

# Update des QRD-Templates und daraus resultierende Änderungen in Packungsbeilagen und Fachinformationen

Dr. Jörg Fuchs<sup>1,2</sup>, Elke Anna Götze<sup>1</sup>, Christin Scheunpflug<sup>1</sup>

PAINT-Consult<sup>®1</sup>, Jena, und Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs, Universität Bonn<sup>2</sup>, Bonn

## Zusammenfassung

Die 2011 verabschiedete 8. Version des QRD-Templates für zentral zugelassene Arzneimittel beinhaltet eine Reihe positiver Änderungen, was vor allem die Packungsbeilagen betrifft. Zu nennen sind beispielsweise mehr Informationen zu Kindern und die stärkere Vermittlung des Arzneimittelnutzens. Zusätzlich wurden Überschriften und allgemeine Texte ergänzt. Zur Vermeidung einer besonders in Packungsbeilagen zu erwartenden Zunahme des Textumfangs werden in diesem Beitrag Möglichkeiten der praktischen Umsetzung beschrieben.

## Abstract

### Update of the QRD Template and Resulting Changes in Package Inserts and SmPCs

Version 8 of the QRD template for centralised procedures, published in 2011, contains a number of positive changes which especially affect package inserts. For example, in the package insert there is now more information pertaining to children as well as stronger phrasing of the medicines' benefits. Additionally, headings and general texts were amended. The following article provides options for implementing these new requirements while avoiding an increase in the volume of text, particularly in package inserts.

## 1. Einleitung

2011 wurde für Humanarzneimittel mit zentraler EU-Zulassung das aktualisierte QRD-Template von der „Working Group on Quality Review of Documents“ (QRD-Group) veröffentlicht [1]. Analog zur vorherigen Version 7.3.1 ist die Version 8 ein Grundgerüst, bestehend aus

Überschriften und allgemeingültigen Texten für die Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC), innere und äußere Etikettierung sowie für die Packungsbeilage. In diesen Textrahmen sind von den Mitarbeitern der pharmazeutischen Unternehmen die arzneimittelspezifischen Informationen zu ergänzen.

Die Umsetzung des QRD-Templates gibt den Unternehmen eine Gewähr, die im europäischen Arzneimittelgesetz – Direktive 2001/83/EG – geforderten Inhalte und ihre verbindliche Reihenfolge in den genannten Arzneimittelinformationen berücksichtigt zu haben [2]. Gleichzeitig erspart es Diskussionen mit den Behörden zu Überschriften und allgemeinen Hinweisen. Für Fachkräfte hat es den Vorteil, dass sie in Fachinformationen bzw. die Patienten in Packungsbeilagen bei verschiedenen Präparaten einheitliche Überschriften und allgemeine Texte in identischer Reihenfolge finden und dies in allen EU-Mitgliedsstaaten.

Das QRD-Template ist in Verbindung mit anderen EU-Richtlinien zu sehen, insbesondere der „Guideline on Summary of Product Characteristics“ (SmPC Guideline) für Fachinformationen und der „Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use“ (Readability Guideline) [3, 4]. Dabei findet das Template seine Anwendung für rezeptpflichtige und verschreibungsfreie Arzneimittel. Jedoch ist es gemäß Artikel 249 des Gemeinschaftsvertrags zur Europäischen Union nicht zwingend bindend, auch wenn im Template steht, dass die Überschriften und Standardtexte „*must*

be used whenever they are applicable“ [5].

Nach Veröffentlichung der Version 8 des QRD-Templates sind die Unternehmen angehalten, dieses bei neu einzureichenden zentralen Zulassungsunterlagen nach einer Übergangszeit von wenigen Wochen zu berücksichtigen. Eine Anpassung des QRD-Templates für MR-Verfahren (Mutual Recognition Procedure, gegenseitiges Anerkennungsverfahren), DC-Verfahren (Decentralised Procedure, dezentrales Verfahren) und Referral-Verfahren ist in naher Zukunft zu erwarten, wobei dieses mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr ähnlich sein wird.

Der Aktualisierungsbedarf des QRD-Templates betraf vor allem die Packungsbeilage aufgrund der im Rahmen von Lesbarkeitstests gefundenen Probleme und den in der Version 7.3.1 erfolgten Änderungen zur Fachinformation.

Da viele pharmazeutische Unternehmen in mehreren EU-Ländern geschäftlich aktiv sind, sollen im nachfolgenden Beitrag die Änderungen des englischen QRD-Templates vorgestellt und bewertet werden, zu-

■ **Tabelle 1**

Bedeutung der im QRD-Template, Version 8, verwendeten Schriftfarben und Symbole [1].

Schriftfarbe/ Symbol	Erklärung
Schwarzer Text	Zum Gebrauch in Fachinformationen, Packungsbeilagen bzw. zur Etikettierung vorgesehene Texte
{Schwarzer Text}	Zu ergänzender Platzhalter
<Schwarzer Text>	Texte, die je nach Bedarf verwendet werden oder entfallen können
X	Mit dem Arzneimittelname zu ergänzender Platzhalter
Grüner Text	Erklärungen
Orangefarbener Text	Querverweis innerhalb des QRD-Templates aus der Rubrik Packungsbeilage zur Fachinformation

mal nur dieses als kommentierte Version vorliegt.

