

Formular 121101_F06_03	Klassifizierung eingegangener Meldungen	
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Schlüsselwörter	Arzneimittelrisiko; Gefährdungspotential	
zugrunde liegendes QS-Dokument	VAW 121101 „Vorgehensweise bei möglichen Qualitätsmängeln“	
Querverweise	VAW 121101, Kap. 3.3 und 3.5	
fachlich geprüft	Susanne Krüger (EFG 01)	11.12.2024
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	20.01.2025
CoUP-Vorgabe	☒ Ja ☐ Nein	
Pflichtformular	☐ Ja ☒ Nein	
im QS-System gültig ab		12.02.2025
in Kraft gesetzt		

Klassifizierung eingegangener Meldungen

Vorwort: Mit Publikation der CoUP (Version 18 Corr.) haben auch die „Leitlinien für die risikobasierte Klassifizierung und Entscheidungsfindung bei Qualitätsmängeln, Rückrufen, Schnellwarnungen und Risikoüberprüfungen“ Eingang in das Dokument gefunden. Mit den Leitlinien sollen die Überwachungsbehörden bei der Untersuchung von Meldungen über Qualitätsmängel und bei der Koordinierung und Verwaltung von Produktrückrufen und anderen risikomindernden Maßnahmen sowie von Schnellwarnungen unterstützt werden. Die Leitlinien unterscheiden zwischen risikobasierter Klassifizierung von (möglichen) Qualitätsdefekten und risikobasierter Klassifizierung von Rückrufen und Rapid-Alerts.

Die in diesem Formular beschriebene Klassifizierung eingegangener Meldungen (Klassen 0-3) werden für die Klassifizierung von Rapid-Alert-Meldungen und damit verbundener Rückrufe (Klassen I-III) genutzt, dürfen jedoch mit diesen nicht verwechselt werden.

Es wird empfohlen, dass jeder Fall eines Qualitätsmangels entsprechend den Risiken klassifiziert wird, die dieser für Patientinnen/Patienten oder Tiere darstellt (d. h. eine Risikobewertung des Qualitätsmangels). Eine Klassifizierung sollte üblicherweise erst nach Erfassung wesentlicher Schlüsselinformationen und nach Berücksichtigung bestimmter Schlüsselfragen erfolgen. Diese sind unten aufgelistet.

Es müssen nicht immer alle oben aufgeführten Fragen für jede Untersuchung eines Mangels in die Betrachtung miteinbezogen werden. Sie sind als Hilfestellung zu verstehen. Ihre Verwendung und Relevanz hängen von der Art des betreffenden Mangels ab.

Nach Erhalt der Risikomeldung, sollte die zuständige Behörde darauf hinarbeiten, das Ausmaß und die Art des Qualitätsmangels zu verstehen – eine genaue Beschreibung des Mangels sollte eingeholt werden sowie wesentliche Schlüsselinformationen bezüglich des Arzneimittels oder Wirkstoffes (falls sich die Risikomeldung auf einen Wirkstoff bezieht). Dies umfasst folgende Punkte:

- Produktbezeichnung
- Stärke
- Darreichungsform
- Packungsgröße
- Chargenbezeichnung(en)
- Verfallsdatum/-daten
- Hersteller
- Zulassungsinhaber/Zulassungsstatus
- Angabe, ob Parallelimport/-vertrieb

Sobald oben genannte Informationen vorliegen, sollten folgende Schlüsselfragen in die risikobasierte Klassifizierung des Mangels einbezogen werden.

1. In Bezug auf das bekannte Ausmaß des Mangels:

Die im Folgenden aufgeführten Fragen können in die Betrachtung miteinbezogen werden, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Mangels im betroffenen Produkt einschätzen zu können:

- Wie verbreitet ist der Mangel – ist nur eine Packung einer Charge, ist die ganze Charge, sind mehrere Chargen, sind andere Stärken des gleichen Produktes betroffen?
- Sind parallel importierte/vertriebene Produkte und/oder andere Produkte betroffen?
- Steigt das Ausmaß des Mangels über die Restlaufzeit der Charge an? Dies könnte bei stabilitätsrelevanten Mängeln auftreten.

- Liegen bereits andere Risikomeldungen zum Mangel vor?
- Hat der Hersteller/Pharmazeutische Unternehmer [AM] bzw. Zulassungsinhaber [TAM] Beanstandungen zum Mangel erhalten?
- Hat der Hersteller/ Pharmazeutische Unternehmer [AM] bzw. Zulassungsinhaber [TAM] Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhalten, die im Zusammenhang zum Mangel stehen könnten?
- Wie lange ist die betroffene Charge und/oder das Produkt auf dem Markt?
- Bis zu welcher Ebene der Vertriebskette ist die betroffene Charge gelangt und wie viele Einheiten wurden vertrieben?
- Wurde die betroffene Charge in andere Märkte vertrieben?

