

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Risiken bei Arzneimitteln – Maßnahmen in der Apo- theke

Stand der Revision: 28.11.2023

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Risiken bei Arzneimitteln – Maßnahmen in der Apotheke“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personen- und Berufsbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Meldungen an die Überwachungsbehörde und an die AMK.....	3
1.1	Meldungen pharmazeutischer Qualitätsmängel.....	3
1.2	Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	5
2	Informationsquellen für Arzneimittelrisiken	6
3	Verfahren bei Chargenrückrufen/-überprüfungen	6
4	Dokumentation.....	7
5	Nachhaltigkeit und Klimaschutz	7
6	Literatur.....	7
7	Arbeitshilfen	8

1 **Meldungen an die Überwachungsbehörde und an die AMK**

Der Begriff „Arzneimittelsrisiken“ ist im Sinne des Arzneimittelgesetzes sowie des Stufenplans gemäß § 63 Arzneimittelgesetz (AMG) zu verstehen und umfasst alle Aspekte, die die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Arzneimitteltherapie beeinträchtigen können. Er umfasst sowohl pharmazeutische herstellerbedingte Qualitätsmängel als auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, syn. Nebenwirkungen), u.a. Medikationsfehler sowie Missbrauch und Fehlgebrauch.

Nach Stufenplan gemäß § 63 AMG (Bundesanzeiger Nr. 31 vom 15.02.2005) [1] versteht man unter Arzneimittelrisiken insbesondere:

- Nebenwirkungen (bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und auch außerhalb)
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
- Resistenzbildung bei Antiinfektiva, unzureichende Wirkung bei Impfstoffen
- Missbrauch, Fehlgebrauch
- Gewöhnung, Abhängigkeit
- Mängel der Qualität, auch technischer Art
- Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllung
- Mängel der Kennzeichnung und der Fach- und Gebrauchsinformationen
- Arzneimittelfälschungen

1.1 **Meldungen pharmazeutischer Qualitätsmängel**

Qualitätsmängel bei Arzneimitteln können im Rahmen der Fertigarzneimittelprüfung und bei der Wareneingangsprüfung gefunden werden. Sie können aber auch vom Patienten oder ggf. vom Arzt reklamiert werden. Ist in diesen Fällen die Annahme gerechtfertigt, dass Qualitätsmängel vorliegen, die vom Hersteller verursacht sind, hat der Apotheker die zuständige Behörde¹ unverzüglich zu benachrichtigen (§ 21 Abs. 3 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) [2]). Gleichzeitig sollte – entsprechend den Vorgaben der Berufsordnung – die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) informiert werden.

Beruhet die Beanstandung lediglich auf Vermutungen und kann die Herkunft des Qualitätsmangels nicht eindeutig festgestellt werden, sind weitergehende Überprüfungen erforderlich. In Absprache mit der zuständigen Behörde¹ und der AMK ist über den Verbleib des Prüfmusters und über die ggf. erforderliche Einsendung zu entscheiden. Bis zur Entscheidung ist das beanstandete Arzneimittel entsprechend zu kennzeichnen und getrennt zu lagern (Quarantäne).

Ist bei verifizierungspflichtigen Arzneimitteln (securPharm e.V.) die Verifizierung negativ, ist das betroffene Fertigarzneimittel bis zur Entscheidung über das weitere Vorgehen zu kennzeichnen und getrennt zu lagern [3]. Jedes negative Verifizierungsergebnis eines individuellen Erkennungsmerkmals löst im securPharm-System automatisch ein Verfahren zur Klärung die-

¹ Die Arzneimittelüberwachungsbehörden der Länder sind zu finden auf der Seite des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittel/amg-zustaendige-stellen.htm>

ses Konfliktes aus. Die securPharm-interne Aufklärung des Sachverhalts dauert maximal sieben Tage. Sollte der Fälschungsverdacht nicht innerhalb dieser Frist ausgeräumt sein, ist die Apotheke zur Meldung verpflichtet.

Sollten zusätzlich weitere Indizien des betroffenen Fertigarzneimittels darauf hindeuten, dass es sich um einen Fälschungsverdachtsfall handelt, z. B. ein beschädigter/defekter Erstöffnungsschutz, besteht die unmittelbare Verpflichtung der Apotheke zur Meldung an ihre zuständige Behörde (§ 21 Nr. 3 ApBetrO) bzw. an die AMK [4].

Weitere Mängel bei der Verifizierung, beispielsweise Doppelerfassung, weil der Data Matrix Code zu dicht neben der PZN angebracht ist, sind gegebenenfalls als Qualitätsmangel zu melden.

