den Verpackungen der Lebensmittel, in denen sie verwendet werden, auf der Liste der Inhaltsstoffe anzugeben.

1.2 Regulation von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 in der EU

In der Europäischen Union (EU) sind die Anforderungen an Zusatzstoffe im Lebensmittelbereich in der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe* ^[6] verankert, welche frühere Rechtsvorschriften sowohl auf Europäischer als auch auf nationaler Ebene konsolidiert sowie ersetzt und damit die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen in der Gemeinschaft harmonisiert hat. Titandioxid ist dabei gemäß Anhang II * der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] als Farbstoff in verschiedenen Lebensmitteln zugelassen. Für die Herkunft, die Reinheitskriterien und alle sonstigen erforderlichen Informationen zu Titandioxid gelten festgelegte Anforderungen, die in der *Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission vom 9. März 2012 mit Spezifikationen für die in den Anhängen II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates aufgeführten Lebensmittelzusatzstoffe* ^[7] definiert sind (EU-Spezifikation).

Im Bereich der Arzneimittelherstellung (Human- und Tierarzneimittel) sind Farbstoffe gemäß der *Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. April 2009 über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen* ^[8] reguliert. Kraft dieser Richtlinie dürfen nur die Farbstoffe im Arzneimittelbereich eingesetzt werden, die nach der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen sind.

In der Konsequenz bedeutet das Folgendes: Sämtliche Entscheidungen und Beschlüsse zur Anwendung von Titandioxid im Lebensmittelbereich haben einen unmittelbaren Einfluss auf dessen Einsatz im Arzneimittelbereich, wie bereits im Titel der vorliegenden Arbeit hingedeutet wird: „*Verbot von Titandioxid in der Lebensmittelbranche und regulatorische Auswirkungen auf die Arzneimittelindustrie*“. Wie es in der Europäischen Union am 14. Januar 2022 zum Verbot von Titandioxid in der Lebensmittelbranche kam und welchen regulatorischen Herausforderungen nun die pharmazeutische Industrie gegenübersteht, wird auf den nächsten Seiten dieser Arbeit zusammengefasst und herausgearbeitet.

* Gemeinschaftsliste (= EU-Liste) der für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe und ihrer Verwendungsbedingungen.

In Anhang III war das Titandioxid E 171 zur Verwendung von Kaliumaluminiumsilicat (E 555) als Trägerstoff aufgeführt (siehe Tabelle 3 im Anhang).

2 | Verbot von Titandioxid E 171 in der Lebensmittelbranche in der EU

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden mit der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] frühere Rechtsvorschriften sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene konsolidiert sowie ersetzt und damit die Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen in der Gemeinschaft harmonisiert. Ziel war ein umfassendes und straffes Verfahren für das „...*ordnungsgemäße Funktionieren des Binnenmarkts sowie ein hohes Niveau des Schutzes der menschlichen Gesundheit und der Verbraucher einschließlich der Wahrung der Verbraucherinteressen...*“. Um dies zu gewährleisten, erlauben folgende Artikel/Passagen der jeweiligen Verordnungen eine mögliche Anpassung bezüglich der EU-Listen der Lebensmittelzusatzstoffe:

- Artikel 3 Absatz 1 der *Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen* ^[9] besagt, dass auf Initiative der Europäischen Kommission (EC, EU-Kommission) oder auf Antrag eines Mitgliedstaates oder einer betroffenen Person die EU-Liste der Lebensmittelzusatzstoffe aktualisiert werden kann.
- Artikel 32 Absatz 1 der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe* ^[6] besagt, dass alle Lebensmittelzusatzstoffe, die bereits vor dem 20. Januar 2009 in der EU zugelassen wurden, einer neuen Risikobewertung durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) unterzogen werden. Des Weiteren wurde in dieser Verordnung definiert, dass durch die EU-Kommission ein Programm zur Neubewertung der Sicherheit bereits vor dem 20. Januar 2009 in der Europäischen Union zugelassener Lebensmittelzusatzstoffe aufzustellen sei.

2.1 Neubewertung der Sicherheit von zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffen

Das entsprechende Bewertungsprogramm wurde zeitnah in der *Verordnung (EU) Nr. 257/2010 der Kommission vom 25. März 2010 zur Aufstellung eines Programms zur Neubewertung zugelassener Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über Lebensmittelzusatzstoffe* ^[10] definiert. Gemäß Programm sollten dabei unter anderem folgende Kriterien bei der Festlegung der Prioritäten für die Neubewertung herangezogen werden:

- Zeitpunkt der letzten Bewertung durch den Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss (Scientific Committee on Food SCF / Vorgänger der EFSA) oder die EFSA:
 - 1975 hatte der SCF keine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake, ADI) für Titandioxid festgelegt. 1977 nahm der SCF das Titandioxid in die Kategorie „*Farben, für die keine ADI festgelegt wurde, die aber in Lebensmitteln verwendet werden können*“ auf. ^[11]
 - Die EFSA wurde „...2002 als Agentur der Europäischen Union gegründet, um als unparteiische Quelle wissenschaftlicher Beratung für Risikomanager zu dienen und über Risiken im Zusammenhang mit der Lebensmittelkette zu informieren.“ ^[12]
- Verfügbarkeit neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.
- Verwendungsumfang des Lebensmittelzusatzstoffs in Lebensmitteln sowie die Exposition des Menschen gegenüber dem Lebensmittelzusatzstoff.

Wichtig zu erwähnen ist hier die klare Unterscheidung des Titandioxid-Pigments vom Titandioxid-Nanomaterial (je nach Einsatzbereich wird Titandioxid in verschiedenen Feinheitsgraden hergestellt):

- Im Bereich der Lebensmittel- und Arzneimittelherstellung wird das weiße pigmentäre Titandioxid E 171 mit einer Größe von ca. 200 – 350 nm eingesetzt. Die Pigmentpartikel des Titandioxids stellen dabei ungefähr 98 % der Gesamtproduktion dar. ^[13]
- Als Nanomaterial (siehe nächste Seite für die Definition eines Nanomaterials) besteht Titandioxid aus primären Partikeln, die kleiner als 100 nm sind. In dieser Form ist Titandioxid farblos und weist verbesserte UV-Brechungs- und Absorptionseigenschaften auf. ^[13]

Der Begriff „Nanomaterial“ ist nach der *Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten* ^[14] als ein natürlicher oder hergestellter Wirkstoff oder nicht wirksamer Stoff definiert, „*der Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregat oder als Agglomerat enthält und bei dem mindestens 50 % der Partikel in der Anzahlgrößenverteilung ein oder mehrere Außenmaße im Bereich von 1 nm bis 100 nm haben.*“

Nanopartikel können sich im Körper anreichern, in Zellen eindringen und dort Entzündungen hervorrufen. Ob Nanopartikel Krebs beim Menschen auslösen oder fördern können, kann bisher nicht endgültig beantwortet werden.

Die Sicherheit des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid E 171 sollte gemäß dem Programm der Europäischen Kommission bis zum 31.12.2015 durch die EFSA neu bewertet werden, um eine Grundlage für eine Entscheidung der Institutionen des Risiko-managements (Europäische Kommission, Mitgliedstaaten und Europäisches Parlament) zu bilden, ob Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 in der EU weiterhin zugelassen bleiben kann.

2.2 Gutachten zum Titandioxid E 171

Zwischen 2016 und 2021 wurden zum Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 mehrere Gutachten vorgelegt. Diese stammen vom zuständigen Gremium der EFSA, vom zuständigen Ausschuss der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) und der französischen Agentur für Lebensmittel, Umwelt und Arbeitsschutz (ANSES):

EFSA, siehe Homepage ^[15]

Zuständiges Gremium: Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Aromastoffe
Panel on Food Additives and Flavourings - FAF

Das FAF-Gremium führt die Aufgaben des früheren ANS-Gremiums fort. Die Zuständigkeit für die Bewertung von Nährstoffquellen wurde abgegeben, dafür kam die Zuständigkeit zur Bewertung von Aromastoffen hinzu. Aufgabe des FAF-Gremiums ist die Bewertung der Sicherheit chemischer Stoffe, die im Lebensmittelbereich Anwendung finden, sowie die Exposition der Verbraucher diesen gegenüber.

ECHA, Europäische Chemikalienagentur / European Chemicals Agency, siehe Homepage ^[16]

Zuständiger Ausschuss: Ausschuss für Risikobewertung
Committee for Risk Assessment - RAC

Aufgabe des RAC-Ausschusses ist die Prüfung von Vorschlägen zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen. Der RAC-Ausschuss arbeitet die Stellungnahmen der ECHA zu Risiken von Stoffen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt aus und gibt damit „eine Stellungnahme zu der vorgeschlagenen harmonisierten Einstufung von Stoffen als krebserzeugend, erbgutverändernd, fortpflanzungsgefährdend oder als Inhalationsallergen oder von Fall zu Fall im Hinblick auf andere Wirkungen ab“. ^[16] Die endgültigen Entscheidungen aber werden von der EU-Kommission getroffen.

ANSES, französische Agentur für Lebensmittel, Umwelt und Arbeitsschutz

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, siehe Homepage ^[17]

Die ANSES ist sowohl auf europäischer als auch auf internationaler Ebene tätig. Die Agentur befasst sich mit der Bewertung von Gesundheitsrisiken und spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Überwachung und Forschung.

Die jeweiligen Gutachten werden auf den folgenden Seiten in chronologischer Reihenfolge vorgestellt.

2.2.1 EFSA, 2016 - Titandioxid E 171 ist sicher

Das Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Lebensmitteln zugesetzte Nährstoffquellen der EFSA (Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, ANS), das 2008 eingerichtet wurde, legte das wissenschaftliche Gutachten schließlich im September 2016 vor. ^[11] Dabei wurden die Anwendungsvielfalt (Aufnahmewege: oral, dermal oder inhalativ) und die verfügbaren Daten über Absorption, Verteilung und Ausscheidung von Titandioxid - unter Einschluss des Aspekts der Unterscheidung des Pigments vom Nanomaterial - betrachtet. In die Bewertung des ANS-Gremiums ist auch die Durchführung einer Bewertung durch die Europäische Chemikalienagentur für einen Vorschlag zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid eingeflossen (publiziert 2017 ^[18]), auf die noch auf den nächsten beiden Seiten eingegangen wird. Das ANS-Gremium kam in seinem Gutachten zu dem Schluss, dass

- Titandioxid E 171 hauptsächlich aus mikroskopisch kleinen Teilchen mit weniger als 3,2 Massenprozent an Nanopartikeln (< 100 nm) bestehe,
- die Absorption von oral verabreichtem Titandioxid äußerst gering (mikro- und nanoskalig; höchstens 0,02 – 0,1 % der verabreichten Dosis) und dessen geringe Bioverfügbarkeit offenbar unabhängig von der Partikelgröße sei und
- oral aufgenommenes Titandioxid wahrscheinlich keine genotoxische Gefahr darstelle und damit gesundheitlich unbedenklich für den Verbraucher sei.

Die EFSA wies jedoch auf Datenlücken zur Reproduktionstoxizität und zur Charakterisierung des Lebensmittelzusatzstoffs E 171 hin. In der Konsequenz gab das Gremium die Empfehlung ab, neue Studien durchzuführen (erweiterte 90-Tage-Studie oder Mehr-Generationen- bzw. erweiterte Ein-Generationen-Studie gemäß den geltenden OECD-Richtlinien), um die Lücken zu möglichen Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu schließen, die es ermöglichen könnten, eine zulässige tägliche Aufnahmemenge festzulegen. Des Weiteren solle zusätzlich die EU-Spezifikation ^[7] dahingehend angepasst werden, dass eine Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung und des Anteils der Partikel in Nanogröße erfolgt und dass die Höchstwerte für Verunreinigungen mit toxischen Elementen überarbeitet werden.

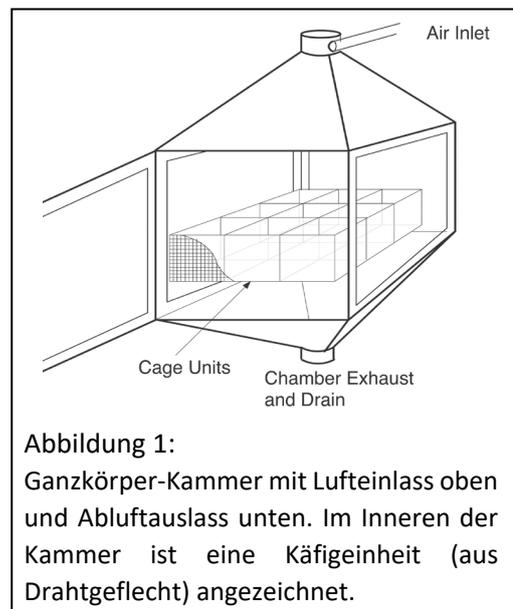
Daraufhin erfolgte am 30. Januar 2017 eine öffentliche Aufforderung durch die Europäische Kommission zur Vorlage wissenschaftlicher/technologischer Daten betreffend Titandioxid E 171, die gemäß dem Gutachten des ANS-Gremiums benötigt werden. ^[19]

2.2.2 ECHA, 2017 - Titandioxid E 171 ist ein Gefahrenstoff der Kategorie 2

Wie bereits auf der Seite zuvor erwähnt, war in die Bewertung des ANS-Gremiums der EFSA von 2016 auch die Durchführung einer Bewertung durch die ECHA für einen Vorschlag zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid in der Europäischen Chemikalienverordnung (*Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen* ^[20], = CLP-Verordnung) eingeflossen. Bei deren Bewertung fungierte die französische Agentur ANSES im Namen der zuständigen Behörde des französischen Mitgliedstaates als Berichtersteller. Die Stellungnahme der ECHA wurde schließlich von deren RAC-Ausschuss ausgearbeitet und im September 2017 veröffentlicht ^[18].

Demnach kam die ANSES in ihrem Bericht vom Mai 2016 zu dem Schluss, dass nach oraler oder dermaler Verabreichung von Titandioxid keine karzinogenen Bedenken bestünden, Titandioxid jedoch beim Einatmen als potenziell krebserregend für den Menschen angesehen und daher als ‚karzinogen - Kategorie 1B‘ eingestuft werden sollte. Basis für diese Einstufung war die Publikation von Heinrich *et al.* von 1995 ^[21], in der Inhalationsexperimente an Ratten und Mäusen durchgeführt wurden. Prüfmaterial war Titandioxid mit einem Partikeldurchmesser von 15 bis 40 nm. Die Kontrollgruppen erhielten reine Luft.

Die Tiere wurden dabei 18 Stunden pro Tag, an fünf Tagen die Woche und bis zu 24 Monate in Ganzkörperkammern exponiert und somit einer hohen Staubbelastung ausgesetzt (siehe Abbildung 1 zur Veranschaulichung einer Versuchsdurchführung in Ganzkörper-Kammern ^[22]). Bei den Ratten verstarb mehr als die Hälfte der Tiere in der Testgruppe während des Experiments (60 %). In der Kontrollgruppe war die Mortalitätsrate mit 42 % ebenfalls sehr hoch. 32 von 100 Ratten entwickelten Lungentumore, während es



in der Kontrollgruppe nur 1 Tier mit einem Adenokarzinom gab. Bei den Mäusen entwickelten in der Testgruppe 14 % der Tiere Lungentumore, in der Kontrollgruppe waren es sogar 30 % (statistisch nicht signifikant). An diesem Punkt ist wichtig zu wissen, dass

Ratten im Gegensatz zu Mäusen nicht husten können und dadurch bei hohen Dosen von sehr kleinen Partikeln eine Lungenüberladung auftritt und in der Folge Lungentumore entstehen ^[23].

Der RAC-Ausschuss resümierte, dass die Effekte der von der ANSES aufgeführten Hauptstudie von Heinrich *et al.*, 1995 ^[21] (inhalative Verabreichung) nicht auf einer intrinsischen Toxizität des Titandioxids, sondern auf allgemeinen Partikeleffekten beruhe. Daher sah der Ausschuss die von der ANSES angedachte Einstufung des Titandioxids als ‚karzinogen - Kategorie IB‘ als nicht gerechtfertigt an. Trotz seines eigenen Hinweises, dass epidemiologische Studien keinen Zusammenhang zwischen der Exposition am Arbeitsplatz und einem Risiko für Krebs feststellen konnten, stellte der RAC dennoch fest, dass sich die Relevanz der tierexperimentellen Daten für den Menschen nicht ausschließen ließe und zudem gefährlicher Staub oder gefährliche Tröpfchen bei der Verwendung von titandioxidhaltigen Gemischen bilden könnten. Um die Gefahr für die menschliche Gesundheit möglichst gering zu halten, sei es daher notwendig, die Verwender über die Vorsichtsmaßnahmen zu informieren, die getroffen werden müssen. ^[18] Damit sei die Aufnahme und Einstufung des Titandioxids in die Europäische Chemikalienverordnung (*Verordnung (EG) Nr. 1272/2008* ^[20]) als ‚karzinogen beim Einatmen‘ der Kategorie 2 gerechtfertigt.

Schließlich wurde dem - da „...*die krebserregende Wirkung von Titandioxid auf die Lungen mit dem Einatmen von lungengängigen Titandioxidpartikeln sowie der Ablagerung und der schlechten Löslichkeit der Partikel in der Lunge in Verbindung gebracht wird...*“ - mit der *Delegierten Verordnung (EU) 2020/217 der Kommission vom 4. Oktober 2019 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zwecks Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt und zur Berichtigung der Verordnung* ^[24] nachgekommen. Titandioxid wurde in den Anhang VI der *CLP-Verordnung* ‚Harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung für bestimmte gefährliche Stoffe‘ aufgenommen und mit verschiedenen Anmerkungen versehen (siehe Tabelle 1 im Anhang). Seit dem 1. Oktober 2021 müssen die entsprechende Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid-Gemischen in der gesamten Lieferkette umgesetzt sein.

2.2.3 EFSA, 2018 - Titandioxid E 171 ist sicher

Wie bereits unter Abschnitt 2.2.1 zusammengefasst, hatte das ANS-Gremium in seiner Stellungnahme von 2016 ^[11] aus den damals vorliegenden Daten das Fazit gezogen, dass oral aufgenommenes Titandioxid wahrscheinlich keine genotoxische Gefahr darstelle und damit gesundheitlich unbedenklich für den Verbraucher sei. Es seien jedoch neue Studien durchzuführen, um die Lücken zu möglichen Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu schließen.

In den Jahren 2016 und 2017 wurden daraufhin vier relevante Arbeiten von Heringa et al. (2016), Bettini et al. (2017), Guo et al. (2017) und Proquin et al. (2017) publiziert, die das ANS-Gremium im Auftrag der Europäischen Kommission auf eine potenzielle Toxizität von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 bewerten sollte. In seinem Gutachten fasste das Gremium im Juni 2018 schließlich zusammen, dass die Analyse der vier Studien einige Bedenken aufwarf, diese aber mit Unsicherheiten behaftet waren, so dass deren Relevanz für die Risikobewertung als begrenzt angesehen wurde. ^[25] Die Ergebnisse der vier Studien rechtfertigten demnach keine erneute Überprüfung des bestehenden Gutachtens der EFSA von 2016. Das Gremium zog in seinem Gutachten von 2018 erneut das Fazit, dass oral aufgenommenes Titandioxid wahrscheinlich keine genotoxische Gefahr darstelle und damit gesundheitlich unbedenklich für den Verbraucher sei. Gleichzeitig aber sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die bestehenden Unsicherheiten zu verringern bzw. auszuräumen.

Die Abbildung 2 rekapituliert die auf den letzten Seiten vorgestellten Gutachten zum Titandioxid E 171 von der EFSA und der ECHA zwischen 2016 und 2018.

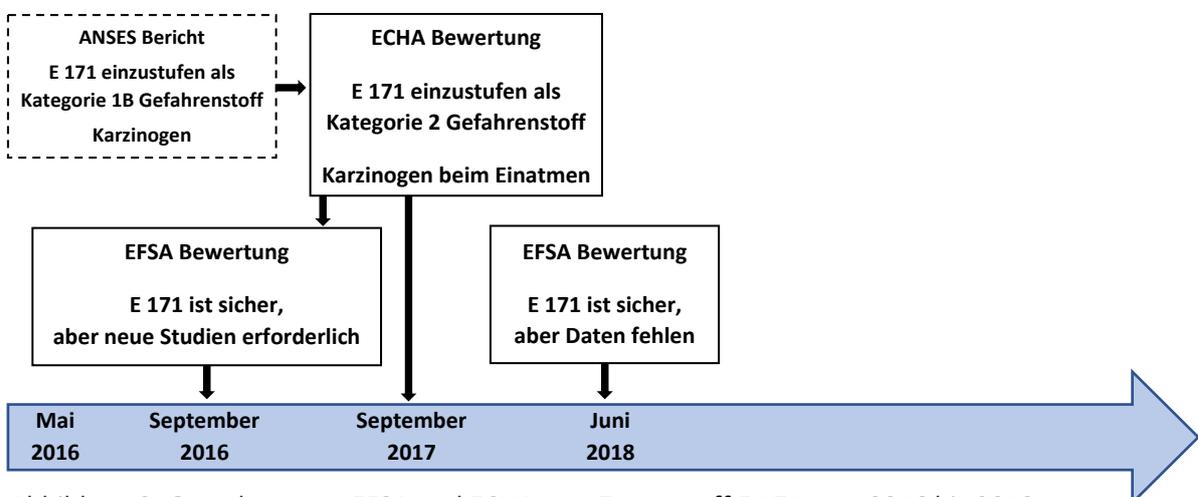


Abbildung 2: Gutachten von EFSA und ECHA zum Zusatzstoff E 171, von 2016 bis 2018

2.2.4 ANSES, 2019 - Titandioxid E 171 muss besser charakterisiert werden

Im April 2019 publizierte die französische Agentur ANSES ein Gutachten, in dem sie - unter Berücksichtigung der neuesten verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen - erneut die Risiken im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber dem Zusatzstoff Titandioxid E 171 untersucht hatte.^[26] Keine dieser Studien bestätigte oder schloss eine potenziell krebserregende Wirkung aus. Obwohl einige der Arbeiten Signale wie z.B. Entwicklungsdefekte bei Wirbellosen oder genotoxische *in vitro* Effekte zeigten, konnten aus diesen Daten keine Rückschlüsse über eine toxische Wirkung beim Menschen gezogen werden. In ihrem Gutachten wiederholte die ANSES ihre Empfehlungen, die mögliche Gefahr durch E 171 besser zu charakterisieren. Dies sollte durch die rasche Beschaffung zusätzlicher Daten erfolgen, die zu einer Entscheidung über die verschiedenen beobachteten Signale beitragen könnten.