2. In Bezug auf die Art des betroffenen Produktes:

Die im Folgenden aufgeführten Fragen können in die Betrachtung miteinbezogen werden, um das intrinsische Risiko, das vom betroffenen Produkt ausgeht, einschätzen zu können:

- Gibt es Anzeichen dafür, dass der Mangel die Folge einer Produktfälschung ist?
- Handelt es sich um ein nicht-steriles oder steriles Produkt? Falls es sich um ein steriles Produkt handelt, ist es terminal sterilisiert oder aseptisch gefertigt?
- Handelt es sich um ein kühlkettenpflichtiges Produkt?
- Wie ist der Applikationsweg – parenteral, oral, intrathekal etc.?
- Um welche therapeutische Klasse handelt es sich? Wird das Produkt typischerweise für eine Langzeittherapie chronischer Erkrankungen verwendet?
- Wird das Produkt durch die Patientin/den Patienten eingenommen oder nur durch Fachpersonal verabreicht?
- Ist die Handhabung schwierig?
- Handelt es sich um Formulierung mit sofortiger oder verlängerter Wirkstofffreisetzung? (Dies kann von Bedeutung für Mängel in Zusammenhang mit der Stabilität und der Zusammensetzung des Produkts sein.)
- Hat das Produkt eine enge therapeutische Breite?
- Stellt der Mangel ein Risiko für den Anwender dar – z. B. im Falle einer versehentlichen Injektion, Inhalation, eines versehentlichen Hautkontaktes (z. B. Zytostatika) etc.?
- Handelt es sich um ein kritisches lebensrettendes Produkt/ein Produkt zur Notfallbehandlung, bei dem eine akute Gefahr für Patientinnen/Patienten oder Tiere im Fall eines Mangels ausgeht (z. B. Adrenalininjektionen, bei der ein Versagen einer Applikation zu einer Patientenschädigung führen könnte)?
- Falls es sich um ein Produkt zur Anwendung bei Tieren handelt, wird dieses für die Behandlung im Rahmen der Massentierhaltung oder bei Zoonosen oder im Rahmen von Kampagnen zur Eradikation von Erregern eingesetzt?
- Wird das Produkt lebensmittelliefernden Tiere verabreicht?
- Falls es sich um ein Produkt zur Anwendung bei Tieren handelt, wie kritisch ist es? Ist es beispielsweise ein unkritisches zootechnisches Produkt (z. B. zur Beeinflussung der weiblichen Reproduktion), oder ist es für die klinische Praxis als kritisch anzusehen?

3. In Bezug auf die Patientengruppen, die potentiell mit den mangelbehafteten Einheiten umgehen

Die im Folgenden aufgeführten Fragen können in die Betrachtung miteinbezogen werden, um den Schweregrad der Auswirkungen des Mangels auf Patientinnen/Patienten oder Tiere einschätzen zu können.

- Handelt es sich um Hochrisikogruppen, wie Neugeborene, immunsupprimierte Patientinnen/Patienten, Kinder etc.?
- Wie gut sind die Patientinnen/Patienten im Umgang mit dem Produkt vertraut?
- Werden diejenigen Patientinnen/Patienten, die das Produkt anwenden, regelmäßig durch Fachpersonal überwacht?
- Falls es sich um ein Produkt zur Anwendung bei Tieren handelt, haben die betroffenen Tiere einen erheblichen Wert (z. B. Rennpferde, Zuchttiere etc.)?

4. In Bezug auf den Mangel selbst:

Die im Folgenden aufgeführten Fragen können in die Betrachtung mit einbezogen werden, um den Schweregrad der Auswirkungen des Mangels auf Patientinnen/Patienten oder Tiere oder zur Entdeckungswahrscheinlichkeit des Mangels einschätzen zu können.

- Wie könnte der Mangel einen Schaden/eine Verletzung verursachen – könnte der Mangel zu einer Unterdosierung, Überdosierung, Nulldosis, toxischen Wirkungen, Aufnahme von Kontaminanten, Behandlungsfehlern etc. führen?
- Gibt es ein Risiko für diejenigen Personen, die das mangelbehaftete Produkt verabreichen?
- Was sind die möglichen Auswirkungen des Mangels - Krankheit, Fehlbehandlung/fehlende Behandlung, fehlende Wirkung, Infektion, Verletzung, Tod, keine Auswirkungen etc.?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schadens/einer Verletzung durch den Umgang mit dem mangelbehafteten Produkt?
- Ist der Mangel ohne weiteres erkennbar? (Vorsicht – auf die Entdeckungswahrscheinlichkeit sollte nicht allzu sehr vertraut werden, da bekannt ist, dass Patientinnen/Patienten und Fachpersonal manchmal dennoch mangelbehaftete Produkte einsetzen, auch wenn der Mangel offensichtlich ist und mit hoher Sicherheit entdeckt wird.)
- Gibt es Belege dafür, dass ein Schaden tatsächlich eingetreten ist? Wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet, die auf den Mangel zurückgeführt werden können?
- Wie hoch ist das Risiko für Patientinnen/Patienten oder Tiere, falls diese das Produkt nicht einnehmen/erhalten?
- Steht der Mangel in Zusammenhang mit einem Non-Compliance-Fall, wie z. B. einem Scheitern einer Umsetzung einer Zulassungsänderung, oder Nichteinhaltung von GMP? Falls ja, wie schwerwiegend ist dieses Scheitern?
- Bei Tierarzneimitteln für lebensmittelliefernde Tiere: Steht der Mangel in Zusammenhang mit der angegebenen Wartezeit?