Wichtige Hinweise zu Mustereinsendungen an die AMK:

Diese finden Sie auf der Website der AMK im Mitgliederbereich (Login erforderlich) unter Berichtsbogen-Formulare/Einsendung von Reklamationsmustern an die AMK [4]

- Bitte achten Sie darauf, alle Einsendungen stets bruch- und stoßgesichert zu verpacken.
- Zum Schutz aller beteiligten Personen ist es wichtig, CMR-Stoffe und potenziell infektiöse Materialien durch einen Hinweis im Innern der Verpackung als solche deutlich zu kennzeichnen.
- Bitte senden Sie keine kontaminierten Einmalartikel, wie gebrauchte Kanülen.
- Senden Sie bitte aussagekräftiges und ausreichendes Untersuchungsmaterial ein: in der Regel mindestens 10 Tabletten oder Kapseln; von Drogen mindestens 100 g, möglichst im Originalgefäß.
- Alternativ zum postalischen Versand des Musters, kann bei offensichtlichen Mängeln Bildmaterial an amk@arzneimittelkommission.de gesendet werden.
- Bei kühlpflichtigen Mustern sollte ein gekühlter Transport angestrebt werden. Falls im Einzelfall Unsicherheit besteht, ob (z. B. Betäubungsmittel) oder in welcher Form (z. B. gekühlter Transport) das Einsenden eines Musters sinnvoll ist, halten Sie bitte Rücksprache mit der AMK.

Für die Feststellung von Qualitätsmängeln gelten:

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Fertigarzneimittel“ [5]

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“ [6]

Hinweise zum korrekten Ausfüllen der Berichtsbögen sind unter www.arzneimittelkommission.de zu finden. Eine Kopie des ausgefüllten Bogens kann zur Meldung an die zuständige Überwachungsbehörde¹ genutzt werden. Auf der Webseite der AMK kann das PDF-Formular direkt ausgefüllt und per E-Mail an die AMK gesendet werden. Das Formular kann darüber hinaus heruntergeladen, elektronisch ausgefüllt und/oder ausgedruckt werden. Apotheken werden gebeten, vorzugsweise per Online-Formular an die AMK zu melden. Apotheken erhalten eine Eingangsbestätigung und werden von der AMK nach Prüfung und Bewertung der Meldung über Weiterleitung/en des gemeldeten Verdachtsfalls (pharmazeutischer Unternehmer, ggf. zuständige Behörde des Unternehmers, ggf. weitere Institutionen) und bei vorliegenden Erkenntnissen zum Sachstand informiert.

Grundsätzlich bietet das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. (ZL) den Apotheken Unterstützung bei analytischen Fragestellungen an und steht für Rückfragen zur Beurteilung von Qualitätsmängeln zur Verfügung.

CAVE: Sind neben einem Qualitätsmangel gleichzeitig UAW beim Patienten aufgetreten, hat die Meldung der UAW Vorrang. In diesem Fall ist anstelle des Formulars „Berichtsbogen über Verdachtsfälle auf Qualitätsmängel von Arzneimitteln“ das Formular „**Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen**“ auszufüllen (siehe Kapitel 1.2). Der Qualitätsmangel des Arzneimittels ist dort zusätzlich zu vermerken. Dieser ist bei begründetem Verdacht auf einen herstellerbedingten Mangel auch an die zuständige Überwachungsbehörde zu melden.

1.2 Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Zu den im Stufenplan gem. § 63 AMG definierten Arzneimittelrisiken zählen u. a. Neben- und Wechselwirkungen sowie Resistenzbildung. Zu den Nebenwirkungen zählen Risiken aus bestimmungsgemäßem und nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch. Nebenwirkungen aus bestimmungsgemäßem Gebrauch können beispielsweise Gewöhnung und Abhängigkeit sein. Arzneimittelrisiken aus nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch unterteilt die EMA in „absichtlich“ und „unabsichtlich“. Zum absichtlichen Handeln im Medikationsprozess zählen u.a. Miss- und Fehlgebrauch, Überdosis sowie Off-label-use. Als unabsichtliches Handeln im Medikationsprozess, das zu einer Schädigung der Patienten führt oder führen könnte, zählt der Medikationsfehler [7]. Die pharmazeutischen Mitarbeiter der Apotheke erhalten darüber aufgrund eigener Beobachtungen und Berichte der Patienten Hinweise, die im Rahmen des bestehenden Meldesystems nach Prüfung und Bewertung durch einen Apotheker ggf. weitergegeben werden müssen.