## 2. Symbole im QRD-Template

Für die Umsetzung des QRD-Templates ist die Kenntnis der in Tab. 1 aufgeführten Symbole und Schriftfarben von Bedeutung. Neben den bereits erwähnten SmPC und Readability Guidelines sind die in der Europäischen Union gültigen Standard Terms, die Excipients-Guide-

line, aber auch die Bereitstellung von Informationen für Sehbehinderte zu berücksichtigen [6–8].

## 3. Fachinformation

Aufgrund der in der Version 7.3.1 des QRD-Template erfolgten umfangreichen Änderungen vom März 2010 gegenüber der Vorgängerversion 7.2 [9] waren für die Fachinformation in der Version 8 kaum Anpassungen erforderlich.

### ■ AUTOR



**Dr. Jörg Fuchs**

ist Geschäftsführer von PAINT-Consult®. Das 2005 von ihm gegründete Unternehmen ist auf die Durchführung von Lesbarkeitstests der Gebrauchsinformationen spezialisiert. Bereits nach Abschluss seines Pharmaziestudiums im Jahr 1996 beschäftigte er sich auf wissenschaftlicher Ebene mit der Verbesserung und Testung von Packungsbeilagen und promovierte auf diesem Gebiet an der Humboldt-Universität zu Berlin. Seit 2005 setzt er diese Tätigkeiten zusätzlich am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs der Universität Bonn fort.

### ■ AUTOR



**Elke Anna Götze**

absolvierte an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen ihr Studium der Biologie und beschäftigt sich seit ihrer zusätzlichen Ausbildung im medizinischen Bereich mit Arzneimittelinformationen. Nach langjährigem Aufenthalt in Cambridge, USA, arbeitet sie seit 2005 bei PAINT-Consult® in den Bereichen User Testing und Research.

### ■ AUTOR



**Christin Scheunpflug**

studierte Pharmazie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Im Rahmen ihres praktischen Jahres erstellte sie bei der Firma PAINT-Consult® ihre Diplomarbeit zur Verständlichkeit von in Packungsbeilagen enthaltenen Fachbegriffen. Seit Abschluss des Pharmaziestudiums im Jahr 2009 arbeitet sie bei PAINT-Consult® in den Bereichen Lesbarkeitstests und Arzneimittelinformation.

Im Kapitel 1 zur Fachinformation wird neu auf die Angabe der Wirkstärke im Arzneimittelname gemäß den im März 2010 in Kraft getretenen QRD-Empfehlungen [10] hingewiesen, was auch für die Etikettierung und die Packungsbeilage zentral zugelassener Arzneimittel gilt. Hinsichtlich des Kapitels 3 „*Pharmaceutical form*“ gibt es nun eine weitere Textvorgabe bei Bruchkerben, die nicht zum Teilen von Tabletten bestimmt sind.

Zu einigen Abschnitten der Fachinformation wurde die Aufnahme zusätzlicher Zwischenüberschriften für den Bedarfsfall ergänzt. Dies betraf die Kapitel:

- 4.2 Posology and method of administration: z. B. „*Elderly patients*“, „*Patients with renal impairment*“
- 4.4 Special warnings and precautions for use: z. B. „*QT prolongation*“
- 4.6 Fertility, pregnancy and lactation: z. B. „*Contraception in males and females*“
- 4.8 Undesirable effects: z. B. „*Summary of the safety profile*“
- 4.9 Overdose: z. B. „*Management*“
- 5.2 Pharmacokinetic properties: z. B. „*Biotransformation*“, „*Linearity/non-linearity*“, „*Renal impairment*“
- 5.3 Preclinical safety data: z. B. „*Juvenile animals studies*“

Ein selektiver Einsatz der Zwischenüberschriften wird vor allem bei umfangreichen Kapiteln hilfreich sein, aber auch im Kapitel 4.6, da man nicht vordergründig Informationen zu Männern unter der Überschrift „*Fertility, pregnancy and lactation*“ vermutet.

Die in der Templateversion 7.3.1 gelöschten Erklärungen zum Kapitel 6.1 wurden wieder aufgenommen. Für Bündelpackungen enthält das Kapitel 6.5 folgendes Textbeispiel: „*multipacks containing 180 (2 packs of 90) film-coated tablets*“. Für das Folgekapitel zu besonderen Entsorgungs- und Handlinghinweisen wird nun der Gebrauch von Piktogrammen bei Bedarf angeregt, wobei eine

fakultative Zwischenüberschrift zum Gebrauch bei Kindern hinzugekommen ist.

In das Kapitel 9 wurden die in der Version 7.3.1 gelöschten Zwischenüberschriften „*Date of first authorisation*“ und „*Date of latest renewal*“ wieder aufgenommen. Dagegen wird im Kapitel 10 als Revisionsdatum das Druck- bzw. Änderungsdatum gewünscht, wobei für Type 1 A-Variations auf die entsprechende Fragen- und Antwortdatei verwiesen wird [11].

