D. Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen

RdErl. d. MS v. 27. 10. 2020 — 402.2-41406/4/1 —

— VORIS 21063 —

— Im Einvernehmen mit dem MI,
dem ML und dem MU —

Nach § 6 Abs. 1 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV) vom 29. 3. 2006 (BAnz S. 2287) hat die zuständige Behörde Verfahren zur Vorgehensweise bei möglichen und tatsächlichen Qualitätsmängeln, dadurch bedingten Arzneimittelrisiken sowie Verbraucherbeschwerden und sonstigen Beanstandungen von Arzneimitteln festzulegen.

1. Zweck der Verwaltungsvorschrift

Der laufenden Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit muss im Interesse der Allgemeinheit durch geeignete Verwaltungsmaßnahmen Rechnung getragen werden.

Durch Arzneimittelzwischenfälle können Gefahren für die Gesundheit der Bevölkerung und die öffentliche Sicherheit entstehen. Bei unvorhergesehenen Vorkommnissen mit Arzneimitteln müssen die notwendigen Maßnahmen eingeleitet und erforderlichenfalls auch landesübergreifend koordiniert werden.

Die Erfassung und Bearbeitung von Arzneimittelrisiken erfolgt gemäß der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 9. 5. 2005 (BAnz S. 2383) in der jeweils geltenden Fassung — im Folgenden: Stufenplan — sowie gemäß den Verfahrensweisungen (VAW) des Qualitätssicherungssystems der Länder für den Bereich der Arzneimittelüberwachung und -untersuchung (abrufbar über die Internetseite der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) <https://www.zlg.de/> und dort über den Pfad „Arzneimittel > Deutschland > Qualitätssystem“):

- Vorgehensweise bei Arzneimittelrisiken, Verbraucherbeschwerden und sonstigen Beanstandungen (VAW 121101XX),
- Risikomeldungen der Klassen I und II (RA I und RA II) (VAW 121111XX) und
- Vorgehensweise bei Mitteilungen über Fälschungen oder bei Verdacht auf Fälschungen von Arzneimitteln (VAW 121110XX),

in der jeweils geltenden Fassung.

Die nachstehenden Regelungen für die Vorgehensweise bei Bekanntwerden von Arzneimittelzwischenfällen gelten für die zuständigen Behörden, denen Überwachungsaufgaben nach dem AMG oder Aufgaben im Rahmen der Gefahrenabwehr in Niedersachsen obliegen.

Den pharmazeutischen Unternehmerinnen und Unternehmern, Arzneimittelgroßhandelsbetrieben, Apotheken, Krankenhäusern, Angehörigen der Heilberufe sowie anderen Personen und Institutionen, die mit Arzneimitteln umgehen, wird dieser RdErl. auf geeignete Weise zur Kenntnis gegeben. Der RdErl. soll diesen zur Orientierung für ein angemessenes Verhalten bei Arzneimittelzwischenfällen dienen. Andere Vorschriften, insbesondere die Mitteilung von Arzneimittelrisiken gemäß den Berufsordnungen der Heilberufe sowie die Mitteilungspflichten nach dem AMG bleiben unberührt.

2. Arzneimittelrisiken

Als Arzneimittelrisiken nach § 4 Abs. 27 AMG i. d. F. vom 12. 12. 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 2 Abs. 1 des Gesetzes vom 25. 6. 2020 (BGBl. I S. 1474), kommen insbesondere in Betracht:

- 2.1 Mängel der Qualität (z. B. Identität, Gehalt, Reinheit, Zusammensetzung, sonstige chemische, physikalische

und biologische Eigenschaften eines Arzneimittels; bei Gegenständen, die als Arzneimittel gelten, auch Mängel technischer Art),

- 2.2 Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllungen,
- 2.3 Verwechslungen und Untermischungen (z. B. Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Bulkware, bedrucktes Verpackungsmaterial),
- 2.4 Mängel der Kennzeichnung und der Fach- und Gebrauchsinformationen,
- 2.5 Arzneimittelfälschungen,
- 2.6 Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die durch Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bedingt sind,
- 2.7 Resistenzbildungen bei Antiinfektiva und unzureichende Wirksamkeit von Impfstoffen,
- 2.8 Missbrauch und Fehlgebrauch,
- 2.9 Gewöhnung und Abhängigkeit,
- 2.10 nicht ausreichende Wartezeit bei Arzneimitteln für Tiere,
- 2.11 potentielle Risiken für die Umwelt aufgrund der Anwendung eines Tierarzneimittels.

