

## **Richtlinie über Informationswege und Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG)**

Bekanntmachung des Ministeriums für Justiz und Gesundheit - vom 30. Oktober 2023 – II 523 –

### **1. Allgemeines**

Dieser Richtlinie liegen insbesondere das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 12. Dezember 2005, die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken nach § 63 AMG vom 9. Februar 2005 (Verwaltungsvorschrift, in der das Verfahren nach dem sogenannten Stufenplan geregelt ist) sowie die Landesverordnung zur Regelung von Zuständigkeiten nach gesundheits- und tiergesundheitsrechtlichen Vorschriften vom 11. Dezember 2001 in der jeweils geltenden Fassung zugrunde.

Die Arzneimittelsicherheit muss im Interesse der Allgemeinheit durch geeignete Verwaltungsmaßnahmen laufend gewährleistet werden. Arzneimittelzwischenfälle sind unvorhergesehene Vorkommnisse mit Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind. Sie können Gefahren für die Gesundheit der Bevölkerung und die öffentliche Sicherheit und Ordnung auslösen, so dass im Rahmen eines Frühwarnsystems die notwendigen Maßnahmen eingeleitet und erforderlichenfalls auch landesübergreifend koordiniert werden müssen. Aufgrund des § 68 AMG sind die zuständigen Behörden verpflichtet, sich gegenseitig über auftretende Qualitätsprobleme bei Humanarzneimitteln zu unterrichten. Dies gilt sowohl für alle Behörden der EU-Mitgliedsstaaten als auch des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) und erfolgt über das als behördeninternes Meldesystem etablierte Rapid-Alert-System (RAS).

Die nachstehenden Regelungen gelten für das Verhalten bei Bekanntwerden von Arzneimittelzwischenfällen und wenden sich an Behörden, denen Überwachungsaufgaben nach dem Arzneimittelgesetz obliegen. Den pharmazeutischen Unternehmen (bzw. dem jeweils vom Unternehmer benannten Stufenplanbeauftragten gemäß § 63a AMG), Arzneimittelgroßhandelsbetrieben, Krankenhäusern, Angehörigen der Heilberufe sowie anderen Personen und Institutionen, die mit Arzneimitteln umgehen, wird diese Richtlinie zur Kenntnis gegeben.

Diese Richtlinie soll der Orientierung für ein angemessenes Verhalten bei Arzneimittelzwischenfällen dienen. Andere Vorschriften, insbesondere die Mitteilung von Arzneimittelrisiken nach den Berufsordnungen der Heilberufekammern sowie die Mitteilungspflichten gemäß dem Arzneimittelgesetz, der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) bleiben unberührt.

Darüber hinaus sind die bundesweit geltenden Verfahrensanweisungen des Qualitätssicherungssystems der Länder (im Folgenden QS-System) in der Arzneimittelüberwachung, das von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) koordiniert und verwaltet wird, zu beachten. Die für die Meldung und Klassifizierung von Verdachtsfällen über Arzneimittelrisiken anzuwendenden Verfahrensanweisungen und mitgeltenden Formulare werden von der ZLG in der jeweils geltenden Fassung auf deren Website veröffentlicht (s. QS-Handbuch - Maßnahmen bei Fehlern und Mängeln von Arzneimitteln, Kapitel 12 [<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>]).

## **2. Arzneimittelzwischenfall**

Ein Arzneimittelzwischenfall ist bei einer Beschwerde, einem Verdacht auf Vorliegen insbesondere der nachfolgend genannten Arzneimittelrisiken oder einer sonstigen Beanstandung gegeben:

- Nebenwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
- Resistenzbildung,
- Gegenanzeigen,
- Missbrauch,
- Fehlgebrauch,
- Gewöhnung,
- Abhängigkeit,
- Mängel der Qualität (einschließlich Mängel technischer Art),
- Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllungen,
- Mängel der Kennzeichnung sowie der Fach- und Gebrauchsinformation und
- Arzneimittelfälschungen

Bei der Erfassung und Weiterleitung von Meldungen über Arzneimittelzwischenfälle ist insbesondere die allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 AMG in der jeweils geltenden Fassung zu beachten. Zuständige oberste Bundesbehörde im Sinne des Stufenplanverfahrens ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. das Paul-Ehrlich-Institut- (PEI) in seinem jeweiligen Zuständigkeitsbereich.

Auf Landesebene ist als oberste Gesundheitsbehörde das Ministerium für Justiz und Gesundheit (MJG, nachfolgend Ministerium) zuständig, während der Vollzug durch das Landesamt für soziale Dienste (LAsD, nachfolgend Landesamt) als zuständige Überwachungsbehörde erfolgt.