---

#### 4. Etikettierung

---

Alternativ zur Bezeichnung der Darreichungsform auf der Verpackung gemäß EU-Standardterms [6], ist nun bei wenig Platz auch der Gebrauch patientenfreundlicher Formulierungen möglich. Jedoch müssen diese zusätzlich in Textklammern im Kapitel 3 der Fachinformation erwähnt werden. Darüber hinaus enthält das QRD-Template, Version 8, eine Reihe von Beispielen zur Inhaltsangabe auf der Verpackung. Im Fall von sehr wichtigen Warnungen zur Risikominimierung sollen diese zusätzlich aufgeführt werden, wie „*Cytotoxic: Handle with caution*“ oder „*May cause birth defects*“. Auch wenn beide Beispiele Aufmerksamkeit beim Verbraucher erzeugen werden, erscheint den Autoren deren Austausch gegen konkretere Handlungsanweisungen effektiver, zumal Begriffe, wie zytotoxisch, nicht laienverständlich sind. Da es sich hier um grün markierte Erklärungen handelt, sollte eine Varianz auch für die Behörden akzeptabel sein.

Unter Zusatz der Zulassungsnummer wird auf der Verpackung von Bündelpackungen eine ähnliche Mengenangabe, wie im Kapitel 6.5 der Fachinformation beschrieben, vorgeschlagen. Zusätzlich ist die Angabe von spezifischen Websites für OTC-Präparate akzeptabel.

Einige Ergänzungen erfolgten zu den Mindestanforderungen für kleine Packungseinheiten z. B. mit Volumina bis zu 10 ml. Im Fall des Ge-

brauchs von Abkürzungen zur Art der Verabreichung, die in der Tabelle der QRD-Gruppe enthalten sind [12] und somit von den Standard Terms abweichen, sollen diese nochmals im jeweiligen Abschnitt der Packungsbeilage erklärt werden.

Sofern das Arzneimittel ein Lösungsmittel enthält, wird auf dessen Verpackung ein Aufdruck, wie „*Solvent for X*“, gewünscht. Im Fall von Arzneimitteln mit begrenzter Haltbarkeit nach Öffnen oder Zubereitung ist ein Statement bzw. ein Platzhalter vorgesehen, in den das Datum des ersten Öffnens bzw. Zubereitens eingetragen werden soll.

---

#### 5. Packungsbeilage

---

Im Vorwort zur Packungsbeilage wird darauf hingewiesen, dass die Wörter „*take*“ oder je nach Präparat „*use*“ durch „*are given*“ bzw. „*are administered*“ ersetzt werden können, z. B. wenn das Arzneimittel von Fachkräften verabreicht wird. In begründeten Fällen, z. B. bei durch Lesbarkeitstests gefundenen Problemen, kann von den schwarz gedruckten Texten des QRD-Templates abgewichen werden.

Bewusst wird darauf hingewiesen, dass sowohl Design als auch Layout der Packungsbeilage inklusive Schrift und Schriftgröße nicht an die Form des Templates gebunden sind.

Der eingangs der Packungsbeilage aufzuführende Arzneimittelname ist gemäß der überarbeiteten Version 8 im Haupttext in großen und kleinen Buchstaben zu schreiben und nicht durch Fettdruck bzw. Unterstreichen hervorzuheben. Um einen exzessiven Namensgebrauch zu vermeiden, sollen vermehrt die Wörter „*this medicine*“ genutzt werden. Darüber hinaus ist im Text der Arzneimittelname ohne Zusatz der Darreichungsform und Wirkstärke ausreichend.

In den allgemeinen Stichpunkten für rezeptpflichtige und -freie Arzneimittel gab es einige Textänderungen. Zu nennen ist beispielsweise, dass optional neben dem Arzt und Apotheker auch auf das Pflegeper-

sonal verwiesen wird. Positiv ist, die Textänderung des Hinweises, bei Nebenwirkungen generell die Fachkräfte zu konsultieren, da bei der früheren Formulierung die Patienten auch schlussfolgerten, dass sie nur bei schwerwiegenden bzw. nicht aufgeführten Nebenwirkungen diese Maßnahme ergreifen müssen [13]. Für nicht verschreibungspflichtige Produkte (OTC-Produkte) ist zusätzlich der Hinweis aufgenommen worden, die Anweisungen der Packungsbeilage bzw. die der Fachkräfte einzuhalten, obwohl dies wortwörtlich nochmals im Kapitel 3 steht. Eine Begründung für diese Redundanz liefert das Template nicht.

Viele Textpassagen der eingangs aufgeführten Stichpunkte sind mit eckigen Textklammern gekennzeichnet und können gemäß der Zeichenklärung entfallen (Tab. 1). Auf diese Weise könnte bei rezeptpflichtigen Präparaten der anzuwendende Textblock von 98 Wörtern um bis zu 40 % komprimiert werden.

Zum Inhaltsverzeichnis der Packungsbeilagen führt das aktualisierte QRD-Template aus, dass dieses detaillierter untergliedert werden kann, wobei selbst Seiten- oder Spaltenzahlen möglich sind, um beispielsweise die Navigation in Booklets zu fördern.

