

GVPP

**GOOD VETERINARY
PHARMACOVIGILANCE PRACTICE**

**„GUTE PHARMAKOVIGILANZ-PRAXIS“
IN DER VETERINÄRMEDIZIN**

Ein Leitfaden



GVPP

**GOOD VETERINARY
PHARMACOVIGILANCE PRACTICE**

**„GUTE PHARMAKOVIGILANZ-PRAXIS“
IN DER VETERINÄRMEDIZIN**

Ein Leitfaden

VORWORT

Der vorliegende Good Veterinary Pharmacovigilance Practice Guide der IFAH-Europe¹ ist Teil der Initiativen der Tiergesundheitsindustrie zur Förderung der Pharmakovigilanz (Arzneimittelüberwachung) im Bereich der Veterinärmedizin. Er folgt auf frühere Beiträge der Industrie, u. a. die FEDESA²-Meldefomulare für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und einen gemeinsamen Workshop mit EU- und nationalen Behörden und Tierärzten (FVE) im Mai 2002. Die wichtigste Erkenntnis aus diesem Workshop war, dass alle beteiligten Seiten ihre Verantwortung wahrnehmen und an der Förderung einer „Guten Pharmakovigilanz-Praxis“ mitwirken müssen. Dazu will die Tiergesundheitsindustrie mit diesem Leitfaden beitragen.

Dieser Leitfaden ist ein nützlicher Ratgeber für jeden, der im Bereich der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz tätig ist, denn er erläutert die Pflichten all derjenigen, die für die Überwachung von Tierarzneimitteln vor und nach der Zulassung verantwortlich sind. Der Leitfaden ist in Verbindung mit den einschlägigen Gesetzestexten zu lesen, er ist jedoch für die Industrie, die zuständigen Behörden oder andere Beteiligte nicht bindend. Er ist in Frage-Antwort-Form abgefasst und enthält zwei Anhänge mit Internet-Links zu den Gesetzestexten und einem Entscheidungsbaum für die Meldung von Verdachtsfällen.

Brüssel, im März 2004

Dr. Susanne Zänker

Technical and International Affairs Director

IFAH-Europe

¹ IFAH-Europe: eine Division der IFAH (International Federation for Animal Health)

² FEDESA: European Federation for Animal Health, im Januar 2003 in IFAH-Europe umbenannt

VORWORT ZUR DEUTSCHEN FASSUNG

Der Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) als Vertreter der Tierarzneimittelindustrie in Deutschland und Mitglied von IFAH Europe greift die Initiative der europäischen Tiergesundheitsindustrie gerne auf und möchte mit der Übersetzung des Leitfadens ins deutsche einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pharmakovigilanz leisten.

Das Pharmakovigilanz-Meldesystem trägt entscheidend zur Arzneimittelsicherheit bei, da es auch nach der Zulassung und Einführung eines Tierarzneimittels eine regelmäßige Kontrolle der Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Patienten und beim Anwender von Tierarzneimitteln ermöglicht.

Das System steht und fällt mit der Meldebereitschaft aller Beteiligten, insbesondere jedoch der praktizierenden Tierärzte, die die Arzneimittel täglich anwenden oder zur Anwendung an die Tierhalter abgeben. Zentrale Begriffe in diesem Leitfaden sind dabei zum einen die Pharmakovigilanz selbst, definiert als die systematische Sammlung, Einordnung und Analyse von unerwünschten Reaktionen und Ereignissen in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels und zum anderen die vermutete unerwünschte Reaktion. Dieser Begriff wird in Anlehnung an die englische Formulierung ‚Suspected Adverse Reaction (SAR)‘ verwendet, der in den Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA am häufigsten benutzt wird. Er ersetzt insofern die bisher in Deutschland üblichen Begriffe Nebenwirkung oder unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW).

Wir hoffen, dass der Leitfaden dazu beiträgt, die Bereitschaft zur Meldung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie die Qualität der Meldeinhalte zu verbessern und so seinen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leistet.

Die deutsche Übersetzung wurde von der Arbeitsgruppe ‚Pharmakovigilanz‘ des BfT erstellt.