Verdachtsfälle von Arzneimittelrisiken nach den Nummern 2.6 bis 2.11 sind nach dem Stufenplan der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 77 AMG zu melden.

Zuständige Behörde für die Unterrichtung der Bundesoberbehörde i. S. der Nummer 4.2 des Stufenplans ist das MS.

3. Informationswege

3.1 Arzneimittelzwischenfälle, deren Folge eine akute gesundheitliche Gefährdung der Allgemeinheit oder bestimmter Personen sein kann — Mängel der Klassen I und II i. S. des Rapid Alert Systems der EU (RAS), vgl. Klassifizierungshinweise in der **Anlage** —, sind bei Bekanntwerden mit dem Stichwort „Arzneimittelzwischenfall“ unverzüglich telefonisch und zusätzlich durch Telefax oder per E-Mail mitzuteilen:

3.1.1 während der Dienstzeit

3.1.1.1 der jeweils zuständigen Behörde:

- Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Braunschweig, Ludwig-Winter-Straße 2, 38120 Braunschweig,
Tel.: 0531 35476-0 (Zentrale)
Telefax: 0531 35476-333
E-Mail: poststelle@gaa-bs.niedersachsen.de,
- Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Hannover, Am Lischholze 74, 30177 Hannover,
Tel.: 0511 9096-0 (Zentrale)
Telefax: 0511 9096-199
E-Mail: poststelle@gaa-h.niedersachsen.de,
- Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg, Auf der Hude 2, 21339 Lüneburg,
Tel.: 04131 15-1400 (Zentrale)
Telefax: 04131 15-1401
E-Mail: poststelle@gaa-lg.niedersachsen.de,
- Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Oldenburg, Theodor-Tantzen-Platz 8, 26122 Oldenburg (Oldenburg),
Tel.: 0441 799-0 (Zentrale)
Telefax: 0441 799-2700
E-Mail: poststelle@gaa-ol.niedersachsen.de

oder

- 3.1.1.2 der Apothekerkammer Niedersachsen, Abteilung Apothekenaufsicht, An der Markuskirche 4, 30163 Hannover,
Tel.: 0511 39099-0
Telefax: 0511 39099-80
E-Mail: apothekenaufsicht@apothekerkammer-nds.de

im Fall von Verdachtsfällen von Arzneimittelrisiken durch Arzneimittel, die in einer Apotheke hergestellt wurden,

oder

- 3.1.1.3 dem Niedersächsischen Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung, Hannah-Arendt-Platz 2, 30159 Hannover (MS — Oberste Landesgesundheitsbehörde)

Tel.: 0511 120-0 (Zentrale)
Telefax: 0511 120-4296
E-Mail: 402-posteingaenge@ms.niedersachsen.de

oder

- 3.1.1.4 dem Niedersächsischen Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Calenberger Straße 2, 30169 Hannover (ML — Oberste Landesveterinärbehörde)

Tel.: 0511 120-0 (Zentrale)
Telefax: 0511 120-2382
E-Mail: tierarzneimittel@ml.niedersachsen.de

im Fall einer Meldung von Arzneimittelzwischenfällen bei Tierarzneimitteln gemäß den Nummern 3.1 und 3.2, soweit sie von den Landkreisen und den kreisfreien Städten, der Region Hannover oder LAVES im Zusammenhang mit ihrer Aufgabenwahrnehmung gemäß § 2 Nr. 12 Buchst. c oder § 6 d Nr. 2 ZustVO-SOG vom 18. 10. 1994 (Nds. GVBl. S. 457) zuletzt geändert durch Artikel 2 Nr. 2 der Verordnung vom 26. 2. 2019 (Nds. GVBl. S. 33), gemeldet werden. Das ML leitet diese Meldungen an die in Nummer 3.1.1.3 oder 3.1.2 benannte Stelle weiter;

- 3.1.2 außerhalb der Dienstzeit

dem Niedersächsischen Ministerium für Inneres und Sport, Lagezentrum, Lavesallee 6, 30169 Hannover,

Tel.: 0511 120-6112
Telefax: 0511 120-6150
E-Mail: kvl@mi.niedersachsen.de

Das Lagezentrum erhält vom MS eine Liste der verantwortlichen Personen der in den Nummern 3.1.1.1 bis 3.1.1.3 angegebenen zuständigen Behörden.