### ■ 5.1 Indikationen

Die Dreiteilung des Kapitels 1 in die pharmakotherapeutische Gruppe, Indikationen und den neu aufzunehmenden Arzneimittelnutzen stellt eine Verbesserung dar. Auf diese Weise kann das mittels Zulassung bescheinigte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis stärker vermittelt werden. In den Erklärungen werden die Angaben zum Nutzen präzisiert. Sie sollen eine Fall-zu-Fallentscheidung, kompatibel zur Fachinformation, hilfreich für Patienten, ohne Werbecharakter, kurz und verständlich sein. Welche Inhalte sich die QRD-Gruppe speziell hier vorstellt, wird an den Beispielen deutlich, wie:

- Nennung therapierter Symptome bei OTC- und Bedarfpräparaten,

- Prävention von Folgeschäden bei Antidiabetika,
- Wirkungseintritt und -dauer bei Schmerzmitteln und Antidepressiva.

Zur Untergliederung des Kapitels 1 schlägt das QRD-Template Zwischenüberschriften vor. Warum neben der pharmakotherapeutischen Gruppe die Nennung aller Wirkstoffe notwendig ist, wird nicht begründet, zumal sie bereits eingangs der Packungsbeilage und im Kapitel 6 aufzuführen sind. In der PAINT1-Studie war im schriftlichen Lesbarkeitstest mit 1105 Teilnehmern die alleinige Auflistung der Wirkstoffe in der Zusammensetzung ausreichend [14].

Dass der Satz „*You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse <after {number of} days.*“ im Kapitel 1 bei OTC-Produkten wiederholt werden soll, ist ebenfalls nicht begründet worden. Beide Redundanzen sind grün bzw. durch eckige Textklammern gekennzeichnet und müssen somit nicht unbedingt umgesetzt werden.

Dagegen kann es hilfreich sein, zu den Anwendungsgebieten die jeweiligen Patientengruppen inklusive Altersbereiche anzugeben. Dabei sind die verfügbaren Daten der Fachinformation zu beachten.

### ■ 5.2 Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen

Die Ergänzung der Hauptüberschrift des Kapitels 2 mit „*What you need to know*“ soll sicherlich den Patienten zum Lesen der Inhalte animieren. Interessanter ist dagegen die Änderung des Stichpunktes zur Kontraindikation bei Vorliegen einer Allergie gegen Bestandteile des Arzneimittels, auch wenn die aufgenommene Textklammer nicht notwendig ist. Fachlich korrekt wurde das Wort „*hypersensitive*“ gestrichen, da eine Überempfindlichkeit, wie gegenüber Laktose, nicht immer eine Kontraindikation ist. Jedoch wurde veräußert, das Wort „*hypersensitivity*“ gegen „*allergy*“ im Kapitel 4.3 der Fachinformation zu ersetzen, damit

deren Inhalte mit denen der Packungsbeilage konform sind, wie es die Richtlinie 2001/83/EG zu Beginn des Artikels 59 fordert [2].

Die Kontraindikationen sollen in der Gebrauchsinformation in gleicher Reihenfolge zum SmPC-Kapitel 4.3 aufgeführt werden. Dagegen wird in der Rubrik Vorsichtsmaßnahmen/Warnhinweise die Ordnung nach absteigender Bedeutung der Inhalte empfohlen. Letzteres ist gewiss hilfreich, wobei wir empfehlen, in beiden Informationsmedien die Kontraindikationen und Warnhinweise möglichst nach absteigender Bedeutung und in identischer Reihenfolge zu sortieren. Letzteres hilft sowohl den Unternehmens- als auch den Behördenmitarbeitern dabei, die Konformität beider Kapitel bei umfangreichen Informationen schneller prüfen zu können.

Unter der neuen Überschrift „*Warnings and precautions*“ sollen nun zu jedem Aspekt Handlungsanweisungen aufgeführt werden, z. B. die Fachkräfte zu kontaktieren. Um Wiederholungen zu vermeiden, empfehlen wir, das genannte Beispiel der Aufzählung von Sachverhalten, die besondere Vorsicht erfordern, voranzustellen.

Warnungen hinsichtlich Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, aber auch zu Nebenwirkungen sollten nur in den dafür vorgesehenen Abschnitten aufgenommen werden, wobei Querverweise bei Notwendigkeit möglich sind.

Die Überschrift „*Children and teenagers*“ ist neu in das Kapitel 2 aufgenommen worden. Bei Indikation für diese Altersgruppe sind die im SmPC-Kapitel 4.4 zu Kindern aufgeführten Sachverhalte hier zu nennen. Falls keine Indikation für diese Patientengruppe besteht, betrifft dies die Informationen des SmPC-Kapitels 4.2. Anzumerken ist, dass die EU-Guidelines den Begriff Teenager und dessen Altersbereich nicht erwähnen, im Gegensatz zum früher verwendeten Wort „*adolescents*“ [15]. Letzteres zeigte in unseren Lesbarkeitstests selbst für Englisch-Mutter-

sprachler keinen Grund, es ersetzen zu müssen.

Im Abschnitt Wechselwirkungen wurde der allgemeine Templatesatz abgewandelt. In den grün markierten Erklärungen weist das QRD-Template darauf hin, dass die pharmakotherapeutische Gruppe oder Wirkung der Interaktionspräparate bzw. bei Substanznamen die INN-Bezeichnungen anzugeben sind. Wichtig ist weiterhin, den Patienten konkrete Handlungsanweisungen zu vermitteln und wenn es für den Verbraucher essentiell ist, kann dies mit einer Kurzbeschreibung der Interaktionsauswirkungen ergänzt werden.