2.2.4.1 EFSA, 2019 - Gutachten der EFSA von 2016 und 2018 sind valide

Im Anschluss an diese Veröffentlichung wurde die EFSA von der EU-Kommission um dringende wissenschaftliche und technische Unterstützung in Bezug auf das ANSES-Gutachten gebeten. In ihrer Stellungnahme vom Mai 2019 kam die EFSA zu dem Schluss, dass das im April 2019 veröffentlichte Gutachten der ANSES keine wesentlichen neuen Erkenntnisse enthalte, die die Schlussfolgerungen der beiden vorangegangenen wissenschaftlichen Gutachten der EFSA zur Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 in Frage stellen würden^[27]. In Abbildung 3 werden die bislang aufgeführten Gutachten zum Titandioxid E 171 von der EFSA, der ECHA und der ANSES von 2016 bis 2019 aufgezeigt.

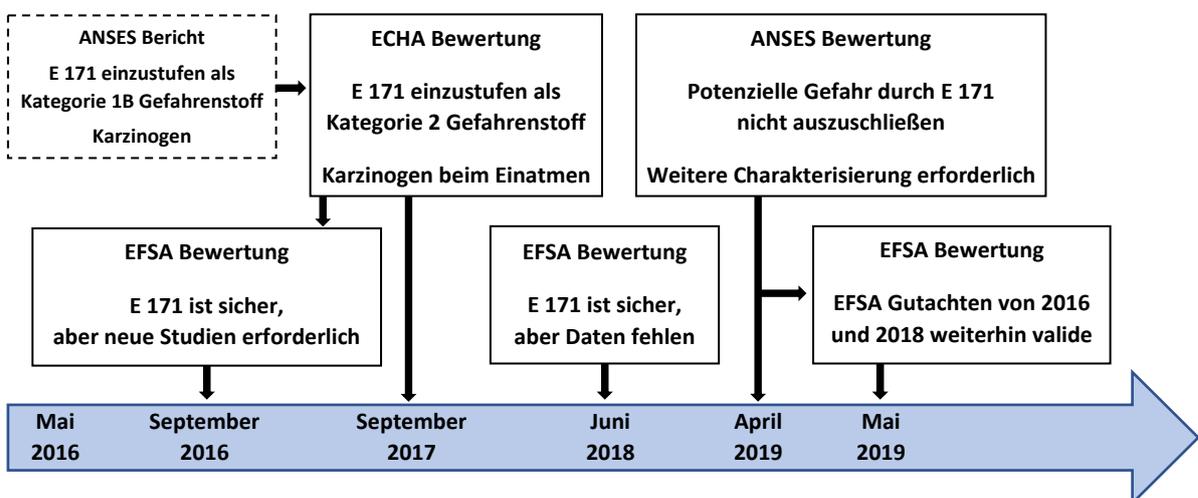


Abbildung 3: Gutachten von EFSA, ECHA und ANSES zum Zusatzstoff E 171, von 2016 bis 2019

2.2.4.2 Frankreich - Verbot von Titandioxid E 171 in Lebensmitteln ab 01.01.2020

Auf Basis der Stellungnahme der ANSES als auch der Gutachten der EFSA, dass weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollten, um die bestehenden Unsicherheiten zu verringern bzw. auszuräumen, hatte die französische Regierung beschlossen, die Verwendung des Zusatzstoffes E 171 im Sinne des Vorsorgeprinzips * ^[28] auszusetzen. Am 17. April 2019 wurde schließlich ein Dekret unterzeichnet, das den Verkauf von Lebensmitteln, die den Zusatzstoff E 171 enthalten, untersagt. Das Dekret trat am 1. Januar 2020 in Kraft. Diese Anordnung der französischen Regierung basiert auf dem Artikel 54 der *Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit* ^[29], der es den Mitgliedstaaten ermöglicht, dringende nationale vorläufige Schutzmaßnahmen zu ergreifen, wenn die EU dies nicht getan hat. Die Europäische Kommission wurde darüber, wie von der Verordnung vorgegeben, offiziell in Kenntnis gesetzt (siehe Homepage ^[30] für die entsprechende Anfrage). Diese Maßnahme der französischen Regierung wurde auf den Sitzungen des Ständigen Ausschusses am 13.05.2019 und 26.09.2019 von der Europäischen Kommission und den Mitgliedstaaten besprochen.

Die offizielle Antwort der Europäischen Kommission war, dass das jüngste EFSA-Gutachten (siehe Abschnitt 2.2.4.1) ihre früheren Bewertungen, wonach die Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff auf der Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands sicher ist, bestätige. Außerdem werde hervorgehoben, dass die Schlussfolgerungen und Unsicherheiten, die in den früheren EFSA-Bewertungen aufgeworfen wurden, nach wie vor gültig seien und dass die laufenden Toxizitätstests, die bis Juli 2020 abgeschlossen sein sollen, die verbleibenden Unsicherheiten weiter verringern würden. Weiterhin würde die Europäische Kommission auf der Grundlage der eingegangenen Rückmeldungen aus den Sitzungen des Ständigen Ausschusses über die nächsten Schritte nachdenken.

* Artikel 191 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV) sieht vor, dass die zuständigen Behörden vorsorglich Maßnahmen ergreifen können, um Risiken so gering wie möglich zu halten. Die Maßnahmen müssen angemessen sein und überprüft werden, sobald neue wissenschaftliche Daten vorliegen.

2.2.5 EFSA, 2019 - EU-Spezifikation von Titandioxid E 171 soll überarbeitet werden

In seinem Gutachten aus dem Jahr 2016 hatte das ANS-Gremium der EFSA auf Datenlücken zur Reproduktionstoxizität und zur Charakterisierung des Lebensmittelzusatzstoffs E 171 hingewiesen. Die Empfehlung war, neue Studien zur Reproduktionstoxizität durchzuführen und die Partikelgrößenverteilung als zusätzlichen Parameter in die EU-Spezifikation von E 171 aufzunehmen.^[11] Entsprechend erfolgte im Januar 2017 eine öffentliche Aufforderung durch die Europäische Kommission zur Vorlage wissenschaftlicher und technologischer Daten betreffend Titandioxid E 171, die gemäß dem wissenschaftlichen Gutachten des ANS-Gremiums benötigt würden.^[19]

Auf diesen Aufruf hin unterbreiteten interessierte Unternehmer am 29. Juni 2018 einen Vorschlag zur Änderung der Spezifikationen für Titandioxid E 171 und legten die erforderlichen Daten vor. Am 7. August 2018 ersuchte die Europäische Kommission die EFSA um ein wissenschaftliches Gutachten dazu, ob die vorgelegten Daten die vorgeschlagene Änderung der Spezifikationen für Titandioxid E 171 angemessen untermauern.

Die Analyse der von interessierten Unternehmern vorgelegten Daten wurde durch das FAF-Gremium (früher ANS-Gremium) der EFSA vorgenommen. Das Gremium hatte hierzu einen Vorschlag ausgearbeitet und im Juli 2019 veröffentlicht.^[31] Darin wurde unter anderem empfohlen, einen mittels Elektronenmikroskopie bestimmten Median der minimalen äußeren Abmessung von mehr als 100 nm als zusätzlichen Parameter in die EU-Spezifikation für Titandioxid E 171 (siehe Tabelle 2 im Anhang) aufzunehmen ($\leq 50\%$ an Partikeln ≤ 100 nm). Diese Empfehlung wurde jedoch bislang nicht umgesetzt.

Außerdem empfahl das Gremium, die toxikologische Datenbasis in Bezug auf Titandioxid E 171 als Lebensmittelzusatzstoff entsprechend den Datenanforderungen der Leitlinien aus dem Jahr 2018 zur Risikobewertung von Anwendungen der Nanowissenschaften und Nanotechnologien in der Lebens- und Futtermittelkette^[32] zu überarbeiten.

2.2.6 EFSA, 2021 - Sicherheit von Titandioxid E 171 kann nicht zweifelsfrei belegt werden

Als Reaktion auf das Gutachten des FAF-Gremiums der EFSA vom Juli 2019 und der darin adressierten Empfehlungen ersuchte die Europäische Kommission im März 2020 die EFSA erneut, die Sicherheit des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid E 171 neu zu bewerten und dabei alle neuen relevanten Daten zu berücksichtigen:

- Daten, die seit Abschluss des EFSA-Gutachtens aus dem Jahr 2016 ^[11] verfügbar sind, einschließlich neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Daten zu Nanopartikeln – unter Berücksichtigung der Anforderungen der Leitlinien von 2018 zur Nanotechnologie ^[32],
- Daten, die von interessierten Unternehmen gemäß öffentlichem Aufruf der Europäischen Kommission vom 30. Januar 2017 vorgelegt wurden ^[19] und
- die vom FAF-Gremium der EFSA vorgeschlagene Änderung der EU-Spezifikation von Titandioxid E 171. ^[31]

Das FAF-Gremium analysierte daraufhin erneut sämtliche vorliegenden Informationen und Daten, dieses Mal auch jene Daten zur potenziellen Genotoxizität von Titandioxid-Nanopartikeln, die zuvor in der publizierten Neubewertung des Titandioxids E 171 im Jahr 2016 ^[11] als nicht relevant eingestuft wurden. Die allumfassende Stellungnahme wurde am 6. Mai 2021 publiziert ^[33].

In seinem Gutachten hielt das Gremium folgende Resultate fest:

- Der Nanopartikelanteil (kleiner als 100 nm, siehe auch Abschnitt 2.1 für dessen Definition) des Lebensmittelzusatzstoffs E 171 beträgt weniger als 50 %. Der Anteil von E 171 mit einem Partikeldurchmesser kleiner als 30 nm beträgt weniger als 1 %. Damit sind Studien mit Titandioxid-Nanopartikeln kleiner als 30 nm für die Sicherheitsbewertung von E 171 nur von begrenzter Bedeutung.
- Trotz einer nur geringen gastrointestinalen Absorption könnten sich Titandioxid-Partikel im Körper/Gewebe anreichern. Es gibt keine Hinweise auf eine generelle oder organspezifische Toxizität bei täglichen Gaben von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht (Partikeldurchmesser größer als 30 nm). In Bezug auf die Genotoxizität seien Titandioxid-Partikel in der Lage, DNA-Strangbrüche und Chromosomenschäden zu

verursachen. Ausgeschlossen sind allerdings Titandioxid-induzierte Genmutationen. Inwiefern die physikochemischen Eigenschaften von Titandioxid-Partikeln *in vitro*- und *in vivo*-Studienergebnisse zur Genotoxizität beeinflusst haben könnten, ist unklar. Der genaue Pathomechanismus ist ebenso unklar.

In seiner abschließenden Bewertung konnte das Gremium aufgrund von weiterhin bestehenden zahlreichen Unsicherheiten und fehlenden bzw. lückenhaften Daten ein potenzielles Genotoxizitätsrisiko nach Verzehr von Titandioxid-Nanopartikeln nicht ausschließen und damit keine maximale Tagesdosis ableiten, was für die EFSA eine Grundlage für die sichere Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen ist. Das Fazit der Analyse war, dass - abweichend von den früheren Einschätzungen aus den Jahren 2016, 2018 und 2019 (siehe Abbildung 4) - die Verwendung von E 171 als Lebensmittelzusatzstoff nicht mehr als sicher angesehen werden könne.^[33] Neue Studien, die die Bedenken hinsichtlich der Genotoxizität und andere verbleibende Unsicherheiten ausräumen könnten, wurden in dieser Stellungnahme weder ermittelt noch empfohlen.

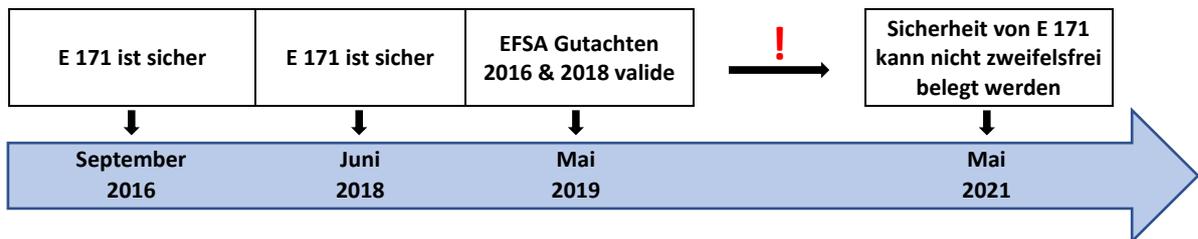


Abbildung 4: Gutachten von der EFSA zum Zusatzstoff E 171, von 2016 bis 2021

2.3 Konsequenz des EFSA-Gutachtens von 2021 für die Lebensmittelbranche

In Anbetracht der Risikobewertung der EFSA von 2021, dass die Verwendung von E 171 als Lebensmittelzusatzstoff nicht mehr als sicher angesehen werden kann, wurde Titandioxid mit Inkrafttreten der *Verordnung (EU) 2022/63 der Kommission vom 14. Januar 2022 zur Änderung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid (E 171)* ^[34] für Lebensmittel die Zulassung als Lebensmittelzusatzstoff E 171 EU-weit entzogen. Da aber keine unmittelbaren gesundheitlichen Bedenken im Zusammenhang mit Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 festgestellt wurden, wurde den betroffenen Lebensmittelherstellern eine Übergangsfrist von sechs Monaten gewährt. Seit dem 8. August 2022 dürfen Lebensmittel, die E 171 enthalten, weder hergestellt noch in Verkehr gebracht werden. Vor diesem Stichtag in Verkehr gebrachte Lebensmittel mit enthaltenem E 171 dürfen dann bis zu ihrem Mindesthaltbarkeits- oder Verbrauchsdatum abverkauft werden.

2.4 Link zur Arzneimittelindustrie

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit hingewiesen wurde, ist der Einsatz von Titandioxid E 171 im Arzneimittelbereich über die *Richtlinie 2009/35/EG* ^[8] an die *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] geknüpft. Damit haben Entscheidungen und Beschlüsse zur Anwendung von Titandioxid im Lebensmittelbereich einen unmittelbaren Einfluss auf dessen Einsatz im Arzneimittelbereich. Auf Ersuchen der EU-Kommission legte die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 8. September 2021 eine wissenschaftliche Analyse des technischen Zwecks der Verwendung von Titandioxid E 171 in Arzneimitteln, der Durchführbarkeit der Ersetzung und möglicher Fristen für Alternativen vor ^[35] (siehe Abschnitt 3 für ausführliche Details). Auf der Grundlage dieser wissenschaftlichen Analyse verbleibt E 171 vorläufig auf der Liste der zugelassenen Zusatzstoffe, damit es in Arzneimitteln als Farbstoff verwendet werden darf, bis es geeignete Alternativen gibt. Die Einträge zu E 171 in den Anhängen II und III * der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] wurden daher gemäß der *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34] vorläufig nur geändert und nicht etwa komplett aus der EU-Liste entfernt (siehe Tabelle 3 im Anhang für die vorgenommenen Änderungen).

* In Anhang III war Titandioxid E 171 zur Verwendung von Kaliumaluminiumsilicat (E 555) als Trägerstoff aufgeführt; dieser Eintrag wurde entfernt (siehe Tabelle 3 im Anhang).

3 | Regulatorische Auswirkungen auf die Arzneimittelindustrie in der EU

Nachdem die EFSA in ihrem Gutachten vom 6. Mai 2021 (siehe Abschnitt 2.2.6) die Empfehlung abgab, dass die Verwendung von Titandioxid E 171 als Lebensmittelzusatzstoff nicht mehr als sicher angesehen werden könne ^[33], forderte die EU-Kommission am 17. Mai 2021 die EMA auf, eine wissenschaftliche Analyse vorzulegen ^[35],

- um den technischen Zweck der Verwendung von Titandioxid E 171 in Arzneimitteln zu definieren (siehe Abschnitt 3.1.1),
- die Durchführbarkeit der Ersetzung ohne negative Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu ermitteln (siehe Abschnitt 3.1.2), und falls dies bestätigt wird,
- Überlegungen zur Festlegung eines Übergangszeitraums für die schrittweise Abschaffung anzustellen (siehe Abschnitt 3.1.3).

3.1 Analyse der EMA von Titandioxid E 171 in Arzneimitteln

Zur Unterstützung der von der EU-Kommission angeforderten Analyse holte die EMA den Beitrag der unten aufgeführten Verbände der europäischen Arzneimittelhersteller ein (siehe Annex I ^[36] und Annex II ^[37] für die Beiträge der Verbände) und veröffentlichte die Analyse der gelieferten Daten am 8. September 2021 im EMA/504010/2021 Dokument. ^[35]

Bereich Humanarzneimittel - Annex I

- EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations:
Europäischer Dachverband aus aktuell 37 nationalen Verbänden, 38 führenden Pharma- und einer wachsenden Zahl von kleinen und mittleren Unternehmen. ^[38]
- AESGP - Association of the European Self-Care Industry:
Schwerpunktmäßig vertritt der AESGP die Interessen der Hersteller auf den Gebieten der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel und Medizinprodukte. ^[39]
- Medicines for Europe:
Dieser Verband vertritt die Generika-, Biosimilar- und Mehrwertindustrie. ^[40]

Bereich Tierarzneimittel - Annex II

Access VetMed (früher EGGVP – European Group for Generic Veterinary Products):
Dieser Verband vertritt die europäische Industrie für Generika- und Mehrwert-Tierarzneimittel. ^[41]

3.1.1 Technischer Zweck der Verwendung

Die Analyse der EMA - eine Zusammenfassung der Beiträge der genannten Verbände - ergab, dass gut 91.000 europaweit zugelassene Humanarzneimittel Titandioxid enthalten, bei den Tierarzneimitteln sind es 800. Dieser Lebensmittelzusatzstoff ist in so gut wie allen oralen Arzneiformen zu finden: in festen oralen Darreichungsformen wie Tabletten, Weichkapseln, Hartkapseln, Granulate/Pulver für orale Lösungen oder Suspensionen sowie halbfesten oralen Darreichungsformen (z.B. orale Pasten oder Gele). Aber auch kutane, inhalative (Kapselhüllen), oromukosale, sublinguale, transdermale und vaginale Arzneiformen können Titandioxid enthalten. Essenzielle Arzneimittel wie Antidiabetika oder Antibiotika sind betroffen.

Wie auch bereits in der Einleitung aufgeführt, weist Titandioxid einzigartige Eigenschaften auf und ist damit mehr als nur ein Farbstoff (siehe Tabelle 4):

- ist chemisch inert und thermostabil,
- Titandioxid • hat hohe Leucht- und Deckkraft, ist lichtundurchlässig (Opazität) → UV-Schutz,
- sorgt für glatten Überzug des finalen Produkts (Oberflächenbeschaffenheit).

Bislang ist kein einziges Material identifiziert worden, das über die gleiche Kombination an Eigenschaften verfügt. Eben das erklärt den weit verbreiteten Einsatz von Titandioxid. Dort, wo Titandioxid für mehr als eine dieser Funktionen benötigt wird, ist ein Ersatz schwierig oder möglicherweise gar nicht möglich. Calciumcarbonat, Talkum und Stärke sind zwar mögliche Alternativen, für diese wurde aber eine Reihe von Nachteilen festgestellt:

- man erhält keine ausreichend dünnen Filmüberzüge,
- es gibt Probleme in der Lieferkette oder aber
- es besteht ein Verunreinigungsrisiko dieser Alternativen.

Tabelle 4 Eigenschaften des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid E 171 und deren Bedeutung

Eigenschaft	Bedeutung
Chemisch inert	Dank dieser Eigenschaft wird Titandioxid häufig in Arzneimitteln eingesetzt, da weder die Eigenschaften der Wirkstoffe noch die der Hilfsstoffe beeinträchtigt werden.
Opazität / UV-Schutz	Titandioxid absorbiert sichtbares und UV- Licht. Dank dieser Eigenschaften trägt Titandioxid zu einer robusten Darreichungsform bei, die lichtempfindliche Wirkstoffe bzw. Inhaltsstoffe vor dem Abbau schützt und damit die Haltbarkeit des Arzneimittels verlängert. Somit sind sowohl die Sicherheit, die Wirksamkeit als auch die Qualität des jeweiligen Arzneimittels über einen längeren Zeitraum sichergestellt.
glatter Überzug	<ul style="list-style-type: none"> • Tabletten/Kapseln mit glatten (und gleichmäßigen) Überzügen sind leichter zu schlucken. • Der glatte Überzug dient als Barriere gegen Feuchtigkeit. Dem kommt besonders bei hygroskopischen Wirkstoffen (z.B. bei pflanzlichen Präparaten) eine große Bedeutung zu. • Auch die Optik spielt eine Rolle (Wahrnehmung durch den Verbraucher): fleckige Überzüge können den Eindruck erwecken, dass mit der Tablette etwas "nicht stimmt".