- 3.2 Bei Arzneimittelzwischenfällen, die keine unmittelbare Gefährdung i. S. der Nummer 3.1 darstellen (Mängel der Risikoklasse III i. S. des RAS, siehe Anlage), sind entsprechende Mitteilungen während der Dienstzeit an die zuständige Behörde (siehe Nummer 3.1.1.1) zu richten. Hierzu ist auch die Verpflichtung der Apothekenleiterin oder des Apothekenleiters zu rechnen, die zuständige Behörde (siehe Nummer 3.1.1.1) bei Verdacht oder festgestellten Arzneimittelrisiken gemäß § 21 Abs. 3 der ApBetrO vom 26. 9. 1995 (BGBl. I S. 1195), zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 21. 10. 2020 (BGBl. I S. 2260), in der jeweils geltenden Fassung, unverzüglich zu benachrichtigen.

Entsprechendes gilt auch für Krankenhäuser und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte.

- 3.3 Sofern Arzneimittelzwischenfälle nach Nummer 3.1 oder 3.2 anderen Behörden bekannt werden, unterrichten diese unverzüglich eine der in den Nummern 3.1.1.1 und 3.1.1.3 genannten Behörden, außerhalb der Dienstzeit das Lagezentrum (Nummer 3.1.2).

- 3.4 Die Mitteilungen nach den Nummern 3.1 und 3.2 sollen nach Möglichkeit folgende Mindestangaben enthalten:

- meldende Stelle,
- Zulassungs- oder Registrierungsnummer des Arzneimittels,
- Bezeichnung des Arzneimittels und der arzneilich wirksamen Bestandteile,
- Darreichungsform und Stärke,
- Chargenbezeichnung,
- Verfalldatum,

- Packungsgröße,
- Name und Anschrift der pharmazeutischen Unternehmerin oder des pharmazeutischen Unternehmers und des Herstellers,
- Beschreibung des Mangels, beobachtetes Arzneimittelrisiko,
- Maßnahmen der meldenden Behörde, vorgeschlagene Maßnahmen,
- Absenderin oder Absender und Ansprechpartnerin oder Ansprechpartner, einschließlich telefonische Erreichbarkeit,
- Unterschrift, Datum, Uhrzeit.

4. Maßnahmen

4.1 Die einzuleitenden Maßnahmen werden unter Beachtung der Nummer 7 von der zuständigen Überwachungsbehörde (siehe Nummer 3.1.1.1), im Fall der Nummer 3.1 im Benehmen mit dem MS veranlasst.

Die Maßnahmen können entsprechend den jeweiligen Erfordernissen insbesondere eine abgestufte gezielte Information des anzusprechenden Personenkreises (z. B. Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker, Krankenhäuser, pharmazeutischer Großhandel) oder eine allgemeine Warnung an die Bevölkerung über Presse, Rundfunk und Fernsehen umfassen. Gegebenenfalls kann der Rückruf oder die Sicherstellung bestimmter Arzneimittel oder einzelner Chargen erforderlich werden.

Im Bedarfsfall kann auch die Vollzugshilfe der Polizei sowie der Leitstellen für den Rettungsdienst und den Brandschutz in Anspruch genommen werden.

4.2 Für die länderübergreifende Koordinierung von Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen ist das für die pharmazeutische Unternehmerin oder den pharmazeutischen Unternehmer zuständige Land federführend.

Sind mehrere Länder federführend betroffen, kann, nach Abstimmung zwischen den betroffenen zuständigen Behörden, der zuständigen Bundesoberbehörde und dem Bundesministerium für Gesundheit, die Bundesoberbehörde die Koordinierung übernehmen. Über die beabsichtigten oder bereits veranlassten Maßnahmen werden die übrigen Obersten Landesgesundheitsbehörden, bei Tierarzneimitteln auch die Obersten Landesveterinärbehörden und die zuständige Bundesoberbehörde unverzüglich informiert. Im Interesse eines einheitlichen Vollzugs orientieren sich die anderen Länder an diesen Maßnahmen.

4.3 Die Benachrichtigung des Bundesministeriums für Gesundheit, bei Tierarzneimitteln des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, des Bundesministeriums der Verteidigung und der zuständigen Bundesoberbehörde erfolgt grundsätzlich durch das MS. Soweit in unaufschiebbaren Fällen diese Benachrichtigung unmittelbar erfolgen muss, ist das MS hiervon zu unterrichten.