Zum Abschnitt Wechselwirkungen zu Nahrungsmitteln wird explizit erwähnt, dass Hinweise zur Einnahme vor, zu oder nach den Mahlzeiten in das Kapitel 3 gehören.

Analog zur Fachinformation wurde die Überschrift zu Hinweisen für Schwangere und Stillende mit dem Wort „*fertility*“ ergänzt. Gemäß der Einrahmung in eckigen Textklammern muss dieses Wort nicht in jeder Packungsbeilage aufgeführt werden, da auch die Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 59 Abs. 2 a bzw. das AMG gemäß §11 nicht für jedes Arzneimittel Hinweise zur Fruchtbarkeit vorschreiben. Als hilfreich wird der Gebrauch von Zwischenüberschriften zur besseren Untergliederung umfangreicher Inhalte angesehen. Im Fall bestehender Kontraindikationen wünscht das QRD-Template zusätzlich diese Information im Abschnitt Gegenanzeigen aufzuführen. Darüber hinaus werden Hinweise zur Teratogenität erbeten.

Auch der Standardsatz im Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit wurde geändert, indem der Aspekt Kinderwunsch ergänzt wurde.

Im Abschnitt „*Driving and using machines*“ wird darauf hingewiesen, dass bei Arzneimitteln zur Therapie von Kindern die Hinweise zur Beeinflussung des Reaktionsvermögens auf die jeweilige Altersgruppe anzupassen sind.

Empfohlen werden Erklärungen, weshalb bestimmte Tätigkeiten vermieden werden sollten bzw. ob eine Arztabsprache vor diesen Aktivitäten notwendig ist.

Wie bisher sind am Ende des Kapitels 2 die Hinweise der Excipients Guideline zu vermitteln [8], wobei es hierzu eine geänderte Überschrift gibt. Bei Bedarf können Querverweise zu anderen Kapiteln genutzt werden. Sofern das Arzneimittel keine Hilfsstoffe mit Beeinflussungspotential enthält, darf dieser Abschnitt entfallen.

### ■ 5.3 Dosierungsanleitung

Im Kapitel 3 wurde der einleitende Text in einen für rezeptpflichtige Arzneimittel und einen für OTC-Produkte getrennt. Dabei soll die Dosierungsanleitung möglichst die maximale Einzeldosis und Tagesdosis/Gesamtdosis enthalten. Zwischenüberschriften werden als sehr hilfreich angesehen, wenn Dosisvariationen bei verschiedenen Indikationen bzw. Anwendergruppen, wie Älteren, Leber- und Nierenkranken, bestehen. Unter der als ganz bzw. teilweise entbehrlich gekennzeichneten Überschrift „*Use in children <and teenagers>*“ können Präparate mit geeigneteren Wirkstärken und Darreichungsformen genannt werden.

Bei der Art der Anwendung sollen gemäß Template die EU-Standard-Terms zur Applikation verwendet werden, die bei Notwendigkeit patientenfreundlich zu erklären sind. Darüber hinaus werden Anwendungshinweise, wie „*Shake well before use*“ bzw. Einnahme vor, zu oder unabhängig von Mahlzeiten empfohlen. Instruktionen zu Applikationshilfen, zum Öffnen von Behältnissen, aber auch zur Zubereitung des Präparates sind an dieser Stelle vorgesehen. Da Patienten immer häufiger zum Teilen von Tabletten angehalten werden, obwohl dies viele Probleme verursacht [16, 17], wurden drei Formulierungsbeispiele zur Teilbarkeit aufgenommen.

Neu ist, dass alle drei Überschriften zu Anwendungsfehlern in ecki-

gen Textklammern geschrieben werden, so dass sie prinzipiell entfallen könnten. Darüber hinaus beinhaltet das Template nur die Empfehlung, Symptome einer Überdosierung zu nennen, obwohl die Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 59, im Abs. 1 d(v) die Pflicht zur Vermittlung von Handlungsanweisungen für diesen Fall vorgibt.

Maßnahmen sind jedoch gemäß QRD-Template bei vergessener Anwendung notwendig. Abhängig von der Datenlage sind Hinweise zum maximal möglichen Intervall, um die Anwendung nachzuholen, erwünscht.

Zur Beendigung der Therapie sollen zusätzlich Absetzeffekte und wie diese minimierbar sind, vermittelt werden.

### ■ 5.4 Nebenwirkungen

Neben der besseren Formulierung, bei Nebenwirkungen die Fachkräfte aufzusuchen, wünscht das aktualisierte QRD-Template eine Zweiteilung dieses Abschnittes in schwerwiegende und sonstige Nebenwirkungen analog der Readability Guideline [4]. Dabei sollen die Nebenwirkungen mit abfallender Häufigkeit gelistet werden. Für die bedrohlichen unerwünschten Wirkungen sind Anweisungen, wie „*Stop taking the medicine*“ oder „*immediately*“ zu ergänzen. Nachteilig an der vorgegebenen Zweiteilung ist, dass kürzere Alternativen hierdurch unberücksichtigt werden, wie eine fortlaufende Auflistung aller Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit, wobei schwerwiegende Effekte mit Fettdruck hervorgehoben werden können.