3.1.2 Durchführbarkeit der Ersetzung

In ihrer Analyse weist die EMA darauf hin, dass es aus technischer Sicht möglich ist, Alternativen für Titandioxid zu finden. Jedoch konnte sie eine Durchführbarkeit der Ersetzung nicht bestätigen, da negative Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der jeweiligen Arzneimittel möglich seien. Als mögliche direkte Auswirkungen wurden folgende ermittelt:

- Qualität**
- Technische Herausforderungen bei der Neu-Formulierung und Herstellung.
 - Eventuell erforderliche Analysemethoden.
 - Mögliche Inkompatibilitäten mit anderen Hilfsstoffen.
 - Kürzere Haltbarkeit, zumindest bis alle ICH/VICH-konformen Stabilitätsstudien * abgeschlossen sind.

Sicherheit und Wirksamkeit

- Aufgrund von Änderungen der Formulierungen (z.B. dickere Beschichtungen) sind Probleme/Herausforderungen zum Punkt Bioäquivalenz ** möglich.
- Aufgrund der Verwendung von alternativen Farbstoffen sind unvorhergesehene Änderungen bei der Nutzen-Risiko-Bestimmung möglich.

Sicherheit

Alle neuen alternativen Farbstoffe müssen in die Positivliste für Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] aufgenommen werden.

Des Weiteren muss bei Tierarzneimitteln, die für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tierarten zugelassen sind, darauf geachtet werden, dass jeder alternative Hilfsstoff auch der *Verordnung (EG) Nr. 470/2009* ^[42] entspricht oder als nicht unter die Verordnung fallend eingestuft wird.

* ICH, International Council for Harmonisation: Zur Sicherstellung der Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln schreibt der Gesetzgeber den Arzneimittelherstellern unter anderem die Durchführung von Stabilitätsstudien vor. Gemäß GMP-Leitfaden müssen dabei unter anderem Fertigarzneimittel auf ihre Stabilität bei der Lagerung unter fest definierten Bedingungen überprüft werden (siehe Homepage ^[43]: Q1A-Q1F Stability).

Das Äquivalent im Tierarzneimittelbereich ist VICH, Veterinary International Conference on Harmonization (siehe Homepage ^[44]).

** Der Ausdruck Bioäquivalenz entstammt der Pharmakokinetik und bewertet die Beziehung zwischen zwei Zubereitungen desselben Arzneimittels in der gleichen Darreichungsform, die sich jedoch im Herstellungsprozess und/oder bei den enthaltenen Hilfsstoffen unterscheiden. Bioäquivalenz liefert den Nachweis, dass zwei Präparate ein vergleichbares pharmakokinetisches *in vivo*- Verhalten zeigen.

Demnach muss jedes einzelne betroffene Arzneimittel individuell hinsichtlich

- Alternativen,
- Neuformulierung des Produkts,
- Erstellung neuer Daten zur Herstellung, Auflösung und Stabilität sowie
- möglicherweise neuer klinischer Daten (z.B. Durchführung von Bioäquivalenzstudien)

überprüft und bewertet werden. Die jeweiligen Entwicklungen von Neu-Formulierungen zur Ersetzung von Titandioxid und die anschließenden regulatorischen Aktivitäten benötigen dementsprechend viel Zeit. Im Nachgang müssen die entsprechenden Unterlagen von den zuständigen Behörden nochmals im Rahmen einer entsprechenden Änderungsanzeige bewertet werden, bevor das neu formulierte Produkt auf den Markt gebracht werden kann. Damit besteht ein reales Risiko, insbesondere bei Nischenprodukten oder Produkten mit begrenztem Marktanteil, dass der Zeit- und Kostenaufwand für die Neu-Formulierung zu erheblichen Engpässen bei den Arzneimitteln führen kann oder Arzneimittel sogar eingestellt und vom Markt genommen werden.

Außerdem äußert die EMA Bedenken, dass Europa am Ende die einzige Region weltweit sein würde, in der Titandioxid in Arzneimitteln nicht mehr verwendet werden darf. Die Industrie wäre gezwungen, für die meisten festen oralen Darreichungsformen neue Formulierungen speziell für die EU zu entwickeln, während Titandioxid in der restlichen Welt weiterhin in den meisten Arzneimitteln enthalten wäre (siehe Abbildung 5 zur Veranschaulichung der Größe der EU/+EWR versus Rest der Welt).

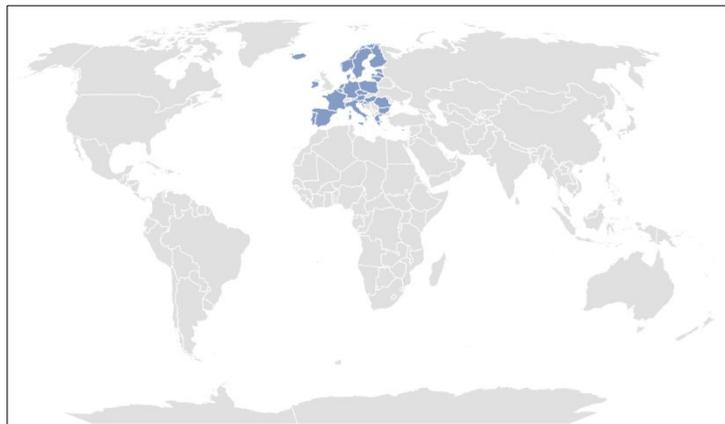


Abbildung 5: Weltkarte.

In der Konsequenz kann bei einer hohen Anzahl an Arzneimitteln von erheblichen Auswirkungen auf die Herstellungs- und Lieferketten ausgegangen werden.

Die 27 EU-Mitgliedstaaten und der Europäische Wirtschaftsraum* sind in blau abgebildet.

* EWR Europäischer Wirtschaftsraum. Mit dem EWR wurden die vier Grundfreiheiten des europäischen Binnenmarktes, der freie Waren-, Dienstleistungs-, Personen- und Kapitalverkehr, auf die Europäischen Freihandelsassoziation-Länder Norwegen, Island und Lichtenstein ausgedehnt.

3.1.3 Festlegung eines Übergangszeitraums für die schrittweise Abschaffung

Einen fixen Übergangszeitraum konnte die EMA in ihrer Analyse nicht definieren. In Anbetracht der großen Anzahl betroffener Produkte wird es nicht möglich sein, die Überarbeitung für alle Produkte gleichzeitig durchzuführen. Daher ist eine Priorisierung der jeweiligen durchzuführenden bzw. zu entwickelnden Neu-Formulierungen erforderlich. Die pharmazeutische Industrie wird ihren Fokus sicher auf Produkte mit hohen Stückzahlen legen. Für die Zulassungsbehörden gibt es hier keine Möglichkeit, einzugreifen und die Priorität der anstehenden Neu-Formulierungen vorzugeben.

Je nach Art der jeweiligen Neu-Formulierungen und dem Umfang der entsprechend benötigten Unterlagen (z.B. Entwicklung, Herstellung von repräsentativen Chargen, Prozessvalidierung, Stabilitätsdaten und Bioäquivalenzstudie) könne es zwischen drei und fünf Jahren pro Arzneimittel dauern, bis eine Neu-Formulierung ausgearbeitet ist.

Des Weiteren müsse auch die benötigte Zeit der jeweiligen Änderungsanzeigen bis zur Genehmigung berücksichtigt werden, die je nach Typ bei den Behörden unterschiedlich viel Zeit für die Begutachtung in Anspruch nimmt (schätzungsweise zwischen drei Monaten und einem Jahr bei den zustimmungspflichtigen Änderungen, die vor ihrer Implementierung an die zuständigen Behörden übermittelt werden).

Basierend auf den vorgelegten Daten schätzen die Verbände der europäischen Arzneimittelhersteller (Beiträge der Verbände - Annex I und Annex II; siehe Abschnitt 3.1) die Gesamtzeit für die Umsetzung bei allen Produkten auf sieben bis zwölf Jahre.

Die EMA selbst kommt nach Durchsicht der vorliegenden Informationen auch zu dem Schluss, dass mindestens 10 Jahre für die schrittweise Abschaffung von Titandioxid in Arzneimitteln erforderlich sind.

3.1.4 Konsequenz der Analyse der EMA für die Arzneimittelindustrie

Auf der Grundlage der vorgelegten Analyse wurden von der EU-Kommission folgende Punkte für die Arzneimittelindustrie definiert und festgelegt, siehe *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34]:

- Titandioxid E 171 soll vorläufig auf der EU-Liste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe verbleiben. Diese Entscheidung wurde getroffen, um Engpässe bei Arzneimitteln mit diesem Farbstoff zu vermeiden. Titandioxid darf damit so lange als Farbstoff in Arzneimitteln verwendet werden, bis es geeignete Alternativen unter Gewährleistung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der betreffenden Arzneimittel gibt.

Der Eintrag zu E 171 in Anhang II der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] wurde gemäß der *Verordnung (EU) 2022/63* entsprechend angepasst (siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle 3 im Anhang):

„Der Stoff ist in der Liste B.1 aufgeführt, da er in Übereinstimmung mit der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 109 vom 30.04.2009, S. 10) in Arzneimitteln verwendet wird.“

- Drei Jahre nach Inkrafttreten der *Verordnung (EU) 2022/63* soll die EU-Kommission nach Konsultation der EMA prüfen, inwieweit die Notwendigkeit, Titandioxid weiterhin in der EU-Liste der Lebensmittelzusatzstoffe zur ausschließlichen Verwendung als Farbstoff im Anhang II Teil B der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] zu belassen oder von der Liste zu streichen ist. Diese Überprüfung sollte auf einer aktualisierten Bewertung der EMA beruhen, die vor dem 1. April 2024 durchzuführen ist. Hierzu sind intensive Untersuchungen und Prüfungen geeigneter Alternativen für Titandioxid erforderlich, welche sicherstellen sollen, dass Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der betroffenen Arzneimittel nicht eingeschränkt werden. Die pharmazeutische Industrie soll daher alle Anstrengungen unternehmen, um die Erforschung und Entwicklung von Alternativen für Titandioxid in Arzneimitteln zu beschleunigen und die erforderlichen Änderungen der Zulassungen vorzulegen. Wenn die Ersetzung von Titandioxid E 171 in Arzneimitteln innerhalb dieses Zeitraums nicht erfolgt ist oder eingeleitet wurde, sollten nur objektive, nachprüfbare Gründe für die Undurchführbarkeit seiner Ersetzung berücksichtigt werden.

3.2 Regulatorische Anforderungen für die Ersetzung von Titandioxid E 171

Mit Beschluss der EU-Kommission und dem Inkrafttreten der *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34] ist die Arzneimittelindustrie angehalten, Alternativen für das Titandioxid E 171 zu erforschen und zu entwickeln, sowie die erforderlichen Änderungen der Zulassungen zur Ersetzung (= Austausch oder Entfernen) von Titandioxid den zuständigen Behörden vorzulegen.

Auf jeden Fall löst die Ersetzung von Titandioxid in der Konsequenz eine Neu-Formulierung des jeweiligen Arzneimittels aus und wird in der Arzneimittelindustrie tatsächlich auch die meiste Zeit in Anspruch nehmen. Die Tatsache, dass es sich hier um die Ersetzung des als Farbstoff deklarierten Hilfsstoffs * Titandioxid handelt, macht die Aufgabe nur noch komplizierter. Wie bereits aufgeführt, sorgt Titandioxid als Hilfsstoff nicht nur für eine schöne weiße Farbe bzw. eine Verstärkung/Kontrastierung einer Farbgebung, sondern hat weit mehr Funktionen zu bieten, denen in der Arzneimittelindustrie eine große Bedeutung zukommt (siehe auch Abschnitt 3.1.1):

- Titandioxid ist chemisch inert und beeinträchtigt damit weder die Eigenschaften der Wirkstoffe noch die der anderen Hilfsstoffe im jeweiligen Arzneimittel.
- Titandioxid ist lichtundurchlässig und dient damit auch als UV-Schutz:
Dank dieser Eigenschaft trägt Titandioxid zu einer robusten Darreichungsform bei und schützt damit lichtempfindliche Inhaltsstoffe (Wirkstoffe und Hilfsstoffe) vor dem Abbau und verlängert dadurch die Haltbarkeit des Arzneimittels.
- Titandioxid sorgt für eine glatte Oberfläche bzw. einen glatten Überzug des jeweiligen Arzneimittels. Dies wird sowohl in der Arzneimittelindustrie als auch vom Patienten sehr geschätzt:
 - Der glatte Überzug dient als Barriere gegen Feuchtigkeit und schützt damit hygroskopische Wirkstoffe vor dem Abbau.
 - Arzneimittel mit glatten Überzügen werden vom Patienten positiv wahrgenommen (anders bei fleckigen Überzügen) und sind leichter zu schlucken.

Titandioxid ist gemäß der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] als Farbstoff deklariert, wodurch sich eine komplette Charakterisierung anderer/weiterer Eigenschaften und Funktionen von Titandioxid im jeweiligen Arzneimittel erübrigt hatte. Daher ist fraglich, ob für jedes Arzneimittel, das Titandioxid als Hilfsstoff enthält, sämtliche Vorteile/Faktoren

bekannt sind, die zusammen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels beitragen.

Außerdem ist bislang kein einziges Material identifiziert worden, das über die gleiche Kombination an Eigenschaften verfügt. Das wiederum bedeutet im Umkehrschluss, dass die Arzneimittelindustrie bei der Neu-Formulierung des Großteils der betroffenen Arzneimittel Abstriche machen bzw. viel Zeit in die Neu-Formulierung investieren muss, um weiterhin eine vergleichbare Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten.

Um das Projekt ‚Ersetzung von Titandioxid‘ von der Neu-Formulierung bis hin zur Übermittlung der entsprechenden Unterlagen an die zuständigen Behörden effizient und effektiv bearbeiten zu können, muss jedes Arzneimittel individuell analysiert werden:

- Welche Parameter werden durch die Neu-Formulierung beeinflusst?
- Welche Änderungen ergeben sich aus der Neu-Formulierung?
- Haben diese eine negative Auswirkung auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels? Kann man diesen durch entsprechende Maßnahmen entgegensteuern?

Insgesamt stellt die Neu-Formulierung der knapp 92.000 betroffenen Arzneimittel (ca. 91.000 Humanarzneimittel und 800 Tierarzneimittel) eine Mammutaufgabe dar, die es für die Arzneimittelindustrie koordiniert und so ressourcenschonend wie möglich zu bewältigen gilt. Sehr hilfreich bei der Planung bzw. für die Planung der anstehenden Arbeiten ist dabei Folgendes:

- die Analyse der EMA vom 8. September 2021 ^[35] und
- die Anleitung der EMA vom 1. Juli 2022 (bestehend aus fünf Fragen und deren Antworten), die vorab mit der pharmazeutischen Industrie diskutiert wurde (siehe Homepage der EMA, Abschnitt ‚Quality of medicines questions and answers: Part 2 - Replacement/removal of titanium dioxide (TiO₂) in medicines. Technical and procedural guidance. New July 2022‘). ^[45]

Im Folgenden werden regulatorische Punkte bzw. Herausforderungen, denen die Arzneimittelindustrie nun mit der Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid gegenübersteht, in strukturierten Fragestellungen und Übersichten ausgearbeitet, die letzten Endes selbst als Hilfestellung dienen sollen.

3.2.1 Vorgehen bei Arzneimitteln, die noch nicht zugelassen sind

Ein Projekt mit einem Arzneimittel, das Titandioxid enthält und sich mitten in der Entwicklungsphase befindet oder aber bei welchem der Zulassungsantrag kurz vor der Einreichung steht, kann unbeirrt fortgeführt werden. Es liegt im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers/Zulassungsinhabers/Antragstellers, ob er die Ersetzung von Titandioxid vor der Einreichung des Zulassungsantrags oder nach Erhalt des Zulassungsbescheids im Rahmen einer Änderungsanzeige vornimmt. Der Austausch von Titandioxid bzw. seine Entfernung kann auf jeden Fall nicht während eines laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommen werden.

3.2.2 Vorgehen bei Arzneimitteln, die bereits zugelassen sind

Für ein Arzneimittel, das Titandioxid enthält und bereits zugelassen ist, müssen eine Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid vorgenommen und die entsprechenden Unterlagen per Änderungsanzeige an die zuständigen Behörden übermittelt werden. ^[46, 47]

Welche Unterlagen zur Ersetzung von Titandioxid notwendig sind und wie sie an die zuständigen Behörden übermittelt werden müssen, hängt dabei von den technischen Herausforderungen bei der Neu-Formulierung und Herstellung des betreffenden Arzneimittels ab und damit letzten Endes von der Art und dem Ausmaß der jeweils vorgenommenen/resultierenden Änderungen.

In den folgenden Abschnitten wird darauf eingegangen, worauf bei

- der Wahl eines alternativen Hilfsstoffs,
- den erforderlichen Unterlagen (abhängig von Art und Ausmaß der jeweiligen Änderung) und
- der Übermittlung der erforderlichen Unterlagen hinsichtlich der Verfahrensdauer

zu achten ist.

3.2.2.1 Wahl eines alternativen Hilfsstoffs

Bei der Entwicklung bzw. Neu-Formulierung von Arzneimitteln sind die Vorgaben der entsprechenden Guidance-Dokumente zu beachten (CPMP/QWP/155/96^[48] und EMEA/CVMP/315/98^[49]). Gemäß den darin beschriebenen Vorgaben soll die Wahl eines Hilfsstoffs begründet und nachvollziehbar dokumentiert sein:

- Begründung/Rechtfertigung von Eigenschaften, Funktion und Zweck des Hilfsstoffs im Hinblick auf die Formulierung bzw. das Arzneimittel.
- Qualität des Hilfsstoffs sollte sich nach seinem Zweck in der Formulierung und dem vorgeschlagenen Herstellungsverfahren richten.

Wird ein neuartiger Hilfsstoff * verwendet, müssen vollständige Angaben zu Herstellung, Charakterisierung und relevanten Sicherheitsdaten gemacht werden^[48–50]. Für den Beleg der Sicherheit/Unbedenklichkeit werden Studien benötigt, die folgende Kernbereiche bewerten: Toxikokinetik, Genotoxizität, Toxizität (subchronische/chronische Toxizität, und Karzinogenität) sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Fruchtschädigung).^[51]

Ferner ist auch auf Folgendes zu achten:

- Bei Tierarzneimitteln, die für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tierarten zugelassen sind, muss darauf geachtet werden, dass jeder alternative Hilfsstoff auch der *Verordnung (EG) Nr. 470/2009*^[42] entspricht oder als nicht unter die Verordnung fallend eingestuft wird.
- Wichtig auch für die zuständigen Behörden und die EU-Kommission:
Alle neuen alternativen Hilfsstoffe müssen in die Positivliste für Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008*^[6] aufgenommen werden.

3.2.2.2 Erforderliche Unterlagen

Wie bereits erwähnt, sind Art und Ausmaß der zur Ersetzung von Titandioxid vorgenommenen Änderungen ausschlaggebend dafür, welche Unterlagen für die Übermittlung an die zuständigen Behörden erforderlich sind. Dabei werden die Änderungen je nach Art und Grad ihrer Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels in verschiedene Änderungskategorien und Änderungstypen eingeteilt.

* Ein Hilfsstoff ist neuartig, wenn er zum ersten Mal in einem Fertigarzneimittel oder über einen neuen Verabreichungsweg/Applikationsweg in der EU verwendet wird.

3.2.2.2.1 Änderungskategorien

Je nachdem, welcher Art eine Änderung ist, wird diese in verschiedene Änderungskategorien eingeteilt. ^[52-54]

In Anlehnung an die Ersetzung von Titandioxid bei Humanarzneimitteln sind gemäß der Variation Classification Guideline ^[52] folgende Änderungskategorien anzuwenden, abhängig davon, welche direkten und/oder indirekten Änderungen in der Konsequenz der Neu-Formulierung resultieren ^[35]:

B.II. FERTIGARZNEIMITTEL - Änderungskategorien

- B.II.a) Beschreibung und Zusammensetzung
 - B.II.b) Herstellung
 - B.II.c) Kontrolle von Hilfsstoffen
 - B.II.d) Kontrolle des Fertigerzeugnisses
 - B.II.e) Behältnisverschlussystem
 - B.II.f) Haltbarkeit
- Je nach Änderungstatbestand lassen sich Änderungen in verschiedene Kategorien unterteilen. Diese lassen sich jeweils noch weiter aufgliedern (abhängig von der jeweiligen Änderung im Detail).

Die Änderungskategorie im Kontext der Ersetzung von Titandioxid bei Humanarzneimitteln ist primär die B.II.a.3, da sich die Zusammensetzung eines Fertigarzneimittels im Hinblick auf die Hilfsstoffe ändert. Diese Einstufung wird noch weiter aufgegliedert, je nachdem, ob es sich um Änderungen bei den Geschmacks- oder Farbstoffen (B.II.a.3 a)) oder den anderen Hilfsstoffen (B.II.a.3 b)) handelt. Im Fall der Ersetzung von Titandioxid ist primär die Kategorie B.II.a.3 a) zu wählen *. Diese lässt sich wiederum in drei Unterpunkte aufgliedern (siehe Variation Classification Guideline ^[52]).