4.4 Besteht bei Arzneimittelzwischenfällen nach Nummer 3.1 der Verdacht, dass der Zulassungsstatus betroffen ist oder liegt eine staatliche Chargenfreigabe vor, ist zur weiteren Veranlassung unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde durch das MS zu unterrichten. Gegebenenfalls erforderliche Maßnahmen nach § 69 AMG bleiben hiervon unberührt.

4.5 Die zuständige Behörde hat bei der pharmazeutischen Unternehmerin oder dem pharmazeutischen Unternehmer darauf hinzuwirken, dass eigenverantwortlich veranlasste und durchgeführte Maßnahmen, insbesondere Rückrufe, rechtzeitig mit ihr abzustimmen sind. Sie hat sich den Vollzug von Maßnahmen unverzüglich mitteilen zu lassen und diesen ggf. bei der pharmazeutischen Unternehmerin oder dem pharmazeutischen Unternehmer zu überprüfen.

4.6 Werden Arzneimittelverwechslungen oder sonstige Arzneimittelzwischenfälle bekannt, die lokal klar abgrenzbar sind und keine gesundheitlichen Gefahren für die Allgemeinheit oder bestimmte Personengruppen darstellen (z. B. falsche Abgabe eines Arzneimittels an die Verbraucherin oder den Verbraucher durch eine Apotheke oder im Einzelhandel bei freiverkäuflichen Arzneimitteln), so werden die erforderlichen Maßnahmen, soweit die zuständige Behörde,

- die Apothekerkammer Niedersachsen im Fall der Betroffenheit von Apotheken,
- die Landkreise, kreisfreien Städte und die Region Hannover im Fall des Einzelhandels mit freiverkäuflichen Arzneimitteln,

nicht oder nicht rechtzeitig tätig werden kann, durch die Polizei getroffen (§ 1 Abs. 2 NPOG vom 19. 1. 2005 [Nds. GVBl. S. 9], zuletzt geändert durch Gesetz vom 17. 12. 2019 [Nds. GVBl. S. 428]).

Zur fachlichen Beratung ist das jeweils zuständige Gesundheitsamt, bei Tierarzneimitteln das LAVES hinzuzuziehen.

5. Rapid Alert System (RAS)

5.1 Auf Qualitätsmängel der Klassen I und II, über die die zuständige Bundesoberbehörde die Obersten Landesgesundheitsbehörden oder bei Tierarzneimitteln die Obersten Landesveterinärbehörden im Rahmen des RAS informiert, finden die vorstehenden Regelungen entsprechende Anwendung.

5.2 Über Maßnahmen nach Nummer 7.2 des Stufenplans informieren die zuständigen Überwachungsbehörden (siehe Nummer 3.1.1.1) unter Beifügen des ausgefüllten Rapid Alert Notification (RAN)-Formulars 121110 F02 XX (<https://zlg.de/>) und dort über den Pfad „Arzneimittel > Deutschland > Qualitätssystem“) das MS.

Das MS unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde und die Obersten Landesgesundheitsbehörden oder die Obersten Landesveterinärbehörden unter Verwendung der folgenden RAS-Verteiler der Bundesoberbehörden:

- bei Humanarzneimitteln unter: <http://www.bfarm.de> und dort über den Pfad „Arzneimittel > Pharmakovigilanz > Risiken melden > Fälschungen, Qualitätsmängel, Chargenrückrufe (Rapid Alert) > E-Mail Verteilerliste“,
- bei Tierarzneimitteln unter: <http://www.bvl.bund.de/> und dort über den Pfad „Arbeitsbereiche > Tierarzneimittel > Aufgaben im Bereich Tierarzneimittel > Überwachung und Betreuung > Pharmakovigilanz > Risikokommunikation > E-Mailverteilerliste“.

6. Vorgehensweise bei Arzneimittelfälschungen

Bei Arzneimittelfälschungen finden die vorstehenden Regelungen entsprechende Anwendung. Dabei ist die Verfahrensanweisung des Qualitätssicherungssystems der Länder für den Bereich der Arzneimittelüberwachung und -untersuchung „Vorgehensweise bei Mitteilungen über Fälschungen oder bei Verdacht auf Fälschungen von Arzneimitteln“ (VAW 121110XX) in der jeweils geltenden Fassung zu beachten und das RAN-Formular 121110 F02 xx zu verwenden (siehe <https://www.zlg.de/>) und dort über den Pfad „Arzneimittel > Deutschland > Qualitätssystem“).