Die neue, aber optionale Überschrift „*Additional side effects in children and teenagers*“ ist nur vorgesehen, wenn klinisch relevante Differenzen der Nebenwirkungen bei Kindern gegenüber Erwachsenen gemäß SmPC-Kapitel 4.8 bestehen.

Positiv ist, dass die Häufigkeitserklärungen nicht mehr in einer Tabelle vorangestellt werden. Durch den Gebrauch in Form von Zwischenüberschriften, können sie bes-

ser mit den jeweiligen Nebenwirkungen verbunden werden, was Platz spart.

Dass die Häufigkeitsadjektive durch Zahlenangaben erklärt werden, ist sehr sinnvoll, weil Patienten die Adjektive ohne diese Erläuterung bis zu 400-fach überschätzen [18]. Jedoch enthält das QRD-Template im grün markierten Text eine neue Erklärungsvariante, wie „*common: may affect up to 1 in 10 people*“ anstatt der EMA- bzw. BfArM-Empfehlung des Jahres 2007 „*common: affects 1 to 10 users in 100*“ [19, 20]. Letztere wurde in der PAINT1-Studie erfolgreich getestet [13]. Im Template wird dieser Schritt damit begründet, dass gemäß Lesbarkeitstests zweiseitig begrenzte Erklärungen schlechter verständlich sind. Als ungünstiges Beispiel führt es folgende Formulierung auf, die ähnlich der der 1998er Readability Guideline ist: „*common: affects more than 1 in 100, but less than 1 in 10*“ [21]. Die Ergebnisse der PAINT3-Studie, in der 5 091 Teilnehmer 295 Packungsbeilagen im schriftlichen Lesbarkeitstest prüften, zeigen, dass eine Verbesserung zur langen Vari-

ante der 1998er Readability Guideline besteht (Abb. 1). Jedoch verdeutlichen die Resultate, dass die Häufigkeitserklärung des neuen QRD-Templates ein Rückschritt gegenüber den 2007 veröffentlichten Empfehlungen ist [22].

Darüber hinaus müssen die Häufigkeitsangaben der Fachinformation gemäß MedDRA-Version 12.0 zweiseitig begrenzt sein, weshalb dies auch auf die Packungsbeilage anzuwenden ist, damit sie konform zur SmPC bleibt [23]. Die genannten Gründe sprechen dafür, als Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen, die Behördenempfehlungen des Jahres 2007 zu verwenden, zumal die neue Templateversion als grün gedruckte Erklärung wenig verbindlich ist.

### ■ 5.5 Aufbewahrung und weitere Informationen

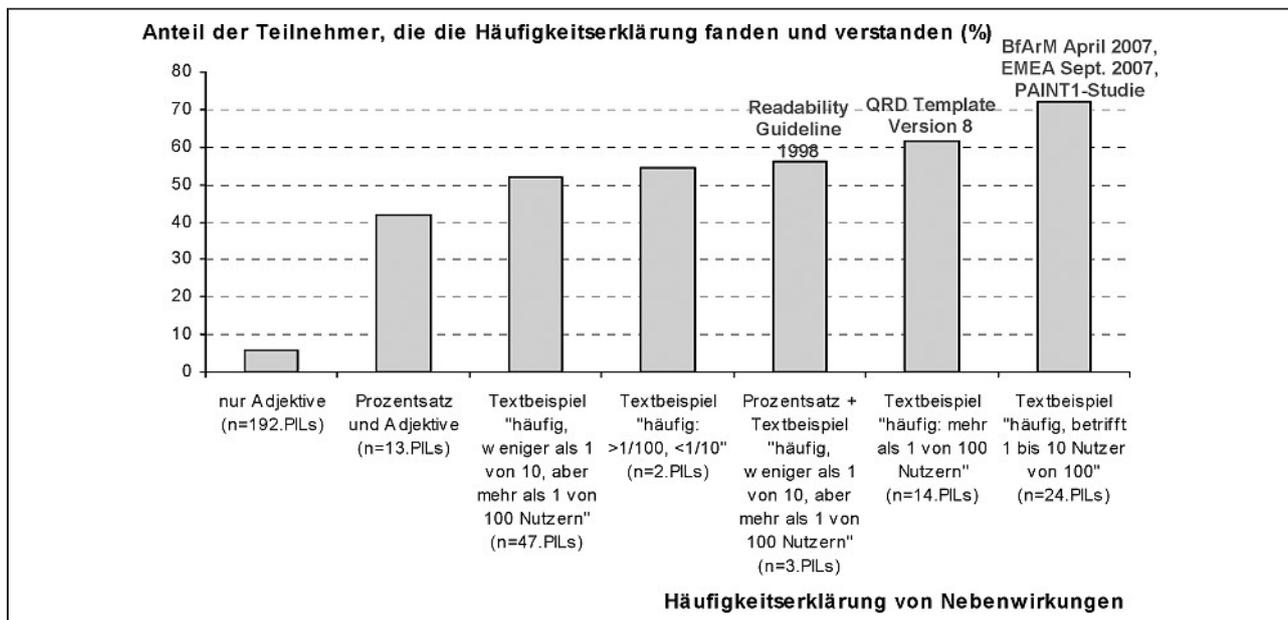
Die Anpassungen im Kapitel 5 der Packungsbeilage sind mehr redaktioneller Art. Auch wenn der Entsorgungshinweis stärker umformuliert wurde, ist er immer noch ein optionaler Hinweis.