Bonn, Oktober 2004

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einführung: Die Bedeutung einer „Guten Pharmakovigilanz-Praxis“	9
2.	Rechtliche Rahmenbedingungen	11
2.1	Welches ist die richtige Bezeichnung für "vermutete unerwünschte Reaktionen"?	11
2.2	Wo findet man die relevanten Gesetzestexte?	11
2.3	Welche Pflichten hat der pharmazeutische Unternehmer eines Tierarzneimittels in Bezug auf die Pharmakovigilanz?	12
2.4	Welches sind die verschiedenen aktiv Beteiligten bei der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz?	12
2.5	In welchem geografischen Raum gelten die EU-Vorschriften zur Pharmakovigilanz?	13
2.6	Gibt es ein Schema oder einen Entscheidungsbaum, das/der den Ablauf bei der Meldung von SARs im Rahmen der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz wiedergibt?	13
3.	Pharmakovigilanz-Fälle	15
3.1	Vermutete unerwünschte Reaktion: Definition, Gegenstandsbereich und Meldepflicht ...	15
3.1.1	Definition	15
3.1.1.1	Was ist eine vermutete unerwünschte Reaktion (SAR)?	15
3.1.1.2	Ist der Gegenstandsbereich von SARs in der Pharmakovigilanz auf die klinische Sicherheit im Zusammenhang mit der empfohlenen Anwendung beschränkt?	15
3.1.1.3	Bedeutet die Formulierung „unerwünschte Reaktionen“, dass nur solche Reaktionen zu melden sind, bei denen der pharmazeutische Unternehmer einen möglichen Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet?	16
3.1.1.4	Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit eine Beobachtung/ Meldung zu einer SAR-Meldung wird?	16
3.1.1.5	Gibt es verschiedene SAR-Arten (abgesehen vom Gegenstandsbereich)?	17
3.1.1.6	Was sind ‚unerwartete‘ und ‚erwartete‘ SARs?	17
3.1.1.7	Was ist eine ‚schwerwiegende SAR‘?	17
3.1.1.8	Wie ist der Begriff ‚schwerwiegend‘ bei den einzelnen Tierarten zu interpretieren?	17
3.1.1.9	Ist jede beobachtete schädliche und unbeabsichtigte Reaktion nach einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung eines Tierarzneimittels als SAR zu melden?	18
3.1.1.10	Sind schlechte In-vitro-Sensitivitätsdaten als SAR zu melden?	18
3.1.1.11	Muss ein Ereignis produktbedingt sein, um als SAR zu gelten?	18
3.1.1.12	Sind Qualitätsmängel als SARs zu melden?	19

3.1.1.13	Gelten Expositionen bei Menschen, die dem pharmazeutischem Unternehmer als asymptomatisch gemeldet werden, als SARs?	19
3.1.2	Prüfung und Meldung einer mitgeteilten SAR durch den pharmazeutischen Unternehmer	19
3.1.2.1	Welche grundlegenden Schritte hat ein pharmazeutischer Unternehmer nach Eingang der Meldung einer SAR durchzuführen?.....	19
3.1.2.2	Müssen alle SARs erfasst werden?.....	20
3.1.2.3	Müssen alle SARs gemeldet werden?	20
3.1.2.4	Welche Grundregel gilt für die Meldungen?	20
3.1.2.5	Ist das Datum, an dem die vier Mindestvoraussetzungen erfüllt werden, für die SAR-Meldung von Bedeutung?.....	21
3.1.2.6	Wie ist bei schwerwiegenden SARs generell zu verfahren?	21
3.1.2.7	Erfordern alle SARs weitergehende Untersuchungen?.....	21
3.1.2.8	Bedürfen schwerwiegende SARs einer wesentlich intensiveren Untersuchung?.....	21
3.1.2.9	Sind Meldungen bezüglich der Validität der Wartezeit (Rückstände über dem MRL-Grenzwert) als schwerwiegende SAR zu melden?	22
3.1.2.10	Wie sind Meldungen zu Umwelt-Fällen zu behandeln?.....	22
3.1.2.11	Wie ist Mortalität bei Verdacht auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit (Suspected Lack of Expected Efficacy – SLEE) zu behandeln?.....	22
3.1.2.12	Wie sind SARs zu melden, die nach der Anwendung eines Fütterungsarzneimittels auftreten?	22
3.1.2.13	Wie ist bei Nebenwirkungen von ‚Generika‘, Nachahmerprodukten und gemeinsam vertriebenen Produkten zu verfahren?	23
3.1.2.14	Müssen SARs, die den Behörden schon direkt gemeldet worden sind, auch von dem pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden?.....	24
3.1.2.15	Müssen alle klinischen Symptome entsprechend den VEDDRA-Codes und -Begriffen codiert werden?.....	24
3.2	Codierung des Kausalzusammenhangs.....	25
3.2.1	Was ist unter der Codierung des Kausalzusammenhangs zu verstehen?	25
3.2.2	Wie wird dieser Kausalzusammenhang ausgedrückt?	25
3.2.3	Welche Faktoren sollen bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs bei einer SAR berücksichtigt werden?	25
3.2.4	Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“ gelten kann?	26
3.2.5	Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „möglich“ gelten kann?.....	26
3.2.6	Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „unwahrscheinlich“ gelten kann?	27
3.2.7	Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Fall als „nicht klassifizierbar/nicht bewertbar“ gelten kann?	27
3.2.8	Müssen Verdachtsfälle bei Menschen codiert werden?.....	27
3.2.9	Müssen bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Präparate Produkte anderer Hersteller codiert werden?	27
3.3	Meldungen aus einem Drittland	27
3.3.1	Was ist unter einem Drittland zu verstehen?	27