Für die Meldungen an die AMK steht der „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ auf der Webseite der AMK als Online- und PDF-Formular zur Verfügung. Das Formular kann direkt ausgefüllt und an die AMK gesendet werden. Das PDF-Formular kann darüber hinaus heruntergeladen, elektronisch ausgefüllt und/oder ausgedruckt werden. Apotheken werden gebeten vorzugsweise per Online-Formular an die AMK zu melden.

Der Berichtsbogen ist möglichst vollständig auszufüllen. Zu beachten ist, dass einige Felder Pflichtfelder sind, die ausgefüllt werden müssen. Insbesondere die Angaben zur Person, wie Initialen des Patienten, Geburtsdatum (Alter) und Geschlecht, sind wichtig, um Doppelmeldungen erkennen zu können. Andernfalls kann der Bogen nicht gesendet werden. Hinweise zum korrekten Ausfüllen sind auf der Webseite der AMK [4] zu finden.

Die AMK dokumentiert die Meldungen und leitet sie weiter. Die zuständige Behörde muss nicht informiert werden, es sei denn, es besteht gleichzeitig ein begründeter Verdacht auf einen herstellerverursachten Qualitätsmangel. Bei Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. des Verdachts darauf, ist es in der Regel nicht erforderlich, das Arzneimittel an die AMK einzusenden (siehe Kapitel 1.1). Sollte das beanstandete Arzneimittel in der Apotheke verbleiben, ist es bis zur Entscheidung entsprechend zu kennzeichnen und getrennt zu lagern (Quarantäne). Ggf. ist dem Patienten ein Arztbesuch zu empfehlen.

Die Meldungen müssen in der Apotheke dokumentiert werden (siehe Kapitel 4).

2 Informationsquellen für Arzneimittelrisiken

Die Apotheken werden über Arzneimittelrisiken über mehrere Wege informiert:

- Webseiten der Bundesoberbehörden (BfArM, PEI, BVL) und Landesbehörden
- Tagesaktuelle Veröffentlichung im Internet unter www.arzneimittelkommission.de
Chargenrückrufe, Chargenüberprüfungen und Rückrufe sind im Mitgliederbereich (Login erforderlich) abrufbar (direkte Benachrichtigung durch ein Abonnement eines RSS-Feeds)
- Wöchentliche Veröffentlichung in der Pharmazeutischen Zeitung (PZ) und der Deutschen Apotheker Zeitung (DAZ) in der Rubrik „AMK-Nachrichten“ bzw. „Wichtige Mitteilungen“ (Bekanntgabe bereits dienstags im Internet unter www.pharmazeutische-zeitung.de/ bzw. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/>; bei der DAZ steht der Zugang zu dieser Rubrik nur den Abonnenten zur Verfügung)
- „AMK-PHAGRO-Schnellinformationssystem“ über die Warenlieferungen des pharmazeutischen Großhandels in die Apotheken und direkt über die AMK an die Bundeswehr, an die Landesapothekerkammern und an die Krankenhausapotheken
- „Aktuelle Info“ von ABDATA Pharma-Daten-Service (Zugang über Apotheken-EDV)
- Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe (Mitteilungen der pharmazeutischen Unternehmer)
- Sonstige Quellen über Arzneimittelrisiken
- Informationen über bereits bekannte Arzneimittelrisiken sind der Gebrauchsinformation, Fachinformation und ggf. behördlich genehmigtem Schulungsmaterial (Blaue Hand) zu entnehmen

Der Apothekenleiter bzw. sein beauftragter Apotheker hat dafür zu sorgen, dass Informationen über Arzneimittelrisiken nach Eingang in der Apotheke von den zuständigen Mitarbeitern zur Kenntnis genommen und entsprechende Maßnahmen zur Gefahrenabwehr veranlasst und dokumentiert werden.

Nach § 21 Abs. 3 ApBetrO [2] hat der Leiter einer krankenhauseingetragten öffentlichen bzw. einer Krankenhausapotheke darüber hinaus die leitenden Ärzte und die Arzneimittelkommission des Krankenhauses zu informieren.

3 Verfahren bei Chargenrückrufen/-überprüfungen

Bei Rückrufen, Chargenrückrufen, Chargenüberprüfungen ist wie folgt vorzugehen:

- Prüfung, ob die betreffende/n Arzneimittel(-charge/n) in der Apotheke vorrätig ist/sind
- Überführung betroffener Arzneimittel in den Quarantänebereich, um sicherzustellen, dass die Abgabe an Patienten ausgeschlossen ist
- Rückgabe des/der betroffenen Arzneimittel/s(-charge/n) entsprechend der Maßgabe des Rückruftextes
- Neulieferungen bzw. Rückgaben des betroffenen Arzneimittels während oder unmittelbar nach der Information über den Rückruf sind auf die Zugehörigkeit zu der beanstandeten

Charge zu überprüfen. Es ist nicht auszuschließen, dass sich das Arzneimittel zum Zeitpunkt des Rückrufes noch in der Auslieferung/Rückgabe befindet.