Hiervon unberührt bleiben Aufgaben im Bereich des Tierarzneimittelwesens, die in die Zuständigkeit des Ministeriums für Landwirtschaft, ländliche Räume, Europa und Verbraucherschutz des Landes Schleswig-Holstein (MLLEV) fallen. Gleiches

gilt für Vollzugsaufgaben, die vom Landeslabor Schleswig-Holstein (LSH) als zuständige Überwachungsbehörde im Bereich des Tierarzneimittelverkehrs in tierärztlichen Hausapotheken, bei Tierhaltern, Tierheilpraktikern, dem Einzelhandel außerhalb von Apotheken und bei Herstellern von Fütterungsarzneimitteln wahrgenommen werden.

### 3. Klassifizierung und Informationswege

Arzneimittelzwischenfälle, deren Folge eine akute gesundheitliche Gefährdung der Allgemeinheit oder bestimmter Personen sein kann, werden im Sinne des RAS als Mängel der Klasse I oder II bewertet. Hierzu zählen auch Verdachtsfälle über Arzneimittelfälschungen. Risikofälle der Klasse III weisen demgegenüber ein geringes Risiko für den Patienten- bzw. Verbraucherschutz auf.

Nach Eingang einer über das EU-Frühwarnsystem weitergeleiteten Rapid-Alert-Meldung (Rapid-Alert-Notification – RAN, nachfolgend Risikomeldung) erfolgt unverzüglich eine Einstufung des dem Arzneimittelrisiko zugrundeliegenden Mangels.

Risikoklasse I: Ein Mangel der Risikoklasse I ist potentiell lebensbedrohend oder kann schwere Gesundheitsschäden verursachen. Dieses Risiko besteht beispielsweise bei einer mikrobiellen Verunreinigung eines sterilen injizierbaren Arzneimittels, einer chemischen Kontamination mit schweren medizinischen Folgen oder einer Untermischung mit einem anderen Arzneimittel.

Risikoklasse II: Der vorliegende Mangel kann Krankheiten oder Fehlbehandlungen verursachen und fällt nicht unter die Risikoklasse I. Dazu zählen beispielsweise eine fehlerhafte Kennzeichnung, eine mikrobielle Kontamination eines nicht-injizierbaren sterilen Arzneimittels, eine Abweichung von der Spezifikation (u. a. in Bezug auf das Füllgewicht oder die Haltbarkeit) oder eine fehlende Kindersicherung bei einem stark wirksamen Arzneimittel.

Die Zwischenfälle der Risikoklasse I und II sind bei Bekanntwerden entsprechend der Verfahrensanweisung 12111102 Rapid-Alert-Meldungen der Klassen I und II (RA I, RA II; Rückrufe) in der geltenden Fassung mit dem Stichwort Arzneimittelzwischenfall unverzüglich telefonisch, per Telefax oder E-Mail dem Landesamt (Arzneimittelueberwachung@lasd.landsh.de, s. Kapitel 8 Kontakte und Adressen) mitzuteilen. Bei Arzneimitteln, die in der EU zentral zugelassen sind, ist wie in Kapitel 6 Zentral zugelassene Arzneimittel dargestellt zu verfahren.

Bei Nichterreichbarkeit des Landesamtes (außerhalb der üblichen Dienstzeiten) ist in dringenden Fällen mit dem Lagezentrum beim Landespolizeiamt (LOB.GLFZ@polizei.landsh.de) Kontakt aufzunehmen. Das Lagezentrum schaltet anhand einer von der zuständigen Behörde vorgelegten Erreichbarkeitsliste die benannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Landesamtes und ggf. des Ministeriums zur weiteren Klärung und Veranlassung ein.

Telefonische Mitteilungen sollen von der meldenden Person bzw. Stelle unverzüglich schriftlich nachgereicht werden.

Pharmakovigilanz-Meldungen (beispielsweise unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit einem Arzneimittel stehen) sind unverzüglich an die zuständige Bundesoberbehörde weiterzuleiten.

Risikoklasse III: Arzneimittelzwischenfälle, die keine unmittelbare Gefährdung für Patienten oder die Allgemeinheit darstellen, werden in der Regel der Risikoklasse III zugeordnet. Hierbei handelt es sich beispielsweise um einen mehr oder weniger deutlich sichtbaren Mangel der Qualität (u. a. eine Kontamination durch einen fremden Bestandteil oder eine Verschmutzung), des Behältnisses (u. a. ein fehlerhafter Verschluss), der äußeren Umhüllung oder der Kennzeichnung (u. a. eine fehlerhafte oder falsche Chargenbezeichnung).