Zusätzlich werden die Meldungen in der „Fälschungs- und Qualitätsmängeldatenbank“ beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingetragen und bearbeitet. Verfahren zu Tierarzneimitteln sind davon ausgenommen.

7. Zentral zugelassene Arzneimittel

7.1 Auf Arzneimittelzwischenfälle i. S. der Nummern 3.1 und 3.2, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln stehen, die von der EU-Kommission zentral zugelassen wurden, findet Nummer 3 (Informationswege) Anwendung mit der Maßgabe einer unverzüglichen Unterrichtung der zuständigen Bundesoberbehörde. Diese unterrichtet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA).

7.2 Die Koordination von Maßnahmen erfolgt durch die EMA. Deren Vorschläge für Maßnahmen werden über die zuständige Bundesoberbehörde den Obersten Landesgesundheitsbehörden zugeleitet. Die zuständigen Behörden treffen die erforderlichen Veranlassungen und berichten über deren Vollzug.

7.3 Ist eine Maßnahme zum Schutz der Gesundheit dringend erforderlich, kann das Inverkehrbringen von der Überwachungsbehörde im Einvernehmen mit dem MS und im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde untersagt

werden. Nummer 4.2 findet entsprechende Anwendung. Die zuständige Bundesoberbehörde unterrichtet die EMA über die Maßnahme.

8. Schlussbestimmung

Dieser RdErl. tritt am 1. 1. 2021 in Kraft und mit Ablauf des 31. 12. 2026 außer Kraft.

An
die Staatlichen Gewerbeaufsichtsamter Braunschweig, Hannover, Lüneburg und Oldenburg
die Apothekerkammer Niedersachsen
die Landkreise, kreisfreien Städte und Region Hannover
die Polizeibehörden und -dienststellen
das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Nachrichtlich:

An die
Ärztammer Niedersachsen
Tierärztekammer Niedersachsen
Zahnärztekammer Niedersachsen

– Nds. MBl. Nr. 53/2020 S. 1361

Anlage

Einteilung in Risikoklassen nach RAS

Klasse I Der vorliegende Mangel ist potenziell lebensbedrohend oder könnte schwere Gesundheitsschäden verursachen.

Dazu zählen beispielsweise:

- falsches Produkt (Deklaration und Inhalt stimmen nicht überein),
- richtiges Produkt, aber falsche Wirkstoffstärke mit schweren medizinischen Folgen,
- mikrobielle Kontamination von sterilen injizierbaren oder ophthalmologischen Produkten,
- chemische Kontamination mit schweren medizinischen Folgen,
- Untermischung anderer Produkte in erheblichem Ausmaß (> 1 Blister/Verpackung betroffen),
- falscher Wirkstoff in Kombinationsarzneimitteln mit schweren medizinischen Folgen.

Klasse II Der vorliegende Mangel kann Krankheiten oder Fehlbehandlungen verursachen und fällt nicht in Klasse I.

Dazu zählen beispielsweise:

- fehlerhafte Kennzeichnung, z. B. falscher oder fehlender Text,
- falsche oder fehlende Produktinformation,
- mikrobielle Kontamination von nicht injizierbaren, nicht ophthalmologischen sterilen Produkten mit medizinischen Folgen,
- chemische/physikalische Kontamination (signifikante Verunreinigungen, Kreuz-Kontamination, Fremdkörper),
- Untermischung anderer Produkte innerhalb einer Verpackung,
- Abweichung von den Spezifikationen (z. B. analytische Abweichung/Haltbarkeit/Füllgewicht/-menge),
- unzureichender Verschluss mit schweren medizinischen Folgen (z. B. bei Zytostatika, fehlender Kindersicherung, stark wirksamen Produkten).

Klasse III Der vorliegende Mangel stellt kein signifikantes Risiko für die Gesundheit dar. Der Rückruf erfolgte aus anderen Gründen als denen der Klassen I und II. Dazu zählen beispielsweise:

- fehlerhafte Verpackung, z. B.
- falsche oder fehlerhafte Chargenbezeichnung oder
- falsches oder fehlendes Verfalldatum,
- fehlerhafter Verschluss,
- Kontamination, z. B. mikrobielle Verunreinigung, Verschmutzung oder Abrieb, einzelne fremde Bestandteile.