3.3.2	Muss eine in einem Drittland auftretende SAR gemeldet werden?	28
3.3.3	Sind alle in einem Drittland auftretenden SARs meldepflichtig?.....	28
3.3.4	An wen müssen diese Drittland-Fälle gemeldet werden?	29
3.4	Periodic Safety Update Reports (PSURs)	29
3.4.1	Was ist ein PSUR?	29
3.4.2	Welchem Zweck dient der PSUR?.....	30
3.4.3	Wann ist ein PSUR einzureichen?	30
3.4.4	Welche Daten muss der Bericht enthalten?	31
3.4.5	Welche SARs sind in das „Line Listing“ aufzunehmen?	31
3.4.6	Welche Daten sind bei einer im „Line Listing“ aufgeführten SAR anzugeben?	32
3.4.7	Welchen Zeitraum soll der Bericht abdecken?	32
3.4.8	Welche Sprache soll verwendet werden?	33
3.4.9	Müssen für alle Mitgliedstaaten Verkaufszahlen vorgelegt werden?	33
3.4.10	Wie werden bei Produkten für mehrere Tierarten die Verkaufszahlen einer Tierart zugeordnet?	34
3.4.11	Wie lässt sich die Anzahl der verabreichten Dosen berechnen?	34
3.4.12	Welche standardisierten Körpergewichte sollen in Formeln zur Dosiszahlberechnung eingesetzt werden?	34
3.4.13	Welche SARs sind bei Berechnung der Inzidenz zu berücksichtigen?	35
3.4.14	Sind SARs nach einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung bei Berechnung der Inzidenz zu berücksichtigen?.....	35
3.4.15	Gibt es eine standardisierte Terminologie für die Beschreibung der Inzidenzraten?	36
3.5	SARs in klinischen Studien	36
3.5.1	Müssen in klinischen Prüfungen aufgetretene Fälle gemeldet werden?	36
3.5.2	Wie sind Verdachtsfälle, die in Studien mit nicht zugelassenen Produkten auftreten, zu behandeln?	37
4.	Personelle, technische und administrative Ausstattung.....	39
4.1	Qualifizierte Person (QP).....	39
4.1.1	Muss jeder pharmazeutische Unternehmer eine Qualifizierte Person haben?	39
4.1.2	Muss ein pharmazeutischer Unternehmer in jedem EU-Mitgliedstaat eine Qualifizierte Person haben?	39
4.2	Datenbank.....	40
4.2.1	Braucht ein pharmazeutischer Unternehmer eine Datenbank?	40
4.2.2	Muss das Pharmakovigilanz-System ein digitales System sein?	40
4.2.3	Muss auf das System von jedem EU-Mitgliedstaat aus zugegriffen werden können?	40
4.3	Schriftliche Regelwerke zur veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz.....	40
4.3.1	Muss jeder pharmazeutische Unternehmer ein schriftliches Regelwerk zur veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz haben?.....	40
4.3.2	Welche Punkte sind beim Erstellen eines Regelwerks für die Pharmakovigilanz zu beachten?	41
4.3.3	Ist es notwendig, betroffene Mitarbeiter des Unternehmens in Bezug auf Regelwerke für die Pharmakovigilanz zu schulen?	41