Die neue Überschrift des Kapitels 6 verdeutlicht besser die darunter zu findenden Informationen. Zusätzlich gab es bei der Angabe der Hilfsstoffe folgende Ergänzung: „*The other ingredient(s) <(excipient(s))> is*“. Da das Wort „*excipients*“ in eckigen Textklammern steht, kann es in der praktischen Umsetzung entfallen.

Wie bereits in der Templateversion 7.3.1 müssen die EWR-Niederlassungsadressen der Manufacturing Authorisation Holder (MAH) nicht aufgenommen werden. Werden sie aber aufgenommen, müssen die Adressen aller Länder enthalten sein. Die Unternehmen sollten die 29 Adressen umfassende Liste nach Möglichkeit weglassen, da sie oft bis zu 25 % des Textumfangs ausmacht und für Patienten, aber auch Fachkräfte wenig wichtig ist [25, 26].

Als Stand der Informationen ist nun das Datum der letzten Revision gemäß Kapitel 9 bzw. 10 der Fachinformation aufzuführen. Dem folgend können unter folgender optionaler Überschrift „*Other sources of information*“ die verfügbaren Formate für Sehbehinderte, eine arzneimit-

■ Abbildung 1



Auffindbarkeit und Verständlichkeit verschiedener Häufigkeitserklärungen von Nebenwirkungen in Packungsbeilagen (PAINT3-Studie: schriftlicher Lesbarkeitstest von 295 deutschsprachigen Packungsbeilagen, n = 5 091 Teilnehmer) [22].

telspezifische Website für OTC-Präparate bzw. der Verweis auf die EMA-Website aufgenommen werden.

## 6. Diskussion

Neben verbesserten Formulierungen und hilfreichen Ergänzungen, wie Informationen zu Kindern, ist ein stetiger Anstieg der Wortanzahl der Templateüberschriften und allgemeinen Texte zu verzeichnen, obwohl Fachkräfte und Patienten kürzere Informationen wünschen [24]. Sehr deutlich wird dieser Zuwachs am Beispiel der Packungsbeilagen. Enthielten im Jahr 2005 deutsche Packungsbeilagen durchschnittlich 355 Wörter des QRD-/BfArM-Templates [25], so beträgt die Wortanzahl des neuen QRD-Templates über 800 Wörter ohne Berücksichtigung der Herstelleradressen. Darüber hinaus zeigte die PAINT1-Studie, dass mit zunehmendem Textumfang die Motivation zum Lesen der Packungsbeilagen, aber auch das Vertrauen die Arzneimittel zu verwenden, signifikant sinkt. Gleichzeitig wird die Auffindbarkeit der Inhalte mit wachsendem Umfang reduziert, wobei auch gezeigt werden konnte, dass ein Template mit 200 Wörtern ausreichend ist [13, 14].

Deshalb ist es angebracht, bei zukünftiger Überarbeitung den Textumfang des QRD-Templates auf die unbedingt notwendigen Inhalte zu reduzieren.

## 7. Praktische Umsetzung

Ungeachtet der aufgezeigten Schwächen möchten die Autoren betonen, dass sie eine adäquate Umsetzung des QRD-Templates begrüßen. Jedoch empfehlen wir die Möglichkeit, in eckigen Klammern eingefasste Texte wegzulassen, konsequent zu nutzen, wenn diese für das jeweilige Arzneimittel irrelevant sind. Zusätzlich ist ein firmeninternes Template auf Basis des QRD-Templates hilfreich, so dass die Textpassagen auf das jeweilige Produktportfolio optimal abgestimmt sind.

Wie bereits im Kapitel 5.5 angelegt, könnte das Weglassen der Unternehmensadressen der EWR-Staaten die Packungsbeilage wesentlich kürzen, zumal es sich hier um wenig wichtige Informationen handelt. Bei den neuen zusätzlichen Inhalten, wie der Arzneimittelnutzen, ist eine komprimierte Schreibweise immer vorteilhafter und bei geeigneter Begründung können Textpassagen des QRD-Templates entfallen.

## 8. Schlussfolgerung

Das neue QRD-Template beinhaltet eine Reihe von Verbesserungen in Packungsbeilagen, Fachinformationen und bei der Etikettierung. Jedoch ist es sehr wichtig, dass die Unternehmen und Behörden bei dessen Umsetzung vordergründig im Interesse der Anwender entscheiden.