Sollte es bei einem Arzneimittel tatsächlich möglich sein, Titandioxid mit einem alternativ bekannten und anerkannten Hilfsstoff zu ersetzen,

- ohne dabei weitere Änderungen nach sich zu ziehen, und
- werden die gemäß der Variation Classification Guideline geforderten Bedingungen erfüllt (z.B. keine Änderung von funktionalen Merkmalen der Darreichungsform wie z.B. Auflösungskurve oder Zerfallszeit, siehe Tabelle 5 im Anhang),

reicht es aus, die Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid unter der Kategorie B.II.a.3 a) 1. als eine geringfügige nicht-zustimmungspflichtige Typ IA_{IN} Änderung anzuzeigen (Typ IA_{IN}, siehe Abschnitt 3.2.2.2.2).

* Bedingt durch die Neu-Formulierung können sich auch Änderungen bei den anderen Hilfsstoffen ergeben. Diese wären in dem Fall gemäß Kategorie B.II.a.3 b) anzuzeigen.

Unterlagen, die bei einer Typ IA_{IN} Änderung unter der Kategorie B.II.a.3 a) 1. vorgelegt werden müssen, sind dabei wie folgt:

- auf Modul 1 Dokumente wie zum Beispiel Anschreiben, Antragsformular, 1.4.1 (Modul Qualität) und länderspezifische Unterlagen wird hier nicht eingegangen -

Kapitel des eCTD Zulassungs-Dossiers, die aktualisiert werden müssen:

3.2.P.1 → Überarbeitung der Bestandteile des Fertigarzneimittels

3.2.P.2 → Überarbeitung der Unterlagen zur pharmazeutischen Entwicklung

3.2.P.3 → Überarbeitung der Herstellvorschrift inklusive Prozessvalidierung

3.2.P.4 → Überarbeitung der Unterlagen zu den Hilfsstoffen
(zu berücksichtigen: Guideline Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 ^[50])

plus Erklärung, dass

- zum Zeitpunkt der Antragseinreichung zufriedenstellende ICH-konforme Stabilitätsdaten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vorlagen und dass diese gemäß Prüfprotokoll abgeschlossen werden.
- bei OOS (Parameter außerhalb der Spezifikation) die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden mitgeteilt werden.

Anmerkung: Es sind Daten von mindestens zwei Pilotchargen oder Produktionschargen erforderlich.

plus Angepasste Produktinformationstexte

Abhängig von der Änderung können auch folgende Aktualisierungen relevant sein:

3.2.P.4.5 → Bei Farbstoffen menschlichen oder tierischen Ursprungs:

- entweder ein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für alle neuen Bestandteile tierischen Ursprungs, bei denen ein TSE-Risiko besteht,
- oder ggf. Belege dafür, dass die betreffende Quelle des TSE-Risikomaterials zuvor von der zuständigen Behörde bewertet wurde und als der aktuellen „*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*“ ^[55] entsprechend eingestuft wurde.

3.2.P.5.1 → Überarbeitung der Spezifikation des Fertigarzneimittels
Änderung nur im Hinblick auf Aufmachung/Geruch/Geschmack; ggf. wurde eine Identifizierungsprüfung gestrichen.

3.2.P.5.4 → Bereitstellung von Analysenzertifikaten des Fertigarzneimittels
Analysedaten, die zeigen, dass der neue Hilfsstoff die Prüfverfahren für die Spezifikation des Fertigarzneimittels nicht beeinträchtigt.

plus Bereitstellung von Mustern des neuen Fertigarzneimittels

Hinweis:

Eine Risikobewertung möglicher Nitrosamin-Verunreinigungen wird im Rahmen von Änderungsanzeigen zwar nicht verlangt, kann aber in Ausnahmefällen seitens der zuständigen Behörden angefragt werden. ^[56, 57]

In Anbetracht der erforderlichen Unterlagen für eine einfache Typ IA_{IN} Änderungsanzeige lässt sich das Ausmaß der Arbeit erahnen, die zur Ersetzung von Titandioxid vor der Arzneimittelindustrie liegt. Dieser einfache Fall wird bei dem Großteil der knapp 92.000 betroffenen Arzneimittel die Ausnahme sein. Tatsächlich zieht ein Austausch von als Farbstoff deklarierten Hilfsstoffen erfahrungsgemäß in der Folge weitere Änderungen nach sich, die ebenfalls im Rahmen einer Änderungsanzeige berücksichtigt werden müssen und für die teils weitere Unterlagen gefordert werden (siehe auch Abschnitt 3.2.2.4).

Mögliche Änderungen, die aus der Ersetzung eines Farbstoffs resultieren, sind:

- Änderung der Spezifikation des Fertigarzneimittels:
 - Form oder Abmessungen der Darreichungsform
 - Prüfverfahren
 - Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte
- Änderung der Herstellungsprozesse und damit eventuell der in-Prozess-Kontrollen
- Änderung der Primärverpackung
Mit der Ersetzung von Titandioxid wird bei etlichen Arzneimitteln mit lichtempfindlichen Wirkstoffen der wichtige Licht- bzw. UV-Schutz wegfallen. Eine Anpassung der Primärverpackung ist zu erwägen.
- Änderung der Haltbarkeitsdauer oder der Lagerungsbedingungen
- CAVE: Es können hier in diesem Rahmen nicht alle möglichen Änderungen abgedeckt werden (wie z.B. eine mögliche Änderung der Zusammensetzung des Fertigarzneimittels bzgl. anderer Hilfsstoffe). Die Prüfung und Bewertung muss für jedes Arzneimittel individuell und vollumfänglich erfolgen.

Je nachdem, welche Änderungen sich aus der Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid ergeben, müssen entsprechende Maßnahmen ergriffen und die erforderlichen Unterlagen für die jeweilige Änderungsanzeige vorgelegt werden:

- In Tabelle 6 (siehe Anhang) sind mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien aufgelistet (auf die Änderungstypen wird in Abschnitt 3.2.2.2.2 eingegangen).
- Tabelle 7 (siehe Anhang) ist eine Weiterführung von Tabelle 6 und führt auf, welche Unterlagen bei den Humanarzneimitteln für die jeweiligen Änderungskategorien vorgelegt werden müssen (erforderliche Unterlagen auch auf die Tierarzneimittel übertragbar). Die Hauptänderungskategorie zur Ersetzung von Titandioxid ist die **B.II.a.3 a) 1.** Für die weiteren Änderungskategorien wurden die Dossier-Kapitel und Unterlagen aufgelistet, die zusätzlich zu den bereits unter der Hauptänderungskategorie genannten vorgelegt werden müssen. So ist auf einen Blick zu sehen, worauf gesondert geachtet werden muss.

3.2.2.2.2 Änderungstypen

Die Änderungskategorien werden in verschiedene Änderungstypen eingestuft, je nachdem, welche Auswirkung die jeweilige Änderung auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat. Die Einteilung der Änderungstypen ist wie folgt:

Bei den Humanarzneimitteln * gibt es die drei Haupttypen Typ IA, Typ IB und Typ II ^[52, 58]

- siehe Tabelle 8 im Anhang für weitere Details -

- Eine Änderung vom Typ IA ist nicht zustimmungspflichtig und wird den zuständigen Behörden nach der Implementierung innerhalb von einem Jahr per Änderungsanzeige mitgeteilt.

Hier gibt es noch die Änderung vom Typ IA_{IN}, die unverzüglich nach ihrer Durchführung/Implementierung angezeigt werden muss, um eine ständige Überwachung des betreffenden Arzneimittels zu gewährleisten (erfahrungsgemäß innerhalb von 14 Tagen ab Implementierung einzureichen).

- Eine Änderung vom Typ IB oder Typ II ist zustimmungspflichtig und wird den zuständigen Behörden vor der Implementierung per Änderungsanzeige mitgeteilt.

Bei der Änderung vom Typ IB gibt es noch den Spezialfall des Typ IB by default. Dieser Änderungstyp wird gewählt, wenn der Änderungstatbestand in der Liste der Variation Classification Guideline nicht zu finden ist oder eine Bedingung für eine Typ IA Änderung nicht eingehalten wurde.

Bei den Tierarzneimitteln gibt es zwei Typen, VNRA's und VRA's

- siehe Tabelle 8 im Anhang für weitere Details -

- VNRA's: Änderungen, die gemäß Artikel 61 der *Verordnung (EU) 2019/6* seitens der Behörden keine Bewertung erfordern. ^[53, 59, 60] Dieser Änderungstyp ist vom Zulassungsinhaber innerhalb von 30 Tagen nach seiner Umsetzung/Implementierung in der Datenbank der Union für Tierarzneimittel (= Produktdatenbank) ^[47, 61, 62] zu erfassen. Diese Änderung wird nicht per Änderungsanzeige übermittelt.
- VRA's: Änderungen, die gemäß Artikel 62 der *Verordnung (EU) 2019/6* seitens der Behörden eine Bewertung erfordern ^[54, 60, 63] und vom Zulassungsinhaber vor deren Umsetzung/Implementierung per Änderungsanzeige mitgeteilt werden müssen (keine Erfassung in der Produktdatenbank).
- Für Änderungen, die nicht zugeordnet werden können, kann eine Einstufungsempfehlung durch die jeweils zuständige Behörde gegeben werden. ^[64]

* Die *Verordnung (EG) Nr. 1234/2008* ^[58] schließt homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel aus, welche mit einem vereinfachten Registrierungsverfahren erlangt wurden. Änderungen unterliegen damit den nationalen Änderungsbestimmungen.

3.2.2.3 Verfahrensdauer

Die Verfahrensdauer einer Änderungsanzeige hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: zum einen vom Änderungstyp und damit vom entsprechenden Einfluss auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels ab und zum anderen davon, ob es seitens der zuständigen Behörden Nachfragen zu den eingereichten Unterlagen gibt. Ein Verfahren folgt dabei einem festgelegten Schema mit definierten Abläufen und Fristen: *

- siehe auch Tabelle 9 auf der nächsten Seite und Tabelle 10 im Anhang für Details -

- Validierung

Mit Erhalt einer Änderungsanzeige prüfen die zuständigen Behörden innerhalb einer vorgegebenen Frist, ob der Änderungstyp korrekt gewählt wurde und ob die Mitteilung formal korrekt und vollständig ist. Der Antragsteller wird über das Ergebnis der Validierung informiert.

- Beurteilung

Typ IA und VNRA Änderungen (bei diesen Änderungen gibt es nur die Validierungsphase):

- Ein positives Ergebnis der Validierung entspricht einer Genehmigung.
- Ein negatives Ergebnis der Validierung hat eine Ablehnung zur Folge.

Typ IB, Typ II und VRA Änderungen (zustimmungspflichtig):

Bei einer positiven Validierung schließt sich direkt die inhaltliche Beurteilung an, deren Ergebnis dem Zulassungsinhaber innerhalb einer vorgegebenen Frist übermittelt wird:

- Bei einem positiven Ergebnis erhält der Antragsteller die Genehmigung für die Implementierung der vorgeschlagenen Änderungen.
- Bei einem negativen Ergebnis erhält der Antragsteller die Möglichkeit, die Nachfragen mit entsprechend korrigierten/angepassten Unterlagen zu beantworten (siehe nächsten Punkt).

- Nachfragen plus finale Beurteilung (bei zustimmungspflichtigen Änderungen)

Bei einem negativen Ergebnis der Beurteilung erhält der Antragsteller Nachfragen, die innerhalb einer vorgegebenen Frist mit Vorlage der entsprechenden Unterlagen beantwortet werden müssen:

- Versäumt der Antragsteller die Beantwortung in der vorgegebenen Frist, gilt die Änderungsanzeige als abgelehnt.
- Hat der Antragsteller die nachgebesserten Unterlagen innerhalb der Frist vorgelegt, unterrichtet die zuständige Behörde wiederum innerhalb einer vorgegebenen Zeit den Antragsteller über die endgültige Annahme oder Ablehnung der Änderungen (und begründet gegebenenfalls ein negatives Ergebnis).

* Die Verfahrensabläufe mit den jeweiligen Fristen sind in Leitlinien, Best Practice Guide Dokumenten und auf den Homepages der nationalen Zulassungsbehörden, des CMDh / CMDv sowie der EMA zu finden (Humanarzneimittel ^[52, 65, 66]; Tierarzneimittel ^[59, 63, 67, 68]).

In der Tabelle 9 unten sind die genannten Abläufe der Verfahren - abhängig vom Änderungstyp - mit den jeweiligen Fristen dargestellt. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, hängt eine Verfahrensdauer insgesamt vom Änderungstyp, von der Validierung (mögliche formale Nachfragen) und von der Beurteilung (mögliche inhaltliche Nachfragen) ab.

In der Tabelle 10 (siehe Anhang) ist beispielhaft eine Änderungsanzeige vom Typ IB im Rahmen eines europäischen Verfahrens im Detail aufgezeigt:

- Ist die Validierung auf Anhieb positiv und gibt es keine inhaltlichen Nachfragen seitens der zuständigen Behörden, erhält der Antragsteller bereits nach 6 Wochen die Genehmigung für die Implementierung der vorgeschlagenen Änderungen.
- Ist die Validierung auf Anhieb positiv, aber es gibt inhaltliche Nachfragen zu den vorgeschlagenen Änderungen, kann es bei Ausreizen der genannten Fristen 3,5 Monate dauern, bis der Antragsteller eine finale Beurteilung erhält (Genehmigung oder Ablehnung).

Tabelle 9 Verfahrensablauf von Änderungsanzeigen

		Änderungstyp - siehe auch Tabellen 8 und 10 -		
Dauer (Tage)		Typ IA * VNRAs *	Typ IB	Typ II ** VRAs ***
	Validierung	30	7	14
	Beurteilung	-/-	30	60
Bei Nachfragen	Nachbesserung		30	60
	Finale Beurteilung		30	60
*	<i>Bei den geringfügigen nicht-zustimmungspflichtigen Typ IA und VNRA Änderungen gibt es nur die Validierungsphase, da seitens der Behörden keine inhaltliche Beurteilung erforderlich ist. Es wird geprüft, ob der Änderungstyp richtig gewählt wurde und ob die Mitteilung formal korrekt und vollständig ist. Der Antragsteller wird über das Ergebnis der Validierung informiert. Fällt die Validierung negativ aus, wird die Änderungsanzeige des Antragstellers abgelehnt.</i>			
**	<i>Zuständige Behörden können bei Typ II Änderungen die Beurteilungszeit auf Antrag des Antragstellers von 60 Tagen auf 30 Tage verkürzen. Umgekehrt kann aber auch von Seiten der Behörden die Beurteilungszeit auf 90 Tage hochgesetzt werden. Das hängt ganz von der Art und dem Ausmaß bzw. der Dringlichkeit der Änderung(en) ab.</i>			
***	<i>Zuständige Behörden können bei VRA Änderungen die Beurteilungszeit von 60 Tagen auf 90 Tage hochsetzen. Das hängt von der Art und dem Ausmaß der Änderung(en) ab.</i>			

Bezüglich der Änderungsanzeigen zur Ersetzung von Titandioxid empfiehlt die EMA, alle Änderungen, die aus der Neu-Formulierung resultieren, zusammen bzw. gruppiert in einer Änderungsanzeige (= Sammeländerungsanzeige / Grouped Variation) zu übermitteln. Sollte im Tierarzneimittel-Bereich aus der Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid eine Mischung aus VNRAs und VRAs resultieren, empfiehlt die EMA eine entsprechende Koordination der Eintragung der VNRA in die Datenbank der Union für Tierarzneimittel/Produktdatenbank ^[47, 61, 62] mit der Einreichung der VRAs per Änderungsanzeige (VNRA dürfen nicht in Änderungsanzeigen aufgenommen werden).

Darüber hinaus empfiehlt die EMA, identische Änderungen, die mehrere Zulassungen desselben Zulassungsinhabers betreffen, in allen einschlägigen Mitgliedstaaten über ein gemeinsames Worksharing-Verfahren (Verfahren zur Arbeitsteilung) anzuzeigen, welches standardmäßig wie eine Änderung vom Typ II behandelt wird ^[69, 70]:

- Bereich Humanarzneimittel
 - Ein Worksharing-Verfahren ist gemäß Artikel 20 der *Verordnung (EG) Nr. 1234/2008* ^[58] möglich.
 - Voraussetzung für eine Änderungsanzeige im Rahmen eines Worksharing-Verfahrens ist, dass mindestens eine Änderung vom Typ IB oder Typ II enthalten ist.
- Bereich Tierarzneimittel
 - Ein Worksharing-Verfahren ist gemäß Artikel 65 der *Verordnung (EU) 2019/6* ^[47] möglich.
 - Voraussetzung für eine Änderungsanzeige im Rahmen eines Worksharing-Verfahrens ist, dass es sich um Änderungen handelt, die eine Bewertung erfordern (VRAs).

Ein Worksharing-Verfahren bringt etliche Vorteile mit sich, sowohl für die pharmazeutischen Unternehmen (Änderungen können nach Genehmigung für mehrere Zulassungen gleichzeitig umgesetzt werden; Thema 'Product Supply') als auch für die zuständigen Behörden (geteilte Arbeitslast, wobei die "Reference Authority" die Hauptarbeit leistet).

3.2.2.4 Zusammenfassung der regulatorischen Anforderungen

Die regulatorischen Anforderungen bzw. Herausforderungen, denen die Arzneimittelindustrie nun mit der Neu-Formulierung zur Ersetzung von Titandioxid gegenübersteht, wurden in den Abschnitten 3.2.2.1, 3.2.2.2 und 3.2.2.3 in strukturierten Themengebieten ausgearbeitet, um damit eine Übersicht über die erforderlichen regulatorischen Aktivitäten und deren effiziente und effektive Bearbeitung zu schaffen. Die aufgeführten Punkte lassen sich für Arzneimittel mit Titandioxid wie folgt zusammenfassen:

Noch nicht zugelassene Arzneimittel

Projekte mit Arzneimitteln, die sich mitten in der Entwicklungsphase befinden oder kurz vor der Einreichung des Zulassungsantrags stehen, können weitergeführt werden. Wichtig zu wissen ist, dass die Ersetzung von Titandioxid nicht während eines laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommen werden kann.

Bereits zugelassene Arzneimittel

Für bereits zugelassene Arzneimittel müssen neue Formulierungen entwickelt und die entsprechend geforderten Unterlagen den zuständigen Behörden per Änderungsanzeige übermittelt werden.

Die Anforderungen, die an einen alternativen Hilfsstoff gestellt werden, hängen davon ab, ob dieser bereits bekannt oder aber neuartig ist (siehe Abschnitt 3.2.2.1):

- Ist dieser bereits bekannt und anerkannt, reichen Informationen bzw. Unterlagen aus, die dessen Qualität sowie die Eigenschaften und die Funktion im Arzneimittel belegen.
- Bei einem neuartigen Hilfsstoff werden deutlich mehr Informationen gefordert, um letzten Endes dessen Sicherheit zu belegen:
 - Für den Beleg der Sicherheit werden dabei Studien benötigt, die teilweise über mehrere Jahre dauern.
 - Zusätzlich müssen auch Informationen zur Herstellung inklusive einer kompletten Charakterisierung vorgelegt werden.

Welche Unterlagen für die Übermittlung an die zuständigen Behörden erforderlich sind, hängt vom Umfang der vorgenommenen Änderungen und damit den Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels ab (siehe Abschnitt 3.2.2.2). Je nach Art und Ausmaß der Änderungen werden diese in Kategorien und Typen eingestuft, für die entsprechende Unterlagen vorgelegt werden müssen:

- Ist es z.B. bei einem Humanarzneimittel möglich, Titandioxid gegen einen bekannten Hilfsstoff auszutauschen, ohne dabei die funktionalen Merkmale der Darreichungsform zu verändern sowie keine weiteren Änderungen vornehmen zu müssen, ist in erster Linie die entsprechende Dokumentation zur ‚Beschreibung und Zusammensetzung‘ des jeweiligen Arzneimittels vorzulegen (im konkreten Fall gemäß Kategorie B.II.a.3 a) 1., siehe Abschnitt 3.2.2.2.1). Begleitet wird die Dokumentation von weiteren Unterlagen und Erklärungen, um das Änderungspaket in sich schlüssig abzurunden. Da solch eine Änderung geringfügig ist und damit gar keine bzw. nur minimale Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat, ist die Änderung als Typ IA_{IN} Änderung eingestuft und bedarf damit keiner vorherigen Genehmigung durch die zuständigen Behörden (siehe Abschnitt 3.2.2.2.2).
- Gibt es bei der Neu-Formulierung eines Arzneimittels jedoch technische Herausforderungen, die z.B. erhebliche Änderungen in der Herstellung (Herstellungsprozesse und in-Prozess Kontrollen) und/oder Änderungen in der Form oder Abmessungen der Darreichungsform nach sich ziehen (siehe Tabelle 7 im Anhang für Details), müssen unter anderem vergleichende Auflösungskurven vorgelegt oder gegebenenfalls sogar neue Bioäquivalenzstudien durchgeführt werden (bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus). Damit wird die Bearbeitung einer Änderungsanzeige deutlich aufwendiger. Je nach Erfüllung oder Nicht-Erfüllung der vorgegebenen Bedingungen landet man schnell bei einer zustimmungspflichtigen Änderung vom Typ IB oder Typ II, die von den zuständigen Behörden vor der Implementierung genehmigt werden muss.