Risikomeldungen der Klasse III sind während der Dienstzeiten an das Landesamt zu richten. Hierunter fällt auch die Verpflichtung der Apothekenleiterin bzw. des Apothekenleiters, die zuständige Aufsichtsbehörde bei Beanstandungen der Qualität von Arzneimitteln unverzüglich zu benachrichtigen. Entsprechendes gilt auch für Krankenhäuser und niedergelassene Ärztinnen bzw. Ärzte, Zahnärztinnen bzw. Zahnärzte sowie alle anderen Angehörigen der Heilberufe.

Die Mitteilungen über Arzneimittelzwischenfälle sollen nach Möglichkeit folgende Mindestangaben umfassen:

- Bezeichnung des Arzneimittels,
- Darreichungsform und Stärke,
- Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers und soweit bekannt des Herstellers,
- Packungsgröße,
- Chargenbezeichnung,
- Verfallsdatum,
- Zulassungs- bzw. Registrierungsnummer,
- beobachtetes Arzneimittelrisiko,
- Maßnahmen, die ergriffen wurden oder beabsichtigt sind,
- meldende Stelle, Kontaktperson und Angaben zur Erreichbarkeit.

Pharmazeutische Unternehmer verwenden für die Mitteilung der vorgenannten Angaben den auf der ZLG-Website veröffentlichten Datenerhebungsbogen (s. Formular 121101\_F02 in der geltenden Fassung, <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>).

Sofern Arzneimittel, für die das PEI zuständig ist, betroffen sind, steht ein zwischen der zuständigen Bundesoberbehörde und den Landesbehörden abgestimmter Meldebogen auf der Website des PEI zur Verfügung. Im Falle von Blut und Blutprodukten gelten die Regelungen des Hämovigilanz-Systems (<https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/haemovigilanz/haemovigilanz-node.html>). Der Verfahrensablauf ist in der VAW-Nr. 12110506 Beanstandungen [...] bei Blut und Blutprodukten festgelegt (s. Website der ZLG: QS-Handbuch, Kapitel 12; <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>).

#### 4. Maßnahmen

Das Landesamt veranlasst bei Risikomeldungen der Klasse I und II die einzuleitenden Maßnahmen im Einvernehmen mit dem Ministerium bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde. Sofern von dem Arzneimittelzwischenfall andere Landesüberwachungsbehörden betroffen sind, stimmt das LAsD mit diesen und der zuständigen Bundesoberbehörde die erforderlichen Maßnahmen ab (beispielsweise im Falle eines Mitvertriebs oder Chargenrückrufs). Das für den pharmazeutischen Unternehmer zuständige Land ist dabei federführend.

Bei potenziell lebensbedrohlichen Mängeln oder Feststellungen der Bedenklichkeit eines Arzneimittels sollte die zuständige Bundesoberbehörde frühzeitig über weitere Maßnahmen informiert werden.

Die zu veranlassenden Maßnahmen können insbesondere umfassen:

- eine abgestufte, gezielte Information des betroffenen Personenkreises (u. a. Ärztinnen bzw. Ärzte, Zahnärztinnen bzw. Zahnärzte, Krankenhäuser, Arzneimittelgroßhändler und Apothekerinnen bzw. Apotheker),
- den Rückruf oder die Sicherstellung bestimmter Arzneimittel bzw. einzelner Chargen oder
- eine allgemeine Warnung der Bevölkerung über Presse, Rundfunk, Fernsehen und Internet.

Im Bedarfsfall kann die Hilfe der Polizei in Anspruch genommen werden. Warnungen über Presse, Rundfunk, Fernsehen und Internet sind mit der Pressestelle des Ministeriums abzustimmen und von dieser zu veröffentlichen.

Das Landesamt hat bei pharmazeutischen Unternehmern mit Sitz im eigenen Zuständigkeitsbereich darauf hinzuwirken, dass eigenverantwortlich veranlasste und durchgeführte Maßnahmen, insbesondere Rückrufe, rechtzeitig mit ihm abgestimmt werden. Es hat sich die Durchführung von Maßnahmen unverzüglich mitteilen zu lassen und diese gegebenenfalls beim pharmazeutischen Unternehmer zu überprüfen.