5.	Kommunikation mit Behörden über Fragen und Maßnahmen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz	43
5.1	Wie lässt sich das Meldewesen generell verbessern?	43
5.2	Wie kann man Kunden und Endanwender von der Bedeutung der Meldungen überzeugen?	44
5.3	Wie können bestmögliche Informationen beschafft werden?	44
5.4	Welche Punkte sollen bei der Kommunikation mit Behörden berücksichtigt werden?	45
5.5	Ist unternehmensinterne Kommunikation wichtig?	45
	Liste der Abkürzungen	47
	Anhänge	49
	Anhang 1. – Links zu offiziellen Gesetzestexten und anderen offiziellen Dokumenten	
	Anhang 2. – Entscheidungsbaum für die Meldung einer beobachteten Reaktion nach Behandlung oder Kontakt mit einem Tierarzneimittel.	
	Notizen	52

1. EINFÜHRUNG: DIE BEDEUTUNG EINER „GUTEN PHARMAKOVIGILANZ-PRAXIS“

Pharmakovigilanz ist die systematische Sammlung, Einordnung und Analyse von Berichten von Tierärzten oder Tierbesitzern über unerwünschte Reaktionen oder Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels. Pharmakovigilanz dient der Feststellung von unerwünschten Eigenschaften bei Wirkstoffen und Produkten, die im Rahmen des Entwicklungsprozesses nicht beobachtet werden konnten, da Tests während der Entwicklung immer auf eine – verglichen mit der realen Welt – relativ kleine Anzahl von Individuen beschränkt sind. So gesehen ist Pharmakovigilanz nur eine weitere Phase im Lebenszyklus eines Arzneimittels. Bei dieser vor und nach der Zulassung stattfindenden Anwendungsbeobachtung werden außerdem Reaktionen bei Menschen, das Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit, nicht bestimmungsgemäße Anwendungen, Überschreitungen der Rückstandsgrenzwerte und potenzielle Auswirkungen auf die Umwelt erfasst.

Pharmakovigilanz wurde in der Gesetzgebung erstmals im Rahmen der Richtlinie 81/851 (jetzt Richtlinie 2001/82/EG) thematisiert. Pharmakovigilanz ist ein unverzichtbarer Teil des Zulassungsprozesses, und es sollte daher das Ziel aller beteiligten Seiten (d. h. Tierhalter, Tierärzte und Tiergesundheitsindustrie) sein, zusammenzuarbeiten, um die vollständige und lückenlose Umsetzung in allen EU-Mitgliedstaaten und in allen Unternehmen sicherzustellen. Alle Beteiligten müssen in ihrer jeweiligen Organisation und in der Beziehung zum Kunden auf die Förderung einer „Guten Pharmakovigilanz-Praxis“ hinwirken.

Im Rahmen der bevorstehenden Änderungen des Arzneimittelrechts wird die Pharmakovigilanz zukünftig eine größere Rolle spielen, während das Verfahren zur Zulassungsverlängerung weniger im Vordergrund steht. Ein effizientes und

effektives Pharmakovigilanz-System wird bei der Gestaltung des künftigen Zulassungsprozesses dienlich sein, da es die Prüfung, Validierung und Verifizierung von vor der Zulassung gemachten Annahmen ermöglicht. Eine mögliche Schlussfolgerung hieraus könnte sein, dass die Abhängigkeit von großen Datenmengen, die vor der Zulassung gewonnen werden, verringert und gleichzeitig durch die Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen ein potenziell höheres Maß an Produktsicherheit zielgenauer erreicht wird.

Der vorliegende Leitfaden soll der Tierarzneimittelindustrie ein nützliches Hilfsmittel für die Anwendung eines zuverlässigen, an den aktuellen gesetzlichen Anforderungen orientierten Pharmakovigilanz-Systems sein. Die pharmazeutischen Unternehmer sind sich voll und ganz darüber im Klaren, dass eine genaue Überwachung von vermuteten unerwünschten Reaktionen („Nebenwirkungen“) sowie die Erfassung und Auswertung der an die Behörden zu meldenden Informationen notwendig sind und dass erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen getroffen werden müssen. Dieser Leitfaden macht Pharmakovigilanz einfacher, indem er die oft gestellten Fragen nach dem Was, Wann und Wie beantwortet. Vor allem aber macht dieser Leitfaden deutlich, dass die Tierarzneimittelindustrie auf ein effizientes und gut funktionierendes Pharmakovigilanz-System großen Wert legt und ein zuverlässiges Glied in der Meldekette ist.