Nach Analyse der jeweiligen Änderungen gilt es für den Zulassungsinhaber, die Änderungen unter Berücksichtigung des Änderungstyps koordiniert und strategisch an die zuständigen Behörden zu übermitteln. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2.3 gezeigt, hängt die Verfahrensdauer vom Typ der vorgenommenen Änderungen ab (siehe auch Tabelle 9 im Anhang). Zustimmungspflichtige Verfahren vom Typ IB sind deutlich kürzer als die vom Typ II. Für den Fall, dass identische Änderungen für mehrere Zulassungen zutreffen, sollte auf jeden Fall - auch bei Änderungen vom Typ IB - ein Worksharing-Verfahren angestrebt werden (Verfahrensdauer analog Typ II). Die Vorteile liegen klar auf der Hand: zum einen kann der pharmazeutische Unternehmer Änderungen für mehrere Zulassungen gleichzeitig umsetzen (Thema ‚Product Supply‘), zum anderen wird die Beurteilung der Änderungen seitens der zuständigen Behörden geteilt (die „Reference Authority“ leistet die Hauptarbeit).

4 | Diskussion

Die Risikobewertung der EFSA von 2021^[33] zur Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 hat in der Folge sowohl in der Europäischen Union als auch auf internationaler Ebene eine Lawine losgetreten, die im Folgenden diskutiert wird.

4.1 Internationale Sicht auf das Geschehen rund um Titandioxid E 171 in der EU

Vereinigtes Königreich:

Kurz nach Veröffentlichung des EFSA-Gutachtens leitete die britische Lebensmittelbehörde ‚Food Standards Agency‘ (zuständig für England, Nordirland und Wales) eine Überprüfung ein. Dazu wurden die beiden unabhängigen Beratungsausschüsse des Vereinigten Königreichs ‚Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment‘ und ‚Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment‘ um eine Stellungnahme gebeten, ob sie den Schlussfolgerungen der EFSA folgen.^[71, 72] Das Fazit beider Ausschüsse in ihrer gemeinsamen Stellungnahme ist, dass

- sie den allgemeinen Schlussfolgerungen der EFSA zur Genotoxizität von Titandioxid E 171 nicht zustimmen und
- die Schlussfolgerungen der EFSA aus Sicht der Risikokommunikation nicht hilfreich sind und in der Öffentlichkeit zu unnötiger Besorgnis führen können.

In ihrer Stellungnahme wurden außerdem auch folgende Punkte aufgegriffen, die in dieser Arbeit bereits angesprochen wurden:

- Ein zuverlässigerer/robusterer Datensatz sei erforderlich, um die verbleibenden Unsicherheiten zur Genotoxizität/Mutagenität von Titandioxid/Titandioxid-Partikeln auszuräumen (siehe Abschnitt 2.2.6).
- Die Spezifikation von Titandioxid E 171 solle dahingehend überarbeitet werden, dass ein Parameter zur Begrenzung der Menge an Nanopartikeln aufgenommen wird (siehe Abschnitt 2.2.5).

In Anbetracht der Stellungnahme der beiden Ausschüsse kam die Food Standards Agency zu dem Schluss, dass für Titandioxid E 171 keine Sicherheitsbedenken festgestellt wurden, die in England und Wales die regulatorischen Vorgaben ändern würden (Nordirland ist aufgrund des Nordirland-Protokolls * hiervon ausgeschlossen). Die schottische Lebensmittelbehörde ‚Food Standards Scotland‘ teilte diese Schlussfolgerung.^[73]

*Das Protokoll^[74] sollte sicherstellen, dass nach dem Brexit zwischen dem zum Vereinigten Königreich gehörenden Nordirland und dem EU-Mitglied Irland keine Zollkontrollen eingeführt werden. Um die Landgrenze offen zu halten, folgt Nordirland weiter den Regeln des europäischen Binnenmarkts.

Schweiz:

Das ‚Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen‘ hat auf Basis des EFSA-Gutachtens - anders als das Vereinigte Königreich - ein Verbot von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff erlassen, das am 15. März 2022 mit einer Übergangsfrist von sechs Monaten in Kraft trat. Die Begründung des Leiters ‚Fachbereich Lebensmittelhygiene‘ war wie folgt: *„Damit erreichen wir, dass die Schweizer Konsumentinnen und Konsumenten genauso geschützt sind wie in der EU. Dadurch wird auch der Handel mit der EU vereinheitlicht“*.^[75]

Die Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte ‚Swissmedic‘ hingegen veröffentlichte am 01.01.2022 auf ihrer Homepage eine Mitteilung, wonach sie die Analyse der EMA zur Kenntnis nehme und *„ein international abgestimmtes Vorgehen als zweckmässig“* erachte. Daher solle der Einsatz von Titandioxid in der Schweiz weiterhin zulässig sein, und sie werde die internationalen Evaluationen eng verfolgen und die Situation entsprechend beurteilen.^[76]

Kanada:

Am 20. Juni 2022 kam das kanadische Gesundheitsministerium ‚Health Canada‘ in einem eigenen Review der wissenschaftlichen Datenlage zu dem Schluss, dass es keine schlüssigen Beweise dafür gebe, dass Titandioxid E 171 ein Problem für die menschliche Gesundheit darstelle und daher für den menschlichen Verzehr als sicher gelte.^[77]

Australien/Neuseeland:

Auch die für Australien und Neuseeland zuständige Lebensmittelbehörde ‚Food Standards Australia New Zealand‘ veröffentlichte kürzlich (September 2022) einen eigenen Review, wonach es keine Anhaltspunkte dafür gebe, dass der Lebensmittelzusatzstoff Titandioxid E 171 ein Problem für die menschliche Gesundheit darstelle.^[78]

US-Amerika:

Ebenso wurden von der ‚Food and Drug Administration‘ keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Verwendung von Titandioxid in Lebensmitteln festgestellt.^[79] Gemäß einer Veröffentlichung auf der Online-Plattform FoodIngredientsFirst.com^[80] erlaube die Behörde weiterhin die Verwendung von Titandioxid in Lebensmitteln gemäß den Spezifikationen und Bedingungen (21 CFR § 73.575).^[81]

In Anbetracht der aufgeführten internationalen Reaktionen und Stellungnahmen, die einem globalen Aufschrei und Unverständnis gleichkommen, ist die Tragweite des EFSA-Gutachtens auf den Weltmarkt ganz klar zu erkennen. Im konkreten Fall wäre es sinnvoll gewesen, sich mit den Lebensmittel- und Zulassungsbehörden auf globaler Ebene zu beraten und abzustimmen, zumal Titandioxid E 171 seit Jahrzehnten auf der ganzen Welt als Farbstoff zugelassen ist und epidemiologische Studien bislang keinen Zusammenhang zwischen der Exposition am Arbeitsplatz und einem Risiko für Krebs feststellen konnten:

- Die EFSA hatte in ihrem Gutachten selbst darauf hingewiesen, dass es Unsicherheiten hinsichtlich einer potenziellen Genotoxizität gibt und dass diese von einer fehlenden bzw. lückenhaften Datenlage herrührten (siehe auch Abschnitt 2.2.6). Sinnvoller und zielführender wäre es gewesen, die fehlende bzw. lückenhafte Datenlage mit neuen/weiteren Studien aufzufüllen und so zum Kenntnisstand über Titandioxid E 171 beizutragen. Der Verband der Titandioxid-Hersteller ‚TDMA‘ verfolgt die Thematik aktiv und kann das EFSA-Gutachten überhaupt nicht nachvollziehen. Der Verband will daher neue/weitere Studien durchführen, um - unter Berücksichtigung des Risikobewertungsansatzes der EFSA - mehr Daten zur Sicherheit von Titandioxid E 171 zu gewinnen. ^[82]
- Die Food Standards Agency (britische Lebensmittelbehörde) hatte mit ihrer Stellungnahme bereits kommen sehen, dass das EFSA-Gutachten in der Öffentlichkeit unnötige Besorgnis auslösen würde. Verfolgt man allein in Deutschland die Online-Medien und sucht auf www.google.de nach den Schlagwörtern ‚Titandioxid UND unsicher UND Lebensmittel‘, werden 4.080 Ergebnisse angezeigt (Stand 31.10.2022). Das zeigt, dass ‚Titandioxid‘ ein hochbrisantes Thema und damit in aller Munde ist. Die Bürger werden unnötig verunsichert, bedenkt man, dass für Titandioxid die entsprechend erforderlichen Studien nicht vorliegen, welche eine potenzielle Genotoxizität belegen würden.
- Einen weiteren wichtigen Punkt hat die Swissmedic (Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte) mit der Aussage angesprochen, dass sie *„ein international abgestimmtes Vorgehen als zweckmässig“* erachte. Diesen sehr wichtigen Hinweis hat auch schon die EMA in ihrem Gutachten geliefert, wonach für die meisten festen oralen Darreichungsformen neue Formulierungen speziell für die EU entwickelt werden müssten, während Titandioxid in der restlichen Welt weiterhin in den meisten Arzneimitteln enthalten wäre. In der Folge käme es sicher zu Verzögerungen bzw. Problemen in den Herstellungs- und Lieferketten (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

4.2 Regulatorische Herausforderungen an die Arzneimittelindustrie in der EU

Da die EMA für die in der EU zugelassenen Arzneimittel hinsichtlich der Ersetzung von Titandioxid keinen definierten Übergangszeitraum nennen konnte, verbleibt Titandioxid E 171 gemäß der *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34] vorläufig auf der EU-Liste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe, um in erster Linie Lieferengpässe und Marktrücknahmen zu vermeiden. Jedoch ist die pharmazeutische Industrie angehalten, alle Anstrengungen zu unternehmen, um die Erforschung und Entwicklung von alternativen Hilfsstoffen/Farbstoffen für Titandioxid in Arzneimitteln zu beschleunigen. Bereits am 1. April 2024 will die EU-Kommission - auf Basis einer aktualisierten Bewertung durch die EMA - erneut prüfen, ob der Lebensmittelzusatzstoff Titandioxid weiterhin auf der EU-Liste verbleiben kann bzw. muss oder ob er von der EU-Liste entfernt werden kann.

Dass die Zeit von drei Jahren bis zum 1. April 2024 zur Findung von alternativen Farbstoffen/Hilfsstoffen sehr knapp bemessen ist, liegt auf der Hand: Titandioxid ist gemäß *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6] als Farbstoff deklariert,

- erfüllt aber weitaus mehr Funktionen, die insgesamt zur stabilen Darreichungsform beitragen.
- wodurch sich in der Vergangenheit eine komplette Charakterisierung anderer/weiterer Eigenschaften und Funktionen von Titandioxid im jeweiligen Arzneimittel erübrigt hatte.

Für die wenigsten Arzneimittel werden sämtliche Funktionen von Titandioxid bekannt sein, eben das wird die geforderte Neu-Formulierung zusätzlich erschweren und entsprechend viel Zeit für die technische Umsetzung/Machbarkeit benötigen.

Sich der Mammutaufgabe bewusst, die die Arzneimittelindustrie bewältigen soll, erlaubt die EU-Kommission daher bei noch nicht zugelassenen Arzneimitteln, dass die jeweiligen Projekte weitergeführt werden können. Nur darf die Ersetzung des Titandioxids nicht während eines laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommen werden.

Bei bereits zugelassenen Arzneimitteln müssen die jeweiligen Arzneimittel im Portfolio jedes Zulassungsinhabers genau und individuell analysiert werden. Die meiste Zeit wird sicher die Neu-Formulierung in Anspruch nehmen, je nachdem,

- welche Eigenschaften das Titandioxid im jeweiligen Arzneimittel hat, und
- ob Titandioxid durch einen bekannten und anerkannten Hilfsstoff ausgetauscht werden kann oder aber ein neuartiger Hilfsstoff entwickelt/gewählt werden muss (siehe auch Abschnitte 3.2.2.1 und 3.2.2.4). Bei neuartigen Hilfsstoffen wird allein der Sicherheitsbeleg mehrere Jahre in Anspruch nehmen, weil hierfür neue präklinische Studien durchgeführt werden müssen.

In der Entwicklungsphase der Neu-Formulierung werden sich die technischen Herausforderungen zeigen. Auf jeden Fall muss dafür Sorge getragen werden, dass im neu-formulierten Arzneimittel die funktionalen Merkmale der Darreichungsform wie z.B. die Auflösungs-kurve (Zerfallszeit bei pflanzlichen Arzneimitteln) nicht verändert werden. Daneben sind auch folgende Details eines Arzneimittels wichtig und müssen zumindest berücksichtigt werden, auch wenn diese für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels keine Bedeutung haben:

- Arzneimittel mit einer glatten Oberfläche sind für den Verbraucher angenehmer und leichter zu schlucken.
- Arzneimittel mit fleckigen Überzügen können beim Verbraucher den Eindruck erwecken, dass damit etwas nicht stimmt.
- Die Farbe des Arzneimittels spielt auch eine Rolle,
 - beim Verbraucher: vor allem bei älteren Menschen, die mehrere Arzneimittel am Tag einnehmen müssen - Thema Unterscheidung der verschiedenen Arzneimittel.
 - beim Marketing: bestimmte Farben lassen sich besser verkaufen als andere.

Es ist offensichtlich, wieviel Zeit und Arbeit in die Neu-Formulierung von allen betroffenen Arzneimitteln investiert werden muss. Sobald erfolgreich entwickelte Neu-Formulierungen zur Ersetzung von Titandioxid vorliegen, müssen die erforderlichen Unterlagen für die Übermittlung an die zuständigen Behörden zusammengetragen werden. Welche Unterlagen benötigt werden, hängt sowohl von der Art und dem Ausmaß der Änderungen ab (siehe auch Abschnitte 3.2.2.2 und 3.2.2.4, und Tabellen 6 und 7) und zu einem gewissen Maß auch von der Art des Wirkstoffs:

- Auf jeden Fall sollten rechtzeitig ICH- bzw. VICH- konforme Haltbarkeitsstudien von mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen gestartet werden, die früher oder später den zuständigen Behörden vorgelegt werden müssen. Es ist im Ermessen des Zulassungsinhabers, ob er die jeweiligen Änderungen bereits bei Vorliegen von 3-Monats-Daten an die Behörden übermittelt oder lieber erst einen größeren Zeitraum abwartet. Das wird eine Fall-zu-Fall Entscheidung und wird davon abhängen, welcher Art die jeweiligen Änderungen sind und welche Auswirkung sie auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben.
- Neben den Stabilitätsdaten werden bei einigen Änderungen gegebenenfalls auch Bioäquivalenzstudien gefordert, die eine vergleichbare Wirkstofffreisetzung belegen. Diese müssen rechtzeitig eingeplant werden. Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus.

Auf jeden Fall sind die Änderungen und die vorzulegenden Unterlagen für jedes Arzneimittel individuell und vollumfänglich zu prüfen.

Bei geringfügigen Änderungen vom Typ IA oder VNRA, die gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben, bedarf es keiner vorherigen Genehmigung seitens der zuständigen Behörden (= nicht-zustimmungspflichtige Änderungen):

- Solche Änderungen können theoretisch in einer einzigen Mitteilung zusammengefasst werden, sofern sie mehrere Zulassungen bzw. mehrere Arzneimittel eines Zulassungsinhabers betreffen. Voraussetzung hierfür ist, dass es sich jeweils um dieselben Änderungen handelt und diese derselben zuständigen Behörde mitgeteilt werden. Im Fall der Ersetzung von Titandioxid wird dieser Fall aber sehr unwahrscheinlich sein, da sich die jeweiligen Zusammensetzungen der Arzneimittel und damit die jeweiligen Änderungen sehr voneinander unterscheiden werden.
- Eher wahrscheinlich wären geringfügige Änderungen bei einem Arzneimittel, das in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen ist. Da es sich hier aber um nicht-zustimmungspflichtige Änderungen handelt und diese vorab implementiert werden können, sind diese von einem Worksharing-Verfahren ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.2.2.3).

Bei den zustimmungspflichtigen Änderungen vom Typ IB, II oder VRA besteht die Möglichkeit, diese im Rahmen eines Worksharing-Verfahrens anzuzeigen, welches vom Verfahrensablauf her wie eine Typ II Änderung bearbeitet wird (Verfahrensdauer einer Typ II Änderungsanzeige ist deutlich länger als die einer Typ IB Änderungsanzeige, siehe Tabellen 8, 9 und 10). Sollte ein Zulassungsinhaber z.B. rein nationale Zulassungen für dasselbe Produkt in mehreren Mitgliedstaaten haben mit Änderungen vom Typ IB, sollte der Zulassungsinhaber trotz längerer Verfahrenszeit ein Worksharing-Verfahren wählen und nicht etwa die Änderungen bei den zuständigen Behörden einzeln einreichen. Der Vorteil von Worksharing-Verfahren für den Zulassungsinhaber ist, dass bei Genehmigung alle Änderungen gleichzeitig umgesetzt werden können, was für die internen Prozesse von großem Vorteil ist. Auch die zuständigen Behörden profitieren von diesem Verfahrenstyp, da sie sich die Arbeit teilen und damit Ressourcen einsparen können. Leider kann dieser Verfahrenstyp bislang für traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die mit einem

vereinfachten Registrierungsverfahren auf rein nationaler Ebene erlangt wurden, aus rein formalen Gründen nicht durchgeführt werden:

- Die *Richtlinie 2001/83/EG* ^[46] ist aktuell in Überarbeitung durch die EU-Kommission (siehe Homepage der EU-Kommission, Überarbeitung der allgemeinen EU-Arzneimittelvorschriften, Beiträge der Konsultation ^[83]). Der Wunsch der Arzneimittelindustrie ist die Möglichkeit von Worksharing-Verfahren auch für traditionelle pflanzliche Arzneimittel. Sollte die *Richtlinie 2001/83/EG* in diesem Punkt tatsächlich überarbeitet werden, würden nicht nur die Pharmaunternehmen sondern auch die zuständigen Behörden davon profitieren.
- Zumindest kann zum jetzigen Zeitpunkt ein Worksharing-Verfahren für traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die im Rahmen eines europäischen Verfahrens (MRP/DCP) erlangt wurden, durchgeführt werden, siehe
 - Artikel 28 und 29 der *Richtlinie 2001/83/EG* ^[46];
 - Artikel 1, Satz 1 a) der *Verordnung (EG) Nr. 1234/2008* ^[58];
 - Frage 5 des Q&A Dokuments CMDh/287/2013/Rev.1 ^[84].

In Anbetracht der Flut an Änderungsanzeigen, die für die Ersetzung von Titandioxid vorzubereiten und an die zuständigen Behörden zu übermitteln sind, könnte bzw. sollte eine Anpassung der entsprechenden Vorgaben zu den Worksharing-Verfahren in Erwägung gezogen werden. Letzten Endes würden alle Parteien davon profitieren.

4.3 Ausblick

Die Risikobewertung der EFSA von 2021 ^[33] und die *Verordnung (EU) 2022/63* von 2022 ^[34] sind hochaktuelle Vorgaben. Das erklärt unter anderem - unter Berücksichtigung der in den Abschnitten 4.1 und 4.2 genannten Punkte - warum beide Vorgaben ihre Schwachstellen haben.

In der EU selbst kommt eine Flut an Neu-Formulierungen und Änderungsanzeigen auf die Arzneimittelindustrie und die zuständigen Behörden zu. Um diese regulatorischen Aktivitäten auf beiden Seiten bewältigen zu können, müssten - wie bereits aufgeführt - noch etliche Weichen gestellt werden, um die Handhabung weiterhin zu optimieren. Dabei ist zum jetzigen Zeitpunkt noch gar nicht gesichert, ob Titandioxid letzten Endes - im Hinblick auf die internationale Sichtweise und auf die Möglichkeit von neuen Studien, die die Sicherheit von Titandioxid belegen - doch nicht von der EU-Liste gestrichen wird. Es sind noch sehr viele Fragen zu klären, hier sind einige aufgeführt:

- Wie wird die EU-Kommission endgültig über das Schicksal von Titandioxid entscheiden?
- Für den Fall, dass es bei der Ersetzung von Titandioxid bleibt:
 - Wird es Ausnahmen für Nischenprodukte oder Produkte mit begrenztem Marktanteil geben, um eine weitere Herstellung und Lieferung zu gewährleisten? Damit wäre Unmut zwischen den Arzneimittelherstellern vorprogrammiert.
 - Wird die Arzneimittelindustrie bei einer erfolgten Neu-Formulierung künftig zwei Varianten - eine Variante ohne Titandioxid für die EU und eine Variante mit Titandioxid für den Rest der Welt - des jeweiligen Arzneimittels herstellen oder sogar herstellen müssen, weil der Rest der Welt das Vorgehen zu Titandioxid nicht teilt (siehe Abschnitt 4.1)?
 - Wie wird der Verbraucher die Neu-Formulierung wahrnehmen, wenn diese in einer veränderten Farbe und/oder einer veränderten Oberflächenbeschaffenheit resultiert (siehe Abschnitt 4.2)? Das sind zwar keine regulatorischen Fragen, sind am Ende des Tages aber auch fast der wichtigste Faktor für den Erfolg eines Arzneimittels auf dem Markt.

Der Großteil der Fragen wird sich im Laufe der kommenden Jahre ergeben und auch klären, abhängig von der globalen Stellungnahme und der anstehenden neuen Bewertung der Sachlage durch die EU-Kommission im April 2024. Es bleibt auf jeden Fall spannend.