Für die länderübergreifende Koordinierung von Maßnahmen bei weitreichenden Arzneimittelzwischenfällen ist das für den pharmazeutischen Unternehmer zuständige Land federführend. Sind mehrere Länder federführend betroffen, können die erforderlichen Maßnahmen, ggf. nach konkreter Beauftragung durch die zuständigen obersten Landesgesundheitsbehörden bzw. in Abstimmung mit diesen, durch die ZLG koordiniert werden. Die geltenden Regelungen sind in den einschlägigen, auf der ZLG-Website veröffentlichten, Verfahrensanweisungen festgelegt und dort zu entnehmen (s. Kapitel 12 des QS-Handbuchs, <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>).

Über die beabsichtigten oder bereits veranlassten Maßnahmen werden die übrigen obersten Landesgesundheitsbehörden und die zuständige Bundesoberbehörde unverzüglich via E-Mail informiert. Dabei ist der von den Bundesoberbehörden etablierte und verwaltete RAS-E-Mail-Verteiler (s. Kapitel 8 Kontakte und Adressen) zu verwenden. Im Interesse eines einheitlichen Vollzuges im Sinne des

bundesweit geltenden Qualitätssystemen (<https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem>) orientieren sich alle Länder an diesen Maßnahmen.

Die Benachrichtigung des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesministeriums der Verteidigung und der zuständigen Bundesoberbehörde erfolgt grundsätzlich im Benehmen mit dem Ministerium. Soweit in unaufschiebbaren Fällen diese Benachrichtigung unmittelbar erfolgen muss, ist das Ministerium hiervon zu unterrichten.

Besteht bei Arzneimittelzwischenfällen der Verdacht, dass der Zulassungsstatus betroffen ist, oder liegt für das betroffene Arzneimittel eine vom PEI erteilte staatliche Chargenfreigabe vor, ist zur weiteren Veranlassung unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde zu unterrichten. Gegebenenfalls erforderliche Maßnahmen nach § 69 AMG bleiben davon unberührt.

Untersuchungen und Begutachtungen, die im Zusammenhang mit im Land Schleswig-Holstein festgestellten Arzneimittelzwischenfällen erforderlich werden, sind durch das Institut für pharmazeutische und angewandte Analytik (InphA) oder in Absprache mit dieser Einrichtung durchzuführen (s. Kapitel 8 Kontakte und Adressen).

Bei Arzneimitteln, die innerhalb der EU zentral zugelassen sind, gelten bei Bekanntwerden eines Arzneimittelzwischenfalls die in Kapitel 6 aufgeführten Hinweise zum Verfahrensablauf und zur Koordinierung zwischen den beteiligten Behörden. Gleiches gilt im Falle von (möglichen) Qualitätsmängeln der Risikoklasse I oder II, die sich aus Inspektionen im zentralen Verfahren ergeben.

## **5. Rapid-Alert-System der EU (RAS)**

Auf Qualitätsmängel, von denen die obersten Landesgesundheitsbehörden durch die zuständige Bundesoberbehörde im Rahmen des RAS (i. d. R. durch eine über dieses Frühwarnsystem weitergeleitete Risikomeldung) Kenntnis erhalten, finden die vor- und nachstehenden Regelungen entsprechend Anwendung.

## **6. Zentral zugelassene Arzneimittel**

Die Koordination von Maßnahmen erfolgt durch die für zentral zugelassene Arzneimittel zuständige Europäische Agentur für Arzneimittel (European Medicines Agency, nachfolgend Arzneimittelagentur/EMA). Deren Vorschläge für Maßnahmen werden über die zuständige Bundesoberbehörde den obersten Landesgesundheitsbehörden und den Landesüberwachungsbehörden (i. d. R. über den RAS-E-Mail-Verteiler) zugeleitet.

Auf Arzneimittelzwischenfälle der Risikoklasse I, II und III, die im Zusammenhang mit in der EU zentral zugelassenen Arzneimitteln stehen, finden in Abhängigkeit von dem Sitz des Zulassungsinhabers die weiteren Maßnahmen in Abstimmung mit der zuständigen Bundesoberbehörde und der Arzneimittelagentur statt. Diese sind unverzüglich zu unterrichten.

Koordination der Maßnahmen: Die Bundesoberbehörde unterrichtet die Arzneimittelagentur. Die Bundesoberbehörde fungiert in diesem Fall als primärer Ansprechpartner (Single Point of Contact, SPOC) für die Länder und die EMA.

Das Landesamt trifft die erforderlichen Maßnahmen und berichtet dem Ministerium und der EMA – unter Einbeziehung der zuständigen Bundesoberbehörde – über deren Vollzug.

Die Kommunikationswege zwischen den beteiligten Behörden bei Risikomeldungen der Klassen I und II sind im Einzelnen in der bundesweit gültigen VAW-Nr. 1211102 Rapid-Alert-Meldungen der Klassen I und II (RA I, RA II); Rückrufe festgelegt und in dem mitgeltenden Formular 121111\_F01\_02 Schaubild und Hinweise zu Kommunikationsschnittstellen [...] dargestellt (s. Kapitel 12 des QS-Handbuchs, <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>).