Nach Beantwortung der relevanten Fragen, sollte das im Folgenden beschriebene Klassifizierungssystem angewandt und eine Klassifizierung des Mangels vorgenommen werden.

Klasse 1 (Mangel mit hohem Risiko)

→ **Der vorliegende Mangel ist potentiell lebensbedrohend oder könnte schwere Gesundheitsschäden verursachen.**

Dazu zählen beispielsweise:

- falsches Produkt (Deklaration und Inhalt stimmen nicht überein)
- richtiges Produkt, aber falsche Stärke mit schweren medizinischen Folgen
- mikrobielle Kontamination von sterilen injizierbaren oder ophthalmologischen Produkten oder mikrobielle Kontamination von Produkten, die von immunsupprimierten Patientinnen/Patienten oder Tieren eingenommen oder diesen verabreicht werden
- chemische Kontamination mit schweren medizinischen Folgen
- Untermischung anderer Produkte innerhalb einer Verpackung, z. B. zwei verschiedene Blister in einer Umverpackung oder zwei verschiedene Tabletten in einem Blister
- falscher Wirkstoff in Kombinationsarzneimitteln mit schweren medizinischen Folgen

Klasse 2 (Mangel mit moderatem Risiko)

→ **Der vorliegende Mangel kann Krankheiten oder Fehlbehandlungen mit potentiell nicht-schwerwiegenden medizinischen Folgen verursachen, ist jedoch nicht als kritisch einzuordnen.**

Dazu zählen beispielsweise:

- fehlerhafte Kennzeichnung z. B. falscher oder fehlender Text
- falsche oder fehlende Information in Bezug auf Kennzeichnung, Packungsbeilage oder Patienteninformation
- mikrobielle Kontamination von nicht-sterilen Produkten mit nicht-schwerwiegenden medizinischen Folgen
- chemische/physikalische Kontamination (signifikante Verunreinigungen, Kreuz-Kontamination, Fremdkörper)
- Untermischung anderer Produkte. Beispielsweise enthält eine Kiste mit Produkt A eine oder mehrere Packungen mit Produkt B, aber A und B sind sehr ähnlich (z. B. generische Versionen eines Produktes) und die Untermischung stellt kein klinisches Risiko dar.
- Abweichung von den Spezifikationen (z. B. analytische Abweichung/Haltbarkeit/Füllgewicht/-menge) mit dem Risiko einer mangelnden Wirkung oder Toxizität

Bestimmte Fälle von mangelnder Wirkung oder Toxizität könnten als Klasse 1 eingestuft werden.

- unzureichender Verschluss mit schweren medizinischen Folgen (z. B. bei Zytostatika, fehlender Kindersicherung, stark wirksamen Produkten)

Klasse 3 (Mangel mit geringem Risiko)

→ **Es ist unwahrscheinlich, dass der vorliegende Mangel ein signifikantes Risiko für die Gesundheit darstellt.**

Dazu zählen beispielsweise:

- unklare Kennzeichnung, geringfügige Kennzeichnungsfehler
- mangelhaftes Überkleben von Verfalldatum oder anderen Informationen

- fehlerhafter Verschluss, bei dem kein erhöhtes Risiko für die Produktqualität besteht
- falsche Wartezeit für ein Tierarzneimittel mit geringem oder keinem potentiellen Risiko für tierische Lebensmittel (z. B. Milch, Fleisch) – in den Fällen, in denen eine längere Wartezeit angegeben ist als in der Zulassung aufgeführt
- unter- oder überfüllte Behältnisse/Packungen, die kein klinisches Risiko darstellen

Die Klassifizierung einer Risikomeldung ist häufig wesentlich durch die Art des betroffenen Produktes beeinflusst, daher muss die tatsächliche Klassifizierung nicht immer mit den oben aufgeführten Beispielen übereinstimmen.

Klasse 0 (ungerechtfertigte Meldungen)

→ **Die vorliegende Meldung stellte sich nicht als echtes Arzneimittelrisiko heraus.**

Dazu zählen beispielsweise:

- Meldungen in Zusammenhang mit dem Überkleben von Parallelimportware, falls das Überkleben im Einklang mit der Zulassung steht
- Meldungen über Auskristallisieren bei Produkten, bei denen das Auskristallisieren eine bekannte Begleiterscheinung ist und in deren Produktinformation (z. B. Packungsbeilage, Fachinformation etc.) eine Aussage darüber enthalten ist, wie damit umzugehen ist

Die oben genannten Klassen 1-3 werden für Meldungen mit bestätigtem Risiko vergeben. Die Einordnung als ungerechtfertigte Meldung (Klasse 0) wird vergeben, falls sich bei der Untersuchung herausstellt, dass es sich nicht um ein echtes Arzneimittelrisiko handelt. Falls es Zweifel darüber gibt, ob die Meldung berechtigt ist, sollte trotzdem ein sorgsames Vorgehen gewählt werden und es sollte davon ausgegangen werden, dass die Meldung berechtigt ist.