5 | Zusammenfassung

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit veröffentlichte am 6. Mai 2021 ein wissenschaftliches Gutachten zur Sicherheitsbewertung des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid E 171. Die Behörde konnte aufgrund von fehlenden bzw. lückenhaften Daten ein potenzielles Genotoxizitätsrisiko nach Verzehr von Titandioxid-Nanopartikeln nicht ausschließen und damit keine maximale Tagesdosis ableiten, welche eine Grundlage für die sichere Verwendung von Lebensmittelzusatzstoffen ist. In der Folge wurde diesem Zusatzstoff mit der *Verordnung (EU) 2022/63* zur Änderung der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* in der Europäischen Union die Zulassung in Lebensmitteln entzogen. Seit dem 8. August 2022 dürfen Lebensmittel, die Titandioxid E 171 enthalten, weder hergestellt noch in Verkehr gebracht werden.

Da die Nutzung von Titandioxid E 171 in der Arzneimittelindustrie über die *Richtlinie 2009/35/EG* an die *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* geknüpft ist, legte die Europäische Arzneimittel-Agentur im Auftrag der Europäischen Kommission eine wissenschaftliche Analyse zum technischen Zweck der Verwendung dieses Lebensmittelzusatzstoffs in Arzneimitteln und zur Durchführbarkeit der Ersetzung und möglicher Fristen für Alternativen vor. Aufgrund der Anzahl der betroffenen Arzneimittel in der Europäischen Union (ungefähr 92.000 zugelassene Arzneimittel) und unter Berücksichtigung der vielen Funktionen von Titandioxid E 171 in den jeweiligen Arzneimitteln wird die Ersetzung nach vorläufiger Schätzung um die 10 Jahre oder sogar länger dauern. Um Arzneimittelengpässe zu vermeiden, wurde Titandioxid E 171 vorläufig nicht aus der EU-Liste der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe entfernt. Die Arzneimittelindustrie ist jedoch angehalten, alle Anstrengungen zu unternehmen, um die Erforschung und Entwicklung von Alternativen zu beschleunigen und die erforderlichen Änderungen der jeweiligen Zulassungen vorzulegen. Bereits am 1. April 2024 will die Europäische Kommission die Notwendigkeit prüfen, Titandioxid E 171 weiterhin in der EU-Liste der Lebensmittelzusatzstoffe zu belassen oder es andernfalls von dieser Liste zu streichen.

Die Neu-Formulierung von 92.000 Arzneimitteln ist eine Mammutaufgabe. Die Entwicklung wird dabei die meiste Zeit in Anspruch nehmen, da Titandioxid E 171 nicht nur zur Farbe der jeweiligen Arzneimittel beiträgt, sondern auch weitere wichtige Funktionen erfüllt, die zu einer stabilen Darreichungsform beitragen. Sind neue Formulierungen erst einmal

entwickelt, müssen die jeweiligen Änderungen koordiniert und möglichst ressourcenschonend an die zuständigen Behörden übermittelt werden. Art und Ausmaß der jeweiligen Änderungen bestimmen die regulatorischen Aktivitäten, abhängig davon, welche Unterlagen zusammengestellt und vorgelegt werden müssen und ob es sich um nicht-zustimmungspflichtige oder zustimmungspflichtige Änderungen handelt. Bei Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, wird für die Übermittlung von Änderungen gerne das Worksharing-Verfahren genutzt. Dieser Verfahrenstyp wird sowohl von der Arzneimittelindustrie als auch von den zuständigen Behörden favorisiert. Jedoch ist dieser Verfahrenstyp nur bei Vorliegen von zustimmungspflichtigen Änderungen möglich. Ausgeschlossen von dieser Option sind neben den reinen nicht-zustimmungspflichtigen Änderungen auch traditionelle pflanzliche Arzneimittel im Allgemeinen.

Abgesehen von den regulatorischen Aktivitäten zur Ersetzung von Titandioxid E 171 innerhalb der Europäischen Union ist unbedingt auch die globale Sicht und Stellungnahme zu berücksichtigen. Letzten Endes hat bzw. hätte die Ersetzung dieses Lebensmittelzusatzstoffs in der Europäischen Union auch internationale Auswirkungen, die für alle Parteien geklärt werden müssen. Da es sich hier um ein sehr aktuelles Thema handelt, können zum jetzigen Zeitpunkt nicht alle Fragen geklärt werden.

V Literaturverzeichnis

Der letzte Zugriff auf die genannten Internetpfade erfolgte am 06.11.2022.

- [1] Gregor, W.
Sur le menakanite, espèce de sable attirable par l'aimant, trouvé dans la province de Cornouilles.
Observations et Mémoires sur la Physique etc., Paris. 1791: Volume 39, pp. 72-78 & 152-160.
- [2] Gregor, W.
Beobachtungen und Versuche über den Menakanit, einem in Cornwall gefundenen magnetischen Sand.
Crell's Chemical Annals. 1791: Volume 1, pp. 40-54 & 103-119; Volume 2, pp. 55-56.
- [3] Klaproth, M. H.
Beiträge zur chemischen Kenntniss der Mineralkörper - Chemische Untersuchung der sogenannten hungarischen rothen Schörls.
Posen: bei Decker und Compagnie. 1795-1805: Volume 1, pp. 233-244. ETH-Bibliothek Zürich, Rar 4826.
DOI: 10.3931/e-rara-20566
- [4] Russell, A.
The Rev. William Gregor (1761-1817), Discoverer of Titanium.
Mineralogical Magazine and Journal of the Mineralogical Society. June 1955, Volume 30 (Issue 229), pp. 617-624.
DOI: 10.1180/minmag.1955.030.229.01
- [5] Grand View Research
Market Analysis Report - Titanium Dioxide Market Size, Share & Trends Analysis Report By Grade (Anatase, Rutile), By Production Process (Sulfate, Chloride), By Application (Paints & Coatings, Plastics), By Region, And Segment Forecasts, 2021 - 2028.
Report ID: 978-1-68038-705-6
- [6] Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/2022-07-20>
- [7] Verordnung (EU) Nr. 231/2012 der Kommission vom 9. März 2012 mit Spezifikationen für die in den Anhängen II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates aufgeführten Lebensmittelzusatzstoffe.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/2022-09-01>

- [8] Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. April 2009 über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen (Neufassung).
ABl. L 109 vom 30.4.2009, S. 10–13. ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj>
- [9] Verordnung (EG) Nr. 1331/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über ein einheitliches Zulassungsverfahren für Lebensmittelzusatzstoffe, -enzyme und -aromen.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1331/2021-03-27>
- [10] Verordnung (EU) Nr. 257/2010 der Kommission vom 25. März 2010 zur Aufstellung eines Programms zur Neubewertung zugelassener Lebensmittelzusatzstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über Lebensmittelzusatzstoffe.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2010/257/2021-03-27>
- [11] European Food Safety Authority: Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)
Scientific Opinion - Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive.
EFSA JOURNAL. September 2016: Volume 14 (Issue 9), e04545.
DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4545
- [12] European Food Safety Authority
Online: <https://www.efsa.europa.eu/de/aboutefsa>
- [13] Titanium Dioxide Manufacturers Association, TDMA
Über Titandioxid.
Online: <https://tdma.info/de/was-ist-titandioxid/>
- [14] Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/2022-04-15>
- [15] European Food Safety Authority
Online: <https://www.efsa.europa.eu/de/science/scientific-committee-and-panels/faf>
- [16] European Chemicals Agency: Committee for Risk Assessment
Online: <https://echa.europa.eu/de/about-us/who-we-are/committee-for-risk-assessment>
- [17] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Online: <https://www.anses.fr/en>
- [18] European Chemicals Agency: Committee for Risk Assessment
Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Titanium dioxide.
EC Number: 236-675-5.

- [19] European Commission
Call for scientific and technical data on the permitted food additive titanium dioxide (E 171).
Online: https://food.ec.europa.eu/system/files/2019-01/fs_food-improvement-agents_reval_call_20170130_e171_data.pdf
- [20] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/2022-03-01>
- [21] Heinrich, U.; Fuhst, R.; Rittinghausen, S.; Creutzenberg, O.; Bellmann, B.; W. Koch, W.; Levsen, K.
Chronic Inhalation Exposure of Wistar Rats and two Different Strains of Mice to Diesel Engine Exhaust, Carbon Black, and Titanium Dioxide.
Inhalation Toxicology. 1995: Volume 7 (Issue 4), pp. 533-556.
DOI: 10.3109/08958379509015211
- [22] Wong, B. A.
Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation.
Toxicologic Pathology. 2007; Volume 35 (Issue 1), pp. 3-14.
DOI: 10.1080/01926230601060017
- [23] ILSI Risk Science Institute
The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report.
Inhalation Toxicology. 2000 Jan-Feb: Volume 12 (Issue 1-2), pp 1-17.
DOI: 10.1080/08958370050029725
- [24] Delegierte Verordnung (EU) 2020/217 der Kommission vom 4. Oktober 2019 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zwecks Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt und zur Berichtigung der Verordnung.
Konsolidierte Fassung. ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2020/217/2020-02-18
- [25] European Food Safety Authority: Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)
Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171).
EFSA JOURNAL. June 2018: Volume 16 (Issue 7), e05366.
DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5366

- [26] French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES
Opinion on the risks associated with ingestion of the food additive E171. Opinion - Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E 171.
2019, Saisine n°2019-SA-0036.
Online: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0036.pdf>
- [27] European Food Safety Authority
Statement - EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES).
EFSA JOURNAL. May 2019: Volume 17 (Issue 6), e05714.
DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5714
- [28] Konsolidierte Fassung des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union.
DRITTER TEIL - DIE INTERNEN POLITIKEN UND MASSNAHMEN DER UNION, TITEL XX – UMWELT, Artikel 191 (ex-Artikel 174 EGV).
Konsolidierte Fassung. *ELI*: http://data.europa.eu/eli/treaty/tfeu_2016/2016-09-01
- [29] Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit.
Konsolidierte Fassung: <http://data.europa.eu/eli/reg/2002/178/2022-07-01>
- [30] European Parliament: Parliamentary question - E-003009/2019
See Written Question and Answer in Writing: Ban on the use of titanium dioxide (E 171) in food.
Online: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2019-003009_EN.html
- [31] European Food Safety Authority: Panel on Food Additives and Flavourings (FAF)
Scientific Opinion - Scientific opinion on the proposed amendment of the EU specifications for titanium dioxide (E 171) with respect to the inclusion of additional parameters related to its particle size distribution.
EFSA JOURNAL. June 2019: Volume 17 (Issue 7), e05760.
DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5760
- [32] European Food Safety Authority: Scientific Committee
Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health.
EFSA JOURNAL. July 2018: Volume 16 (Issue 7), e05327.
DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5327
- [33] European Food Safety Authority: Panel on Food Additives and Flavourings (FAF)
Scientific Opinion - Safety assessment of titanium dioxide (E 171) as a food additive.
EFSA JOURNAL. May 2021: Volume 19 (Issue 5), e06585.
DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6585

- [34] Verordnung (EU) 2022/63 der Kommission vom 14. Januar 2022 zur Änderung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid (E 171).
ABl. L 11 vom 18.1.2022, S. 1–5. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/63/oj>
- [35] European Medicines Agency
Final feedback from European Medicine Agency (EMA) to the EU Commission request to evaluate the impact of the removal of titanium dioxide from the list of authorised food additives on medicinal products (EMA/504010/2021).
Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-european-medicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium_en.pdf
- [36] AESGP, EFPIA, Medicines for Europe
Annex I - INDUSTRY FEEDBACK TO QWP EXPERTS/EMA QUESTIONS - USE OF TITANIUM DIOXIDE AS EXCIPIENT IN HUMAN MEDICINES. Feedback submitted to EMA on 2 July 2021.
Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-excipient-human-medicines-industry-feedback-qwp-experts/ema-questions_en.pdf
- [37] EGGVP, n. A. V.
USE OF TITANIUM DIOXIDE AS EXCIPIENT IN VETERINARY MEDICINES- INDUSTRY FEEDBACK TO QWP EXPERTS/EMA QUESTIONS. Feedback submitted to EMA on 8 July 2021.
Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-ii-use-titanium-dioxide-excipient-veterinary-medicines-industry-feedback-qwp-experts/ema-questions_en.pdf
- [38] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
Online: <https://www.efpia.eu/>
- [39] Association of the European Self-Care Industry (AESGP)
Online: <https://aesgp.eu/>
- [40] Medicines for Europe
Online: <https://www.medicinesforeurope.com/>
- [41] Access VetMed
Online: <https://accessvetmed.eu/about-us/>
- [42] Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/2009-06-16>
- [43] International Council for Harmonisation
Online: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

- [44] Veterinary International Conference on Harmonization
Online: <https://vichsec.org/en/about/what-is-vich.html>
- [45] European Medicines Agency
Online: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#replacement/removal-of-titanium-dioxide-\(tio2\)-in-medicines.-technical-and-procedural-guidance.-new-july-2022-se](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#replacement/removal-of-titanium-dioxide-(tio2)-in-medicines.-technical-and-procedural-guidance.-new-july-2022-se)
- [46] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2022-01-01>
- [47] Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/2022-01-28>
- [48] Note for Guidance on Development Pharmaceuticals.
CPMP/QWP/155/96.
- [49] Note for Guidance: Development Pharmaceuticals for Veterinary Medicinal Products.
EMA/CVMP/315/98.
- [50] Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product.
Doc. Ref. EMA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [51] European Food Safety Authority: Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)
Scientific Opinion - Guidance for submission for food additive evaluations.
*EFSA JOURNAL. July 2012: Volume 10 (Issue 7), e02760.
DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2760.*
- [52] Ausführliche Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen.
ABl. C 223 vom 2.8.2013, S. 1-79 (2013/C 223/01).
- [53] Durchführungsverordnung (EU) 2021/17 der Kommission vom 8. Januar 2021 zur Erstellung einer Liste der Änderungen, die keine Bewertung erfordern, gemäß der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates.
ABl. L 7 vom 11.1.2021, S. 22-52. ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/17/oj
- [54] Guidance on the details of the classification of variations requiring assessment according to Article 62 of Regulation (EU) 2019/6 for veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those variations.
EMA/CMDv/7381/2021 Rev.1.

- [55] Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.
EMA/410/01 rev.3. 2011/C 73/01.
- [56] CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines.
CMDh/412/2019, Rev.18.
- [57] Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.
EMA/409815/2020 Rev.12.
- [58] Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln.
Konsolidierte Fassung. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/2021-05-13>
- [59] Best Practice Guide for Variations not requiring assessment.
EMA/CMDv/308754/2021.
- [60] Q&A - List for the submission of variations according to Regulation (EU) 2019/6.
EMA/CMDv/314348/2021 - Rev. 2.
- [61] Guidance for Link to National Databases of Authorised Products.
EMA/CMDv/61183/2022.
- [62] EU Implementation Guide (Vet EU IG) on veterinary medicines product data in the Union Product Database, Implementation of the requirements of Regulation (EU) 2019/6 for the Union database on veterinary medicinal products in the European Economic Area.
EMA/444352/2021.
- [63] Best Practice Guide for Variations requiring assessment.
EMA/CMDv/144277/2021.
- [64] Procedural advice for requests for the classification of variations not already listed in Commission Implementing Regulation (EU) 2021/17 or EMA/CMDv Guidance on the details of the classification of variations requiring assessment according to Article 62 of Regulation (EU) 2019/6.
EMA/CMDv/144284/2021 - Rev. 1.
- [65] European Medicines Agency
Online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/submission-dates/procedural-timetables#variations-section>
- [66] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)
Online: <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html>

- [67] European Medicines Agency
Online: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/variations/variations-guidance-under-veterinary-medicinal-products-regulation-regulation-eu-2019-6>
- [68] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary (CMDv)
Online: <https://www.hma.eu/veterinary-medicines/cmdv/procedural-guidance/post-marketing-procedures/variations.html>
- [69] Chapter 7 - CMDh Best Practice Guide on Variation Worksharing.
CMDh/297/2013/Rev.28.
- [70] European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure.
EMA-H-19984/03 Rev. 99.
- [71] Committee on the Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment
Review of Genotoxicity of Titanium Dioxide.
MUT/2021/03. Online: https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-07/MUT_2021_03%20TiO2_1.pdf
- [72] Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment
Review of EFSA Opinion on Titanium Dioxide.
TOX/2021/36. Online: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-07/TOX-2021-36%20TiO2%20EFSA%20opinion.pdf>
- [73] Food Standards Agency
Board Meeting – 9 March 2022: Chief Executive’s Report to the Board.
FSA 22-03-03. Online: https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/FSA%2022-03-03%20-%20CE%20Report%20to%20Board_March%202022.pdf
- [74] Abkommen über den Austritt des Vereinigten Königreichs Großbritannien und Nordirland aus der Europäischen Union und der Europäischen Atomgemeinschaft.
Konsolidierte Fassung. ELI: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02020W/TXT-20220222&from=EN>
- [75] Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen
Ab Herbst 2022 ist Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff in der Schweiz verboten.
Online: <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/dokumentation/nsb-news-list.msg-id-87453.html>
- [76] Swissmedic, Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte
Einsatz von Titandioxid in Arzneimitteln - Der Arzneimittelhilfsstoff Titandioxid bleibt in der Schweiz bis auf Weiteres zulässig.
Online: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/mitteilungen/einsatz-von-titandioxid-in-arzneimitteln.html>

- [77] Government of Canada: Health Canada
Titanium dioxide (TiO₂) as a food additive: Current science report.
Online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/reports-publications/titanium-dioxide-food-additive-science-report.html>
- [78] Food Standards Australia New Zealand
Review of titanium dioxide as a food additive.
Online: <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodtech/Pages/Review-of-titanium-dioxide-as-a-food-additive.aspx>
- [79] Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration
Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use.
*21 CFR Parts 201, 310, 347 and 352, RIN 0910-AF43.
US FDA (2019). Federal Register, Vol. 84, No. 38, 26 February 2019, Proposed Rules.*
- [80] FoodIngredientsFirst
Titanium dioxide EU ban in full force, alternatives hit the market.
Online: <https://www.foodingredientsfirst.com/news/titanium-dioxide-eu-ban-in-full-force-alternatives-hitting-the-market-fda-review-continues.html>
- [81] Code of Federal Regulations.
Title 21, § 73.575 Titanium dioxide.
Online: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-73/subpart-A/section-73.575>
- [82] Titanium Dioxide Manufacturers Association, TDMA
Titanium dioxide in food.
Online: <https://tdma.info/titanium-dioxide-in-food/>
- [83] Überarbeitung der allgemeinen EU-Arzneimittelvorschriften.
Online: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revision-of-the-EU-general-pharmaceuticals-legislation/public-consultation_de
- [84] Q&A - Traditional Herbal Medicinal Products.
Doc. Ref.: CMDh/287/2013/Rev.1.
- [85] Delegierte Verordnung (EU) 2021/797 der Kommission vom 8. März 2021 zur Berichtigung bestimmter Sprachfassungen der Anhänge II und VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen.
OJ L 176, 19.5.2021, S. 1-2. ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/797/oj

VI Anhang

Anhang I | Tabelle 1

Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid-Gemischen gemäß der *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008* ^[20]

Einstufung und Kennzeichnung von Titandioxid-Gemischen nach der <i>Verordnung (EG) Nr. 1272/2008</i>	
nach Änderung durch die <i>Delegierte Verordnung (EU) 2020/217</i> und die <i>Delegierte Verordnung (EU) 2021/797</i> ^[85]	
Gemische, die Titandioxid enthalten	
Das Kennzeichnungsetikett auf der Verpackung von flüssigen Gemischen, die mindestens 1 % Titandioxidpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von höchstens 10 µm enthalten, muss folgenden Hinweis tragen: EUH211: „Achtung! Beim Sprühen können gefährliche lungengängige Tröpfchen entstehen. Aerosol oder Nebel nicht einatmen.“	
Das Kennzeichnungsetikett auf der Verpackung von festen Gemischen, die mindestens 1 % Titandioxid enthalten, muss folgenden Hinweis tragen: EUH212: „Achtung! Bei der Verwendung kann gefährlicher lungengängiger Staub entstehen. Staub nicht einatmen.“	
Das Kennzeichnungsetikett auf der Verpackung von flüssigen und festen Gemischen, die nicht für die breite Öffentlichkeit bestimmt sind und nicht als gefährlich eingestuft wurden sowie mit EUH211 oder EUH212 gekennzeichnet sind, muss zusätzlich den Hinweis EUH210 „Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich.“ tragen.	
ANHANG VI - Harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung für bestimmte gefährliche Stoffe	
Tabelle 3 - Liste der harmonisierten Einstufungen und Kennzeichnungen gefährlicher Stoffe	
Titandioxid; in Pulverform mit mind. 1 % Partikel mit aerodynamischem Durchmesser ≤ 10 µm	Einstufung: Carc. 2 beim Einatmen Anmerkungen V, W, 10
Anmerkung V: Soll der Stoff in Form von Fasern in Verkehr gebracht werden (mit Durchmesser < 3 µm, Länge > 5 µm und Seitenverhältnis ≥ 3:1) oder als Stoffpartikel, die die WHO-Kriterien für Fasern erfüllen, oder als Partikel mit veränderter Oberflächenchemie, so müssen ihre gefährlichen Eigenschaften gemäß Titel II dieser Verordnung bewertet werden, um festzustellen, ob eine höhere Kategorie (Carc. 1B oder 1A) und/oder zusätzliche Expositionswege (oral oder dermal) angewandt werden sollten.	
Anmerkung W: Es wurde festgestellt, dass die Gefahr einer karzinogenen Wirkung dieses Stoffes besteht, wenn lungengängiger Staub in Mengen eingeatmet wird, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung der natürlichen Reinigungsmechanismen für Partikel in den Lungen führen. Diese Anmerkung soll die spezifische Toxizität des Stoffes beschreiben und stellt kein Kriterium für die Einstufung gemäß dieser Verordnung dar.	
Anmerkung 10: Die Einstufung als „karzinogen bei Einatmen“ gilt nur für Gemische in Pulverform mit einem Gehalt von mindestens 1 % Titandioxid in Partikelform oder eingebunden in Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von ≤ 10 µm.	