Die Tiergesundheitsindustrie beteiligt sich auch aktiv an dem laufenden VICH-Prozess, bei dem es um die Harmonisierung der technischen Voraussetzungen für die Zulassung von Tierarzneimitteln zwischen der EU, Japan und den USA geht. Je homogener die Pharmakovigilanz durchgeführt wird, desto wertvoller werden die Ergebnisse sein.

2. RECHTLICHE RAHMENBEDINGUNGEN

2.1 Welches ist die richtige Bezeichnung für „vermutete unerwünschte Reaktionen“?

In Regelwerken und Mitteilungen von Behörden werden verschiedene Begriffe zur Beschreibung eines Pharmakovigilanz (PhV)-Falls verwendet.

Die häufigsten Bezeichnungen sind:

- unerwünschte Arzneimittelwirkung / Nebenwirkung
- vermutete unerwünschte Reaktion
- vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung / Nebenwirkung
- unerwünschtes Ereignis (umfasst neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch Probleme bezüglich Wirksamkeit, Rückständen und Umwelt)

In diesem Leitfaden wird vorwiegend der Begriff SAR (für „Suspected Adverse Reaction“ – vermutete unerwünschte Reaktion) verwendet, da er in den von der EMA erstellten (englischsprachigen) Dokumenten am häufigsten vorkommt.

2.2 Wo findet man die relevanten Gesetzestexte?

Die Internet-Links zu den Gesetzestexten und zu anderen offiziellen Dokumenten sind in Anhang 1 aufgeführt.

2.3 Welche Pflichten hat der pharmazeutische Unternehmer eines Tierarzneimittels in Bezug auf die Pharmakovigilanz?

1. Jeder pharmazeutische Unternehmer muss ein System unterhalten, mit dem alle Informationen über vermutete unerwünschte Reaktionen, die den Mitarbeitern des pharmazeutischen Unternehmens, auch den Außendienst-Mitarbeitern, gemeldet werden, erfasst und eingeordnet werden können. Dieses System muss einen Zugangspunkt innerhalb der Europäischen Union (EU) haben.
2. Alle pharmazeutischen Unternehmer müssen sicherstellen, dass
 - schwerwiegende vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen innerhalb von 15 Kalendertagen gemeldet werden.
 - vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in regelmäßig herausgegebenen Aktualisierungsberichten zur Arzneimittelsicherheit (Periodic Safety Update Reports – PSURs) gemeldet werden (siehe Abschnitt 3.4).
3. Jeder pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass Aufforderungen der zuständigen Behörden in Mitgliedstaaten (MSs) der EU zur Vorlage zusätzlicher Informationen, die für die Beurteilung von Nutzen und Risiken eines Tierarzneimittels (TAM) erforderlich sind, unverzüglich und in vollem Umfang nachgekommen wird. Dies schließt auch die Beibringung von Informationen über die Verkaufszahlen für das betreffende Arzneimittel ein.

2.4 Welches sind die verschiedenen aktiv Beteiligten bei der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz?

Bei der Pharmakovigilanz gibt es mehrere Hauptbeteiligte. Die Gesetzestexte verweisen eindeutig auf die Verantwortlichkeiten sowohl der zuständigen Behörden (Competent Authorities – CAs) beim Aufbau eines effizienten Pharmakovigilanz-Systems als auch der pharmazeutischen Unternehmer (Marketing Authorisation Holders – MAHs) bei der Bereitstellung einer Qualifizierten Person (QP) zur Erfassung von Daten zu SARs. Zwischen diesen beiden Akteuren werden sämtliche relevanten Informationen ausgetauscht, sodass sie ihre Pflichten und Aufgaben erfüllen können, z. B. in Bezug auf Maßnahmen, die im Zusammenhang mit der Anwendung eines Produkts zu treffen sind. Das gesamte System ist allerdings darauf angewiesen, dass die Anwender von Arzneimitteln ihrer ethischen Verantwortung zur Meldung von unerwünschten Reaktionen nachkommen.