4 Dokumentation

Nach § 22 Nr. 5 ApBetrO [2] sind über die AMK-Nachrichten Nachweise zu führen und für mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfallsdatums des Arzneimittels, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. Nutzt die Apotheke die Datenbank „Aktuelle Info“ des ABDATA Pharma-Daten-Service, die alle AMK-Nachrichten enthält, muss das Softwaresystem die Archivierung gewährleisten. Sind aufgrund eines Rückrufes Maßnahmen eingeleitet worden, sind diese der Dokumentation beizulegen und ebenso mindestens fünf Jahre aufzubewahren. Gleiches empfiehlt sich für Antwortschreiben der AMK und des BfArM.

5 Nachhaltigkeit und Klimaschutz

Arbeitsvorgänge in Apotheken sind möglichst klimafreundlich zu gestalten, ohne jedoch die ordnungsgemäße Versorgung der Bevölkerung zu beeinträchtigen.

Hilfsmittel zur Beurteilung der Qualität von Arzneimitteln sollten, wenn möglich, in elektronischer Form in der Apotheke zur Verfügung stehen.

Qualitätsmängeln sollten nach Möglichkeit digital an die AMK und die entsprechenden Behörden übermittelt werden.

Die Verwendung von Papier sollte auf ein Minimum beschränkt werden. Bei der Verwendung von Papier sollte auf Recyclingpapier geachtet werden. Papier mit dem „blauen Engel“ steht für Umweltschutz und besteht zu 100 % aus Altpapier, ist frei von Chlor und enthält nur wenig andere Stoffe. Ein beidseitiger Druck spart ebenfalls Papier.

6 Literatur

Im Folgenden sind die Literaturquellen verzeichnet [1-7] sowie weiterführende Literatur und Hilfsmittel empfohlen [8–11].

1. Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG); 2005. URL: https://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwbund_09022005_111436241.htm [Stand am 28.11.2023].
2. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). Bundesrechtsverordnung; 1995. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html [Stand am 28.11.2023].
3. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. SECURPHARM – FAQ STAND: 27. APRIL 2022 VERSION 4: STAND: 27. APRIL 2022 VERSION 4. URL: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/securpharm/FAQ_securpharmCD_V4_20220427.pdf [Stand am 04.08.2023].
4. AMK. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) | ABDA. URL: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/> [Stand am 28.11.2023].

5. Bundesapothekerkammer. Leitlinien zum Thema „Prüfung und Lagerung“ | ABDA: Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe; 2023. URL: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/II-pruefung-und-lagerung/> [Stand am 28.11.2023].
6. Bundesapothekerkammer. Leitlinien zum Thema „Prüfung und Lagerung“ | ABDA: Prüfung und Lagerung der Fertigarzneimittel; 2023. URL: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/II-pruefung-und-lagerung/> [Stand am 28.11.2023].
7. EMA - European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2); 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf [Stand am 28.11.2023].
8. Said A, Freudewald L, Iliescu O, Schulz M. AMK: Arzneimittelrisiken richtig melden – so geht's. Pharmazeutische Zeitung online 2023, Mrz 23 [updated 2023 Mrz 23; cited 2023 Nov 28]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneimittelrisiken-richtig-melden-so-gehts-138532/>.
9. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) | ABDA: Informationsflyer der AMK; Flyer UAW melden!; Flyer: Qualitätsmängel melden! URL: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/> [Stand am 28.11.2023].
10. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Medikationsmanagement: Glossar [AMTS, MEDIKATIONSANALYSE, -PLAN, -MANAGEMENT & CO]; 2016. URL: <https://www.abda.de/themen/arzneimitteltherapiesicherheit/foerderinitiative-pharmazeutische-betreuung/medikationsmanagement/> [Stand am 28.11.2023].
11. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Terminologie: Definitionen zu Pharmakovigilanz und AMTS; 2014. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-442014/definitionen-zu-pharmakovigilanz-und-amts/> [Stand am 28.11.2023].

7 Arbeitshilfen

STANDARDARBEITSANWEISUNG

- securPharm Alarmmeldung – Vorgehen in der Apotheke