Anhang II | Tabelle 2

EU-Spezifikation für Titandioxid E 171 gemäß der *Verordnung (EU) Nr. 231/2012* ^[7]

Synonyme	CI Pigment White 6
Definition	<p>Titandioxid besteht im Wesentlichen aus reinem Anatas- und/oder Rutiltitandioxid, das mit Aluminiumoxid und/oder Siliciumdioxid in kleinen Mengen überzogen sein kann, um die technischen Eigenschaften des Produktes zu verbessern.</p> <p>Für die Herstellung der Anatasqualitäten von pigmentärem Titandioxid hat sich der Sulfat-Prozess durchgesetzt, bei dem als Nebenprodukt Schwefelsäure in großer Menge anfällt. Die Rutilqualitäten von Titandioxid entstehen im Chlorid-Prozess.</p> <p>Einige Rutilqualitäten von Titandioxid werden mit Glimmer (Kalium-Aluminium-Silikat) als Strukturbildner zur Erzeugung der plättchenförmigen Struktur hergestellt. Die Oberfläche des Glimmers wird in einem speziellen patentierten Verfahren mit Titandioxid beschichtet.</p> <p>Rutil-Titandioxid-Plättchen werden hergestellt, indem mit Titandioxid (Rutil) beschichtete Perlglanz-Glimmerpigmente zunächst einer Extraktion mit einer Säure, dann mit einer Lauge unterzogen werden. Dabei wird der Glimmer vollständig entzogen, und es entstehen Plättchen von Rutil-Titandioxid.</p>
CI-Nr.	77891
Einecs	236-675-5
Chemische Bezeichnung	Titandioxid
Chemische Formel	TiO ₂
Molmasse	79,88
Gehalt	mindestens 99 % (aluminiumoxid- und siliciumdioxidfreies Produkt)
Beschreibung	weißes bis schwach farbiges Pulver
Merkmale	
Löslichkeit	in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlöslich; löst sich langsam in Fluorwasserstoffsäure und in heißer, konzentrierter Schwefelsäure
Reinheit	
Trocknungsverlust	höchstens 0,5 % (105 °C, 3 Stunden)
Glühverlust	höchstens 1,0 % (ohne flüchtige Stoffe, 800 °C)
Aluminiumoxid und/oder Siliciumdioxid	insgesamt höchstens 2,0 %
In 0,5 n HCl lösliche Stoffe	höchstens 0,5 % (aluminiumoxid- und siliciumdioxidfreies Produkt); bei Produkten, die Aluminiumoxid und/oder Siliciumdioxid enthalten, höchstens 1,5 % des im Handel erhältlichen Produktes
Wasserlösliche Bestandteile	höchstens 0,5 %
Cadmium	höchstens 1 mg/kg nach Extraktion mit 0,5 n HCl
Antimon	höchstens 2 mg/kg nach Extraktion mit 0,5 n HCl
Arsen	höchstens 1 mg/kg nach Extraktion mit 0,5 n HCl
Blei	höchstens 10 mg/kg nach Extraktion mit 0,5 n HCl
Quecksilber	höchstens 1 mg/kg nach Extraktion mit 0,5 n HCl

Anhang III | Tabelle 3

Einträge zum Lebensmittelzusatzstoff Titandioxid E 171 in den Anhängen II und III der *Verordnung (EG) Nr. 1333/2008* ^[6], vor und nach dem Zulassungsentzug für Lebensmittel gemäß der *Verordnung (EU) 2022/63* ^[34]

Einträge zu Titandioxid E 171 in den Anhängen II und III der <i>Verordnung (EG) Nr. 1333/2008</i>	
<u>vor der Verordnung (EU) 2022/63</u>	<u>nach der Verordnung (EU) 2022/63</u>
Anhang II EU-Liste der für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassenen Zusatzstoffe mit den Bedingungen für ihre Verwendung	
Teil B - Liste aller Zusatzstoffe	
1. Farbstoffe	
E 171 Titandioxid	E 171 Titandioxid (**) (**) Titandioxid ist in den Lebensmittelkategorien in Teil D bzw. E nicht zugelassen. Der Stoff ist in der Liste B.1 aufgeführt, da er in Übereinstimmung mit der Richtlinie 2009/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 109 vom 30.04.2009, S. 10) in Arzneimitteln verwendet wird.
Teil C - Festlegung von Zusatzstoffgruppen	
2. Gruppe II: Lebensmittelfarbstoffe ohne Höchstmengenbeschränkung	
E 171 Titandioxid	-/-
Teil E - Zugelassene Lebensmittelzusatzstoffe und Verwendungsbedingungen nach Lebensmittelkategorie	
09 Fisch und Fischereiprodukte	
09.2 Fisch und Fischereiprodukte, einschließlich Weich- und Krebstieren, verarbeitet	
E 171 Titandioxid Höchstmenge (mg/l bzw. mg/kg): quantum satis Beschränkungen/Ausnahmen: Nur Fisch- oder Krebstierpaste	-/-
E 171 Titandioxid Höchstmenge (mg/l bzw. mg/kg): quantum satis Beschränkungen/Ausnahmen: Nur vorgekochte Krebstiere	-/-
E 171 Titandioxid Höchstmenge (mg/l bzw. mg/kg): quantum satis Beschränkungen/Ausnahmen: -/-	-/-
Anhang III	
EU-Liste der für die Verwendung in Lebensmittelzusatzstoffen, -enzymen und -aromen sowie in Nährstoffen zugelassenen Zusatzstoffe, auch Trägerstoffe, mit den Bedingungen für ihre Verwendung	
Teil 1 - Trägerstoffe in Lebensmittelzusatzstoffen	
E 555 Kaliumaluminiumsilicat Höchstmenge (mg/l bzw. mg/kg): 90 %, bezogen auf das Pigment Lebensmittelzusatzstoffe, denen der Trägerstoff zugesetzt werden darf: In E 171, Titandioxid, und E 172, Eisenoxide und Eisenhydroxid	-/-

Anhang IV | Tabelle 5

Änderungsanzeige der Kategorie **B.II.a.3 a) 1.** gemäß Variation Classification Guideline ^[52]

<p>B.II.a.3 Änderungen der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigarzneimittels a) Änderungen bei den Bestandteilen des Systems von Geschmacks- oder Farbstoffen 1. Hinzufügung, Streichung oder Austausch</p>
<p>Zu erfüllende Bedingungen</p>
<p>Keine Änderung von funktionalen Merkmalen der Darreichungsform, wie z.B. Zerfallszeit, Auflösungskurve.</p>
<p>Jede geringfügige Anpassung der Rezeptur zur Erhaltung des Gesamtgewichts hat mit einem Hilfsstoff zu erfolgen, der derzeit einen größeren Teil der Rezeptur des Fertigarzneimittels ausmacht.</p>
<p>Die Spezifikation für das Fertigarzneimittel wurde nur im Hinblick auf Aufmachung / Geruch / Geschmack geändert; ggf. wurde eine Identifizierungsprüfung gestrichen.</p>
<p>Es sind Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen (unter Angabe der Chargennummern) angelaufen; die relevanten Haltbarkeitsparameter sind bei mindestens zwei Pilotchargen oder Chargen im industriellen Maßstab bewertet worden, dem Antragsteller liegen (zum Zeitpunkt der Durchführung) zufrieden stellende Haltbarkeitsdaten für mindestens drei Monate vor, und das Haltbarkeitsprofil ist der derzeit registrierten Situation ähnlich. Es wird versichert, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.) Darüber hinaus ist ggf. die Lichtstabilität zu prüfen.</p>
<p>Alle neu vorgeschlagenen Bestandteile haben der <i>Verordnung (EG) Nr. 1333/2008</i> und der <i>Verordnung (EU) Nr. 231/2012</i> zu entsprechen.</p>
<p>Für neue Bestandteile werden keine Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs verwendet, für die eine Bewertung der Virussicherheitsdaten oder der Übereinstimmung mit der derzeitigen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ (EMA/410/01 rev.3; 2011/C 73/01) erforderlich ist.</p>
<p>Die Änderung berührt ggf. nicht die Differenzierung zwischen Stärken und wirkt sich auch nicht nachteilig auf die Akzeptanz des Geschmacks bei Arzneimitteln für Kinder aus.</p>
<p>Die Änderung ist nicht auf Probleme bei der Haltbarkeit zurückzuführen und/oder sollte nicht zu potenziellen Sicherheitsbedenken, also einer Differenzierung zwischen Stärken, führen.</p>
<p>Einzureichende Unterlagen</p>
<p>Das Zulassungsdossier mit den entsprechend überarbeiteten Kapiteln/Unterlagen (einschließlich ggf. der Methode zur Identifizierung neuer Farbstoffe) plus überarbeitete Produktinformationstexte.</p>
<p>Eine Erklärung, dass die geforderten Haltbarkeitsstudien nach ICH-Bedingungen angelaufen sind sowie ggf., dass dem Antragsteller zum Zeitpunkt der Durchführung die geforderten zufrieden stellenden Mindestdaten zur Haltbarkeit vorlagen und dass das vorliegende Datenmaterial nicht auf ein Problem hindeutet; ferner ist zu versichern, dass die Studien abgeschlossen werden und dass die betreffenden Daten unverzüglich den zuständigen Behörden vorgelegt werden, wenn sie außerhalb der Spezifikationen liegen oder bei Ablauf der genehmigten Haltbarkeitsdauer außerhalb der Spezifikationen des Fertigarzneimittels liegen könnten. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.)</p>
<p>Ggf. Muster des neuen Erzeugnisses (vgl. NTA, Anforderungen für Muster).</p>
<p>Entweder ein Eignungszertifikat nach dem Europäischen Arzneibuch für alle neuen Bestandteile tierischen Ursprungs, bei denen ein TSE-Risiko besteht, oder ggf. Belege dafür, dass die betreffende Quelle des TSE-Risikomaterials zuvor von der zuständigen Behörde bewertet wurde und als der aktuellen „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ (EMA/410/01 rev.3; 2011/C 73/01) entsprechend eingestuft wurde.</p>
<p>Ggf. Daten als Nachweis dafür, dass der neue Hilfsstoff die Prüfverfahren für die Spezifikationen des Fertigarzneimittels nicht beeinträchtigt.</p>

Anhang V | Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52-54]

Mögliche Änderungen Siehe entsprechende Classification Guidelines für jeweilige Bedingungen und vorzulegende Unterlagen.	Änderungskategorien gemäß der entsprechenden Classification Guidelines	
	Humanarzneimittel ^[52]	Tierarzneimittel ^[53, 54]
Primäre Änderung durch Ersetzung von Titandioxid		
Streichung oder Austausch von Titandioxid Das Gesamtgewicht des Arzneimittels muss unverändert bleiben.		
	B.II.a.3 a) 1.	B.18.c - VNRA*s * nichtsterile Darreichungsformen F.II.a.3 a) 1. - VRA*s * Sterile Darreichungsformen oder nichtsterile Darreichungsformen von biologischen und immunologischen Arzneimitteln (AM).
Primäre Änderung durch Ersetzung von Titandioxid – weitere Option, die nur für Tierarzneimittel gegeben ist		
Streichung von Titandioxid Bei dieser Änderungskategorie ist es keine Bedingung, das Gewicht des Arzneimittels unverändert zu halten.		
	-/- Diese Option ist für Humanarzneimittel nicht gegeben.	B.3.i - VNRA*s * Biologische und immunologische AM sind von dieser Option ausgeschlossen.

Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52-54]

Weitere mögliche Änderungen, die aus der Ersetzung von Titandioxid resultieren	Humanarzneimittel ^[52]	Tierarzneimittel ^[53, 54]
Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform		
Bei Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Pessare mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.	B.II.a.2 a)	B.17 - VNRA*s *
	Diese Kategorien gelten nicht für Tabletten mit Bruchkerbe, die in gleiche Dosen unterteilt werden sollen.	
Bei magensaftresistenten Darreichungsformen mit veränderter oder retardierter Wirkstofffreisetzung und Tabletten mit Bruchkerben, die in gleiche Dosen unterteilt werden sollen.	B.II.a.2 b)	F.II.a.2 a) - VRA*s *
Änderung des Prozesses zur Herstellung eines Fertigarzneimittels einschließlich eines bei der Herstellung des Fertigarzneimittels verwendeten Zwischenprodukts		
Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses.	B.II.b.3 a)	F.II.b.3 a) - VRA*s *
Erhebliche Änderungen des Herstellungsverfahrens, die sich deutlich auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können.	B.II.b.3 b)	F.II.b.3 b) - VRA*s *
Das Produkt ist ein biologisches/immunologisches Arzneimittel, und die Änderung macht eine Bewertung der Vergleichbarkeit erforderlich.	B.II.b.3 c)	F.II.b.3 c) - VRA*s *
Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Fertigarzneimittels durchgeführt werden bzw. gelten		
Verschärfung von prozessbegleitenden Grenzwerten.	B.II.b.5 a)	F.II.b.5 z) - VRA*s *
Hinzufügung neuer Prüfungen und Grenzwerte.	B.II.b.5 b)	B.27.b - VNRA*s *
Änderung einer nicht signifikanten prozessbegleitenden Prüfung (z.B. Streichung einer veralteten Prüfung).	B.II.b.5 c)	B.3.k - VNRA*s *
Hinzufügung oder Austausch einer prozessbegleitenden Prüfung als Folge eines Qualitätsproblems	B.II.b.5 f)	F.II.b.5 c) - VRA*s *

Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52-54]

Weitere mögliche Änderungen, die aus der Ersetzung von Titandioxid resultieren	Humanarzneimittel ^[52]	Tierarzneimittel ^[53, 54]
Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte des Fertigarzneimittels		
Aufnahme eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode in die Spezifikation des Fertigarzneimittels.	B.II.d.1 c)	B.30.c - VNRA*s *
Änderung einer Identifizierungsprüfung bei einem Farbstoff in den Spezifikationsparametern oder -grenzwerten des Fertigarzneimittels.	B.II.d.1 d)	B.3.n - VNRA*s *
Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüfmethode infolge eines Qualitätsproblems (mit Ausnahme biologischer oder immunologischer Stoffe).	B.II.d.1 g)	F.II.d.1 c) - VRA*s *
Änderung des Prüfverfahrens für das Fertigarzneimittel		
Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens.	B.II.d.2 a)	B.3.e - VNRA*s * Das bereits genehmigte Prüfverfahren wurde nicht durch ein Änderungsverfahren gemäß Artikel 61 der Verordnung (EU) 2019/6 hinzugefügt.
Sonstige Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung).	B.II.d.2 d)	F.II.d.2 b) - VRA*s *

Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52-54]

Weitere mögliche Änderungen, die aus der Ersetzung von Titandioxid resultieren	Humanarzneimittel ^[52]	Tierarzneimittel ^[53, 54]
Änderung der Primärverpackung des Fertigarzneimittels bzw. Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigarzneimittels		
Änderung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Primärverpackung, je nach Art der jeweiligen Arzneimittel		
fest	B.II.e.1 a) 1.	B.34 - VNRA ^s *
halbfest und nichtsteril flüssig	B.II.e.1 a) 2.	F.II.e.1 a) 1. - VRAs *
steril und biologische / immunologische AM	B.II.e.1 a) 3.	F.II.e.1 a) 2. - VRAs *
Änderung des Behältnistyps oder Aufnahme eines neuen Behältnisses, je nach Art der jeweiligen Arzneimittel		
fest, halbfest und nichtsteril flüssig	B.II.e.1 b) 1.	F.II.e.1 b) 1. - VRAs *
steril und biologische / immunologische AM	B.II.e.1 b) 2.	F.II.e.1 b) 2. - VRAs *
Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten der Primärverpackung des Fertigarzneimittels.		
Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten.	B.II.e.2 a)	B.35 - VNRA ^s *
Aufnahme eines neuen Spezifikations-parameters mit der entsprechenden Prüfmethode in die Spezifikation.	B.II.e.2 b)	B.35 - VNRA ^s *
Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters infolge eines Qualitätsproblems	B.II.e.2 d)	F.II.e.2 a) - VRAs *

Tabelle 6

Mögliche Änderungen mit den entsprechend zu wählenden Änderungskategorien ^[52–54]

Weitere mögliche Änderungen, die aus der Ersetzung von Titandioxid resultieren	Humanarzneimittel ^[52]	Tierarzneimittel ^[53, 54]
Änderung der Haltbarkeitsdauer oder der Lagerungsbedingungen des Fertigarzneimittels		
Verkürzung der Haltbarkeitsdauer des Fertigarzneimittels		
in der Verkaufsverpackung	B.II.f.1 a) 1.	F.II.f.1 z) - VRAs *
nach dem erstmaligen Öffnen	B.II.f.1 a) 2.	F.II.f.1 z) - VRAs *
nach Verdünnung oder Rekonstitution	B.II.f.1 a) 3.	F.II.f.1 z) - VRAs *
Änderung der Lagerungsbedingungen biologischer/ immunologischer AM, wenn die Haltbarkeitsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Haltbarkeitsprotokoll durchgeführt wurden.		
	B.II.f.1 c)	F.II.f.1 b) - VRAs *
Änderung der Lagerungsbedingungen des Fertigarzneimittels oder des verdünnten/rekonstituierten Produkts		
	B.II.f.1 d)	F.II.f.1 c) - VRAs *
Änderungen eines genehmigten Haltbarkeitsprotokolls		
	B.II.f.1 e)	F.II.f.1 z) - VRAs *
Sobald bei der jeweiligen Kategorie eine Bedingung nicht erfüllt ist, muss die entsprechende „z“-Kategorie gewählt werden.		
* VNRA sind Änderungen, die keine Bewertung seitens der zuständigen Behörden erfordern; VRA Änderungen hingegen erfordern eine Bewertung. Siehe Abschnitt 3.2.2.2 für Details.		

Anhang VI | Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Mögliche Änderungen / Jeweilige Bedingungen zu den einzelnen Änderungskategorien sind der Variation Classification Guideline ^[52] zu entnehmen.	
Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
B.II.a.3 a) 1.	<p>Änderungen der Zusammensetzung (Hilfsstoffe) des Fertigarzneimittels / Änderungen bei den Bestandteilen des Systems von Geschmacks- oder Farbstoffen / Streichung oder Austausch von Titandioxid - Das Gesamtgewicht des Arzneimittels muss unverändert bleiben.</p> <p>3.2.P.1 Überarbeitung der Bestandteile des Fertigarzneimittels 3.2.P.2 Überarbeitung der Unterlagen zur pharmazeutischen Entwicklung 3.2.P.3 Überarbeitung der Herstellvorschrift inklusive Prozessvalidierung 3.2.P.4 Überarbeitung der Unterlagen zu den Hilfsstoffen (zu berücksichtigen: Guideline Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396)951/2006)</p> <p>plus Erklärung, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Zeitpunkt der Antragseinreichung zufriedenstellende ICH-konforme Stabilitätsdaten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vorlagen und dass diese gemäß Prüfprotokoll abgeschlossen werden. • bei OOS (Parameter außerhalb der Spezifikation) unverzüglich die zuständigen Behörden informiert werden. <p>Anmerkung: Es sind Daten von mindestens zwei Pilotchargen oder Produktionschargen erforderlich.</p> <p>plus Modul 1.3.1: Angepasste Produktinformationstexte</p> <p>Je nach Ausmaß der Änderung sind auch folgende Kapitel im Zulassungsdossier anzupassen:</p> <p>3.2.P.4.5 Bei Farbstoffen tierischen Ursprungs: Thema TSE-Risiko – Eignungszertifikat oder Beleg erforderlich. 3.2.P.5.1 Freigabe-Spezifikation des Fertigarzneimittels: Änderung nur im Hinblick auf Aufmachung/Geruch/Geschmack; ggf. wurde eine Identifizierungsprüfung gestrichen. 3.2.P.5.4 Analysenzertifikate für das Fertigarzneimittel: Bereitstellung von Analysedaten, die zeigen, dass der neue Hilfsstoff die Prüfverfahren für die Spezifikation des Fertigarzneimittels nicht beeinträchtigt.</p> <p>Es ist zu überlegen, ob man Muster des neuen Fertigarzneimittels direkt zur Verfügung stellt oder erst nach Aufforderung.</p>

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.a.2 a)</p>	<p>Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform / Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Pessare mit sofortiger Wirkstofffreisetzung</p> <p>plus - 3.2.P.5.1 Spezifikationen des Fertigarzneimittels (Freigabe und Laufzeit):</p> <p>Anmerkung: Abgesehen von den Abmessungen und möglichen Änderungen unter Kategorie B.II.a.3 a) 1. sind die restlichen Parameter unverändert.</p> <p>- Detaillierte zeichnerische Darstellung der derzeitigen und der vorgeschlagenen Aufmachung der Darreichungsform:</p> <p>Anmerkung: Das Aussehen eines Fertigarzneimittels wird für gewöhnlich auch in der Freigabe-Spezifikation und in der Herstellvorschrift beschrieben. Mit Verweis auf diese Unterlagen kann sich die geforderte zeichnerische Darstellung ggf. erübrigen.</p>
<p>B.II.a.2 b)</p>	<p>Änderung der Form oder der Abmessungen der Darreichungsform / Magensaftresistente Darreichungsformen mit veränderter oder retardierter Wirkstofffreisetzung und Tabletten mit Bruchkerben, die in gleiche Dosen unterteilt werden sollen</p> <p>Siehe B.II.a.2 a) plus</p> <p>- Vergleichstabelle mit Auflösungskurven zu jeweils mindestens einer Pilotcharge mit den derzeitigen und den vorgeschlagenen Abmessungen (keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vergleichbarkeit, siehe die einschlägigen Leitfäden zur Bioverfügbarkeit). Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus.</p> <p><i>und</i></p> <p>Begründung für die ausbleibende Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfaden zur Bioverfügbarkeit.</p> <p>- Ergebnisse der entsprechenden Prüfungen nach dem Europäischen Arzneibuch, die die Gleichwertigkeit der Merkmale bzw. die korrekte Dosierung belegen.</p>

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.b.3 a) B.II.b.3 b) B.II.b.3 c)</p>	<p>Änderung des Prozesses zur Herstellung eines Fertigarzneimittels einschließlich eines bei der Herstellung des Fertigarzneimittels verwendeten Zwischenprodukts /</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geringfügige Änderung des Herstellungsprozesses oder - Erhebliche Änderungen des Herstellungsverfahrens, die sich deutlich auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können oder - Das Produkt ist ein biologisches/immunologisches Arzneimittel, und die Änderung macht eine Bewertung der Vergleichbarkeit erforderlich. <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei halbfesten und flüssigen Arzneimitteln, die den Wirkstoff in nichtgelöster Form enthalten: Angemessene Validierung der Änderung einschließlich eines mikroskopischen Abbilds der Partikel zur Überprüfung auf Änderungen der Morphologie; mit einer geeigneten Methode gewonnene vergleichende Größenverteilungsdaten. - Bei festen Darreichungsformen: Auflösungskurven Daten zu einer repräsentativen Produktionscharge und Vergleichsdaten zu den letzten drei Chargen nach dem alten Verfahren; Daten zu den beiden nächsten vollständigen Produktionschargen sind auf Antrag sowie bei Überschreiten der Spezifikationen vorzulegen. (In diesem Fall sind geeignete Abhilfemaßnahmen vorzuschlagen.) Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus. - Begründung für die nicht erfolgte Vorlage einer neuen Bioäquivalenzstudie gemäß dem einschlägigen Leitfaden zur Bioverfügbarkeit. - Eine Kopie der genehmigten Freigabe- und Laufzeit-Spezifikationen Anmerkung: Hier reicht es für gewöhnlich aus, zu benennen, in welchen (genehmigten) Sequenzen die Spezifikationen den zuständigen Behörden vorgelegt wurden. - Vergleichstabelle mit Chargenanalysedaten zu mindestens je einer Charge, die nach dem derzeit zugelassenen Verfahren und nach dem vorgeschlagenen Verfahren hergestellt worden ist.