## LITERATUR

- [1] EMA. Product information templates; Centralised procedures – version 8; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000134.jsp&menu=regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59&jsenabed=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&menu=regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59&jsenabed=true), letzter Zugriff: 28. März 2011 (auf dieser Website steht voraussichtlich ab April 2011 die Version 8 des QRD-Templates zur Verfügung).
- [2] Europäisches Parlament und Ministerrat. Richtlinie 2001/83/EG (angepasste Fassung); <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:en:PDF>, letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [3] Europäische Kommission. A guideline on summary of product characteristics; [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [4] Europäische Kommission. Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use; [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [5] European Union. Consolidated versions of the treaty on European Union and of the treaty establishing the European community. *OJ*. 2002;C325:1–184.
- [6] EDQM. Standard terms; [http://www.edqm.eu/en/Standard\\_Terms-590.html](http://www.edqm.eu/en/Standard_Terms-590.html), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [7] Europäische Kommission. Guidance concerning the Braille requirements for

labelling and the package leaflet; [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/04\\_05/braille\\_text20050411\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/04_05/braille_text20050411_en.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.

- [8] Europäische Kommission. Guidelines on medicinal products for human use – Safety, environment and information – Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use Volume 3B, Juli 2003; [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [9] EMA. Product information templates; Centralised procedures – version 7.3.1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Templates\\_and\\_Form/2009/12/WC500029823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Templates_and_Form/2009/12/WC500029823.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [10] EMA. QRD Recommendations on the Expression of Strength in the Name of Centrally Authorised Human Medicinal Product (as stated in section 1 of SmPC and in the name section of labelling and PL); [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/01/WC500056428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500056428.pdf), letzter Zugriff: 12. März 2011.
- [11] EMA. Q&A: Type IA Variations; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000019.jsp&menu=regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580023b12](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000019.jsp&menu=regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580023b12), letzter Zugriff: 13. März 2011.
- [12] EMA. Tables of non-standard abbreviations – revision 12 of 26 January 2011; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004439.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004439.pdf), letzter Zugriff: 13. März 2011.
- [13] Fuchs J, Hippus M. Inappropriate dosage instructions in package inserts. *Patient Educ Couns*. 2007;67:157–168.
- [14] Fuchs J. Die Packungsbeilagen als ein Mittel zur gezielten Information und Handlungsanleitung für Patienten – Entwicklung und Testung eines Instrumentes zur Beurteilung und Optimierung der Packungsbeilagen von Arzneimitteln. Dissertation, Humboldt Universität, Berlin (2005).
- [15] EMEA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control (CPMP/EWP/281/96 Rev.1); [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003263.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003263.pdf), letzter Zugriff: 14. März 2011.
- [16] Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli W. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62:1065–1073.
- [17] Rodenhuis N, De Smet P, Barends D. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;21:305–308.
- [18] Berry D, Knapp P, Raynor D. Provision of information about drug side-effects to patients. *Lancet*. 2002;359:853–854.

- [19] EMEA. Minutes of the fourth meeting of the EMEA human scientific committees' working party with patients' and consumers' organisations (PCWP); <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/43945307en.pdf>, letzter Zugriff: 14. März 2011.
- [20] BfArM. Wie sollen die Häufigkeiten für Nebenwirkungen in der Produktinformation angegeben werden? [http://www.bfarm.de/clin\\_103/SharedDocs/4\\_FAQ/DE/Arzneimittel/pal/ja-ampal-faq.html;jsessionid=5CC4EA865759281F78AE-CAB4A300DAF2?nn=1010894](http://www.bfarm.de/clin_103/SharedDocs/4_FAQ/DE/Arzneimittel/pal/ja-ampal-faq.html;jsessionid=5CC4EA865759281F78AE-CAB4A300DAF2?nn=1010894), letzter Zugriff: 14. März 2011.
- [21] Europäische Kommission. A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Brussels, 29. September 1998; [http://www.alims.gov.rs/download\\_eng/regulativa/gl981002.pdf](http://www.alims.gov.rs/download_eng/regulativa/gl981002.pdf), letzter Zugriff: 14. März 2011.
- [22] PAINT-Consult. PAINT3-Studie, Publikation in Arbeit.
- [23] EMA. Appendix II, MedDRA (version 12.0) terminology to be used in section 4.8 "Undesirable effects" of SmPC, Version 08-2010; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59&url=menus/regulations/regulations.jsp&jsenabled=true#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59&url=menus/regulations/regulations.jsp&jsenabled=true#), letzter Zugriff: 14. März 2011.
- [24] Fuchs J, Banow S, Görbert N, Hippus M. The importance of package insert information in the European Union. *Pharm Ind.* 2007;69:165–172.
- [25] Fuchs J, Werner S, Scheunpflug C, Götze EA, Elstermann K, Scheffel K, Domnowski A, Peter G, Hertzsch C, Hippus M. Excessive medical information increase in package inserts. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:781–790.

**Korrespondenz:**

Dr. Jörg Fuchs,  
PAINT-Consult®,  
Friedrich-Engels-Str. 19,  
07749 Jena (Germany),  
Fax: 0049/3641/549397,  
e-mail: joerg.fuchs@paint-consult.com

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Geppert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Satz: stm media GmbH, Friedrichstr. 10, 06366 Köthen (Germany); Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Gewerbestr. 2, 86825 Bad Wörishofen (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: „pharmind“ erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Print-Ausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 248,00 € plus 29,00 € Versand. *Ausland* (Europa mit VAT ID Nr.): 222,43 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 102,80 €). *Ausland* (Europa ohne VAT ID Nr. und weiteres Ausland): 248,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost: 110,00 €). Preis für das Einzelheft: je 28,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

© ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany).

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X