## **7. Arzneimittelfälschungen**

Bei einem Arzneimittelzwischenfall, der sich aus einem Verdacht über das Vorliegen einer Arzneimittelfälschung ergibt, sind die in der Richtlinie getroffenen allgemeinen Regelungen ebenfalls anzuwenden. Ergänzt werden diese durch die zwischen den Ländern abgestimmte Verfahrensweisung VAW-Nr. 12111002 Vorgehensweise bei Mitteilungen über Fälschungen oder bei Verdacht auf Fälschung von Arzneimitteln und das mitgeltende Formular-Nr. 121110\_F01\_02 Schaubild und Hinweise zu Kommunikationsschnittstellen beteiligter Behörden und Stellen bei Arzneimittelfälschungen. Diese sind auf der ZLG-Website öffentlich zugänglich (s. Kapitel 12 des QS-Handbuchs, <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem/>).

## **8. Kontakte und Adressen**

Die nachfolgend genannten Behörden sind bei Arzneimittelzwischenfällen entsprechend den festgelegten Informationswegen zu benachrichtigen. Die jeweils aktuellen Adressen und telefonischen Kontaktdaten sind auf der Homepage der jeweiligen Behörde abrufbar.

- Landesamt für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein (LAsD)  
Dezernat 31 - Arzneimittelüberwachung  
Telefon: +49 (0)4321 913-958 oder +49 (0)4321 913-922  
Telefax: +49 (0)4321 13338  
E-Mail: [arzneimittelueberwachung@lasd.landsh.de](mailto:arzneimittelueberwachung@lasd.landsh.de)  
[https://www.schleswig-holstein.de/DE/Landesregierung/LASD/lasd\\_node.html](https://www.schleswig-holstein.de/DE/Landesregierung/LASD/lasd_node.html)  
RAS-Verteiler SH: [arzneimittelrisiken@jumi.landsh.de](mailto:arzneimittelrisiken@jumi.landsh.de)
- Ministerium für Justiz und Gesundheit (MJG)  
Abteilung 5 Gesundheitsvorsorge  
Telefon: +49 431 988-4305  
Telefax: +49 (0)431 988-3870 oder +49 431 988-618-4305  
E-Mail: [Poststelle@jumi.landsh.de](mailto:Poststelle@jumi.landsh.de)  
DE-Mail: [Poststelle@jumi.landsh.de-mail.de](mailto:Poststelle@jumi.landsh.de-mail.de)

[https://www.schleswig-holstein.de/DE/landesregierung/ministerien-behoerden/II/ii\\_node.html](https://www.schleswig-holstein.de/DE/landesregierung/ministerien-behoerden/II/ii_node.html)

RAS-Verteiler SH: [arzneimittelrisiken@jumi.landsh.de](mailto:arzneimittelrisiken@jumi.landsh.de)

- Gemeinsames Lage- und Führungszentrum (GLFZ) des Innenministeriums  
Telefon: +49 (0)431/160-61111 oder -61112  
Telefax: +49 (0)431/160-61129 oder -61199  
E-Mail: [LOB.GLFZ@polizei.landsh.de](mailto:LOB.GLFZ@polizei.landsh.de)  
[https://www.schleswig-holstein.de/DE/Landesregierung/POLIZEI/DasSindWir/LPA/Einsatzplanung/einsatzplanung\\_index.html](https://www.schleswig-holstein.de/DE/Landesregierung/POLIZEI/DasSindWir/LPA/Einsatzplanung/einsatzplanung_index.html)
- E-Mail-Verteilerliste der nationalen zuständigen Behörden im RAS  
<http://www2.bfarm.de/phvig/rapalert/index.php>
- Institut für pharmazeutische und angewandte Analytik GmbH (Inpha)  
Telefon: +49 (0)421/4361-0  
Telefax: +49 (0)421/4361-189  
E-Mail: [mail@inpha.de](mailto:mail@inpha.de)  
<https://www.inpha.de>  
Probenversand: Emil-Sommer-Straße 7, 28329 Bremen

## 9. Inkrafttreten und Außerkrafttreten

Diese Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung in Kraft. Sie ist befristet bis zum 31. Dezember 2027. Gleichzeitig tritt die Richtlinie über Informationswege und Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen vom 07.07.2020 (Amtsblatt Schl.-H. S. 1098) außer Kraft.



Dr. Jörg Föh