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
B.II.b.5 a)	<p>Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Fertigarzneimittels durchgeführt werden bzw. gelten / Verschärfung von prozessbegleitenden Grenzwerten</p> <p>plus Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen prozessbegleitenden Prüfungen und Grenzwert.</p>
<p>B.II.b.5 b) B.II.b.5 f)</p>	<p>Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Fertigarzneimittels durchgeführt werden bzw. gelten /</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung neuer Prüfungen und Grenzwerte oder - Hinzufügung oder Austausch einer prozessbegleitenden Prüfung als Folge eines Qualitätsproblems <p>Siehe B.II.b.5 a) plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten - 3.2.P.5.4 Analysenzertifikate für das Fertigarzneimittel Es müssen Analysedaten (3.2.P.5.4) von mindestens zwei Produktionschargen vorgelegt werden, bei biologischen Arzneimitteln sogar drei (wenn nicht anderweitig begründet). - Ggf. vergleichende Auflösungskurvendaten für das Fertigarzneimittel für mindestens eine Pilotcharge, die unter Durchführung der derzeitigen und der neuen prozessbegleitenden Prüfungen hergestellt wurde. Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus. - Begründung der neuen prozessbegleitenden Prüfungen und Grenzwerte.
B.II.b.5 c)	<p>Änderung an prozessbegleitenden Prüfungen oder Grenzwerten, die bei der Herstellung des Fertigarzneimittels durchgeführt werden bzw. gelten / Streichung einer nicht signifikanten prozessbegleitenden Prüfung</p> <p>Siehe B.II.b.5 a) plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass die prozessbegleitende Prüfung nicht signifikant ist oder dass die Prüfung veraltet ist.

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.d.1 c)</p>	<p>Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte des Fertigarzneimittels / Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.5.1 Spezifikation des Fertigarzneimittels - 3.2.P.5.2 Analytische Prüfverfahren (Prüfmethoden) - 3.2.P.5.3 Validierungsberichte der analytischen Prüfverfahren - 3.2.P.5.4 Analysenzertifikate für das Fertigarzneimittel: Es müssen Analysedaten von mindestens zwei Produktionschargen vorgelegt werden, bei biologischen Arzneimitteln sind es sogar drei (wenn nicht anderweitig begründet). - 3.2.P.5.6 Rechtfertigung für die Wahl eines Spezifikationsparameters und der Grenzwerte - Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen - Vergleichende Daten zur Auflösungskurve des Fertigarzneimittels zu mindestens je einer Pilotcharge, die den derzeitigen und den vorgeschlagenen Spezifikationen entspricht. Bei pflanzlichen Arzneimitteln reichen vergleichende Zerfallsdaten aus.
<p>B.II.d.1 d) B.II.d.1 g)</p>	<p>Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte des Fertigarzneimittels / Streichung eines nicht signifikanten Parameters (z.B. Streichung eines veralteten Parameters wie etwa Geruch oder Geschmack) oder einer Identifizierungsprüfung bei einem Farb- oder Geschmacksstoff oder Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters mit der betreffenden Prüfmethode infolge eines Qualitätsproblems (mit Ausnahme biologischer oder immunologischer Stoffe)</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.5.1 Spezifikation des Fertigarzneimittels - 3.2.P.5.2 Analytische Prüfverfahren (Prüfmethoden) - 3.2.P.5.3 Validierungsberichte der analytischen Prüfverfahren - 3.2.P.5.4 Analysenzertifikate für das Fertigarzneimittel - 3.2.P.5.6 Rechtfertigung für die Wahl eines Spezifikationsparameters und der Grenzwerte - Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen - Begründung/Risikobewertung, aus der hervorgeht, dass der Parameter nicht signifikant ist oder dass der Parameter veraltet ist.

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.d.2 a) B.II.d.2 d)</p>	<p>Änderung des Prüfverfahrens für das Fertigarzneimittels / Geringfügige Abwandlung eines genehmigten Prüfverfahrens oder Sonstige Änderungen an einem Prüfverfahren (einschließlich Austausch oder Hinzufügung)</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.5.1 Spezifikation des Fertigarzneimittels - 3.2.P.5.2 Analytische Prüfverfahren (Prüfmethoden) - 3.2.P.5.3 Validierungsberichte der analytischen Prüfverfahren - 3.2.P.5.4 Analysenzertifikate für das Fertigarzneimittel - Eventuell 3.2.P.5.6 Rechtfertigung für die Wahl eines Spezifikationsparameters und der Grenzwerte - Vergleichstabelle mit Validierungsergebnissen, die belegen, dass derzeitige und vorgeschlagene Prüfmethode gleichwertig sind. <p>Diese Anforderung gilt nicht bei Hinzufügung eines neuen Prüfverfahrens.</p>

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
B.II.e.1 a)	Änderung der Primärverpackung des Fertigarzneimittels / Qualitative und quantitative Zusammensetzung
B.II.e.1 a) 1.	<p>Feste Darreichungsformen</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.7 Überarbeitung der Unterlagen zum Primär-Packmittel - Vergleichstabelle mit Daten zur neuen Verpackung (Durchlässigkeit z.B. für Sauerstoff, Kohlendioxid und Feuchtigkeit). - Ggf. ist ein Nachweis dafür zu erbringen, dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z.B. zur Migration von Bestandteilen des vorgeschlagenen Materials in den Inhalt oder zum Verlust von Bestandteilen des Arzneimittels an die Verpackung). <p>Ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackung.
B.II.e.1 a) 2.	<p>Halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsform</p> <p>Siehe B.II.e.1 a) 1. plus</p> <p>3.2.P.8 ICH-konforme Stabilitätsdaten (mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen; über Zeitraum von mindestens drei Monaten)</p> <p>plus</p> <p>Versicherung, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Stabilitätsstudien gemäß Prüfprotokoll abgeschlossen werden und - bei OOS (Parameter außerhalb der Spezifikation) unverzüglich die zuständigen Behörden informiert werden.
B.II.e.1 a) 3.	<p>Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel</p> <p>Siehe B.II.e.1 a) 2. plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses. - Erklärung, dass die verbleibenden Packungsgrößen der in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigten Darreichungsform und der dort genannten Behandlungsdauer entsprechen und den dort genehmigten Dosierungsanweisungen angemessen sind.

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.e.1 b) 1.</p>	<p>Änderung der Primärverpackung des Fertigarzneimittels / Änderung des Behältnistyps oder Aufnahme eines neuen Behältnisses / Feste, halbfeste und nichtsterile flüssige Darreichungsformen</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.7 Überarbeitung der Unterlagen zum Primär-Packmittel - 3.2.P.8 ICH-konforme Stabilitätsdaten (mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen; Zeitraum von mindestens drei Monaten) inklusive Versicherung, dass die Stabilitätsstudien gemäß Prüfprotokoll abgeschlossen werden und bei OOS (Parameter außerhalb der Spezifikation) unverzüglich die zuständigen Behörden informiert werden. - Vergleichstabelle mit Daten zur neuen Verpackung (Durchlässigkeit z.B. für Sauerstoff, Kohlendioxid und Feuchtigkeit). - Ggf. ist ein Nachweis dafür zu erbringen, dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen Inhalt und Verpackungsmaterial kommt (also z.B. zur Migration von Bestandteilen des vorgeschlagenen Materials in den Inhalt oder zum Verlust von Bestandteilen des Arzneimittels an die Verpackung). Ferner ist zu bestätigen, dass das Material den einschlägigen Vorgaben des Arzneibuchs oder den EU-Rechtsvorschriften über Kunststoffe und Gegenstände entspricht, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen. - Ggf. Vergleichstabelle der Spezifikationen der derzeitigen und der vorgeschlagenen Primärverpackung. - Ggf. Muster des neuen Behältnisses/Verschlusses.
<p>B.II.e.1 b) 2.</p>	<p>Änderung der Primärverpackung des Fertigarzneimittels / Änderung des Behältnistyps oder Aufnahme eines neuen Behältnisses / Sterile Arzneimittel und biologische/immunologische Arzneimittel</p> <p>Siehe B.II.e.1 b) 1. plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erklärung, dass die verbleibenden Packungsgrößen der in der Zusammenfassung der Produktmerkmale genehmigten Darreichungsform und der dort genannten Behandlungsdauer entsprechen und den dort genehmigten Dosierungsanweisungen angemessen sind.

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
<p>B.II.e.2 a)</p>	<p>Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigarzneimittels / Verschärfung von Spezifikationsgrenzwerten</p> <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.2.P.7 Überarbeitung der Unterlagen zum Primär-Packmittel - Vergleichstabelle der derzeitigen und der vorgeschlagenen Spezifikationen
<p>B.II.e.2 b)</p>	<p>Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigarzneimittels / Hinzufügung zur Spezifikation eines neuen Spezifikationsparameters mit der entsprechenden Prüfmethode</p> <p>Siehe B.II.e.2 a) plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einzelheiten zu allen neuen Analysemethoden und ggf. Validierungsdaten - Daten zur Chargenanalyse für zwei Chargen der Primärverpackung für alle Spezifikationsparameter - Begründung des neuen Spezifikationsparameters und der Grenzwerte
<p>B.II.e.2 d)</p>	<p>Änderung der Spezifikationsparameter und/oder Grenzwerte der Primärverpackung des Fertigarzneimittels Hinzufügung oder Austausch eines Spezifikationsparameters infolge eines Qualitätsproblems</p> <p>Siehe B.II.e.2 b)</p>

Tabelle 7

Änderungskategorien im Humanarzneimittel-Bereich ^[52] und entsprechend erforderliche Unterlagen

Kategorie	Überarbeitete Unterlagen/Kapitel, die vorgelegt werden müssen
B.II.f.1	Änderung der Haltbarkeitsdauer oder der Lagerungsbedingungen des Fertigarzneimittels
B.II.f.1 a) 1. B.II.f.1 a) 2. B.II.f.1 a) 3.	<p>Verkürzung der Haltbarkeitsdauer des Fertigarzneimittels / in der Verkaufsverpackung oder nach dem erstmaligen Öffnen oder nach Verdünnung oder Rekonstitution</p> <p>plus - 3.2.P.8 ICH-konforme Stabilitätsdaten (mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen): Hier sind Echtzeit-Haltbarkeitsstudien (über die gesamte Haltbarkeitsdauer) gefordert, die nach den einschlägigen Haltbarkeitsleitlinien an mindestens zwei Pilotchargen des Fertigarzneimittels im zugelassenen Verpackungsmaterial und/oder nach der ersten Öffnung oder Rekonstitution durchgeführt wurden; ggf. sind ebenfalls die Ergebnisse geeigneter mikrobiologischer Prüfungen vorzulegen.</p> <p>- Kopie einer genehmigten Spezifikation für die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels und ggf. von Spezifikationen nach Verdünnung/Rekonstitution oder erstmaligem Öffnen.</p>
B.II.f.1 c)	<p>Änderung der Lagerungsbedingungen biologischer/ immunologischer Arzneimittel, wenn die Haltbarkeitsstudien nicht nach einem derzeit genehmigten Haltbarkeitsprotokoll durchgeführt wurden</p> <p>Siehe B.II.f.1 a) 1. & 2. & 3. plus Begründung der vorgeschlagenen Änderung(en).</p>
B.II.f.1 d)	<p>Änderung der Lagerungsbedingungen des Fertigarzneimittels oder des verdünnten/rekonstituierten Produkts</p> <p>Siehe B.II.f.1 a) 1. & 2. & 3.</p>
B.II.f.1 e)	<p>Änderungen eines genehmigten Haltbarkeitsprotokolls</p> <p>plus - 3.2.P.8 ICH-konforme Stabilitätsdaten (mindestens zwei Pilot- oder Produktionschargen): Hier sind Echtzeit-Haltbarkeitsstudien (über die gesamte Haltbarkeitsdauer) gefordert, die nach den einschlägigen Haltbarkeitsleitlinien an mindestens zwei Pilotchargen des Fertigarzneimittels im zugelassenen Verpackungsmaterial und/oder nach der ersten Öffnung oder Rekonstitution durchgeführt wurden; ggf. sind ebenfalls die Ergebnisse geeigneter mikrobiologischer Prüfungen vorzulegen.</p> <p>- Begründung der vorgeschlagenen Änderung(en).</p>

Anhang VII | Tabelle 8

Änderungstypen: Einteilung der Änderungen nach Grad der Auswirkungen auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit

<p>Humanarzneimittel</p> <p>Es gibt gemäß Artikel 2 der Änderungsverordnung weitere definierte Kategorien von Änderungen. Diese spielen jedoch im Kontext dieser Masterarbeit keine Rolle und werden daher nicht aufgeführt.</p>	<p>Tierarzneimittel</p> <p>Für Änderungen, die nicht zugeordnet werden können, kann eine Einstufungsempfehlung gegeben werden.</p>
<p>Typ IA - Do & Tell Verfahren</p> <p>Geringfügige Änderung, die gar keine oder nur minimale Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels hat, bedarf keiner vorherigen Genehmigung.</p> <p>Dieser Änderungstyp wird wiederum in die Kategorien vom Typ IA oder Typ IA_{IN} unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen vom Typ IA müssen innerhalb von 12 Monaten nach ihrer Durchführung/Implementierung angezeigt werden. • Änderungen vom Typ IA_{IN} müssen unverzüglich nach ihrer Durchführung/Implementierung angezeigt werden, um eine ständige Überwachung des betreffenden Arzneimittels zu gewährleisten (erfahrungsgemäß innerhalb von 14 Tagen ab Implementierung einzureichen). 	<p>Änderungen, die keine Bewertung erfordern (≙ Do & Tell)</p> <p>VNRAs: Änderungen, die gemäß Artikel 61 der <i>Verordnung (EU) 2019/6</i> keine Bewertung seitens der Behörden erfordern. VNRAs sind binnen 30 Tagen nach ihrer Umsetzung/Implementierung in der Datenbank der Union für Tierarzneimittel/Produktdatenbank zu erfassen.</p>
<p>Typ IB - Tell, Wait & Do Verfahren mit Stillhaltefrist, daher auch Tell & Do genannt (siehe Tabelle 10)</p> <p>Geringfügige Änderung, bei der es sich weder um eine geringfügige Änderung des Typs IA noch um eine größere Änderung des Typs II handelt.</p> <p>Geringfügige Änderungen vom Typ IB sind vor ihrer Durchführung/Implementierung anzuzeigen.</p> <p>Bei der Änderung vom Typ IB gibt es noch den Spezialfall des Typ IB by default. Dieser Änderungstyp wird gewählt, wenn der Änderungstatbestand in der Liste der Variation Classification Guideline nicht zu finden ist oder eine Bedingung für eine Typ IA Änderung nicht eingehalten wurde.</p>	<p>Änderungen, die eine Bewertung erfordern (≙ Tell, Wait & Do)</p> <p>VRAs: Änderungen, die gemäß Artikel 62 der <i>Verordnung (EU) 2019/6</i> eine Bewertung seitens der Behörden erfordern. Damit sind VRAs vor ihrer Umsetzung/Implementierung den zuständigen Behörden anzuzeigen.</p>
<p>Typ II - Tell, Wait & Do Verfahren</p> <p>Größere Änderung, die umfangreiche Folgen für die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels haben kann.</p> <p>Größere Änderungen vom Typ II sind vor ihrer Durchführung/Implementierung anzuzeigen.</p>	

Anhang VIII | Tabelle 10

Verfahrensdauer einer Änderungsanzeige vom Typ IB im Rahmen eines europäischen Verfahrens (MRP/DCP)

Änderungsanzeige vom Typ IB - Überprüfung im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung: MRP und DCP

Annahme für diese Darstellung der Fristen/Zeiten:

- eingereichte Unterlagen sind vollständig,
- die Validierungsphase dauert tatsächlich nur 7 Tage (erfahrungsgemäß dauert die Validierungsphase bei DCP/MRP Verfahren bis zu einem Monat; abhängig davon, wie viele Mitgliedstaaten involviert sind), und
- der Änderungstyp wurde richtig gewählt.

Nach Erhalt der Änderungsanzeige prüft der Referenzmitgliedstaat (RMS) innerhalb von sieben Kalendertagen, ob die Mitteilung korrekt und vollständig ist (= Validierung). Wenn die eingereichten Unterlagen vollständig sind, wird der Zulassungsinhaber von der positiven Validierung in Kenntnis gesetzt und das Datum des Verfahrensbeginns für die Beurteilung mitgeteilt. Innerhalb von 30 Tagen ab Verfahrensbeginn muss der RMS dem Zulassungsinhaber seinen Bescheid über die Beurteilung des Verfahrens übermitteln.

- Der RMS übermittelt dem Zulassungsinhaber keinen Bescheid in der oben genannten Frist. Damit gilt die Änderungsanzeige als angenommen/genehmigt.
→ Verfahrensdauer in diesem Fall: 7 Tage (Validierung) + 30 Tage (versäumte Beurteilung)
→ Es ist eher unwahrscheinlich, dass der RMS keinen Bescheid in der genannten Frist übermittelt. Auf jeden Fall überlegt es sich der Zulassungsinhaber gut, ob er die Änderungsanzeige tatsächlich intern als genehmigt abwickelt und implementiert, oder doch lieber erst das Gespräch mit dem RMS sucht.
- Der RMS übermittelt dem Zulassungsinhaber einen positiven Bescheid in der oben genannten Frist. Das Verfahren ist positiv abgeschlossen/genehmigt.
→ Verfahrensdauer in diesem Fall: 7 Tage (Validierung) + 30 Tage (positive Beurteilung)
- Der RMS übermittelt dem Zulassungsinhaber ein negatives Ergebnis. Der Zulassungsinhaber bekommt 30 Tage gewährt, die eingereichten Unterlagen nachzubessern.
 - Versäumt es der Zulassungsinhaber, die Unterlagen innerhalb der genannten Frist nachzubessern, gilt die Änderungsanzeige als abgelehnt.
 - Bessert der Zulassungsinhaber die Unterlagen in der genannten Frist nach, muss der RMS innerhalb von 30 Tagen ab Erhalt der nachgebesserten Unterlagen den Zulassungsinhaber über die endgültige Annahme/Genehmigung oder Ablehnung unterrichten.
→ Verfahrensdauer in diesem Fall (bei Ausreizung der Fristen):
7 Tage (Validierung) + 30 Tage (negatives Ergebnis) + 30 Tage (Nachbesserung der Unterlagen) + 30 Tage (positive Beurteilung)

Eidesstattliche Erklärung

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

Regensburg,

Birgül Kurt