Bei der Weitergabe von Informationen spielt der Datenschutz eine zentrale Rolle. Die Industrie beachtet diesbezüglich sämtliche gesetzlichen Pflichten. Außerdem sollten wir uns darüber im Klaren sein, dass Pharmakovigilanz mit der Gesundheit und Sicherheit der Bevölkerung zu tun hat und dass bei allen Entscheidungen das öffentliche Wohl im Vordergrund steht.

- Der **Meldende** spielt eine wichtige Rolle in der Kette, denn er stellt sicher, dass die relevanten Informationen die CAs und die MAHs erreichen. Aufgabe des Tierarztes oder indirekt des Tierhalters ist es, unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Verabreichung eines Tierarzneimittels an ein Tier zu melden.
- Die **Qualifizierte Person (QP)** ist die Schlüsselfigur beim pharmazeutischen Unternehmen. Sie erfasst alle relevanten Daten und ist damit die Hauptanlaufstelle für alle Pharmakovigilanz-Informationen innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens. Sie informiert außerdem die Behörden und liefert an diese auf Anfrage weitere Informationen.
- Die Aufgabe der **zuständigen Behörden** (Competent Authorities – CAs) ist die Auswertung von aus der Anwendungspraxis eingegangenen Meldungen unter Berücksichtigung der zu dem betreffenden Produkt verfügbaren Daten. Sie sind außerdem für die Durchführung einer Risiko-Nutzen-Analyse und gegebenenfalls für die Anordnung geeigneter Maßnahmen verantwortlich. Darüber hinaus erteilen sie Auskünfte zu Rechtsfragen.

2.5 In welchem geografischen Raum gelten die EU-Vorschriften zur Pharmakovigilanz?

Vorschriften zur Pharmakovigilanz gelten im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum (EWR). Der EWR besteht aus den EU-Mitgliedstaaten zuzüglich Liechtenstein, Island und Norwegen. Wenn also in Vorschriften zur Pharmakovigilanz von EU die Rede ist, ist darunter faktisch der EWR zu verstehen.

2.6 Gibt es ein Schema oder einen Entscheidungsbaum, das/der den Ablauf bei der Meldung von SARs im Rahmen der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz wiedergibt?

Ein allgemeiner Entscheidungsbaum für die Meldung und Erfassung von SARs bei Tierarzneimitteln in Europa findet sich in Anhang 2.

3. PHARMAKOVIGILANZ-FÄLLE

3.1 Vermutete unerwünschte Reaktion: Definition, Gegenstandsbereich und Meldepflicht

3.1.1 Definition

3.1.1.1 Was ist eine vermutete unerwünschte Reaktion (SAR)?

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist in Artikel 1 der Richtlinie 2001/82/EG so definiert: „eine Reaktion (sprich: „beobachtete Wirkung“), die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise bei Tieren zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Beeinflussung einer physiologischen Funktion verwendet werden.“

Um ganz zu verstehen, was die EU-Behörden mit dieser Definition meinen, muss man Band 9 der „Rules governing medicinal products in the European Union“ (Vorschriften für Arzneimittel in der EU) lesen. Dieser Band aktualisiert und ersetzt alle Pharmakovigilanz-Regelwerke, die in der EU vor dem 30. September 2001 veröffentlicht wurden. In Band 9 heißt es, dass der Gegenstandsbereich der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz **nicht nur die klinische Sicherheit, sondern auch andere Aspekte der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung umfasst.**

3.1.1.2 Ist der Gegenstandsbereich von SARs in der Pharmakovigilanz auf die klinische Sicherheit im Zusammenhang mit der empfohlenen Anwendung beschränkt?

Nein, das System muss auch alle verfügbaren Informationen berücksichtigen, die sich auf folgende Fälle beziehen:

- **Reaktionen bei Menschen** im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln.
- **Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit** eines Tierarzneimittels bei den zugelassenen Indikationen.
- **Nicht bestimmungsgemäße Anwendung** (Beobachtungen von Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Anwendung entgegen den Informationen in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics – SPC), einschließlich des unsachgemäßen Gebrauchs oder Missbrauchs). Somit brauchen positive Erfahrungen nach „nicht bestimmungsgemäßer“ Anwendung NICHT gemeldet zu werden.
- **Gemeldete Überschreitungen von Rückstandsgrenzwerten**, die eventuell zur Überprüfung der Validität der Wartezeit führen.
- **Potenzielle Umweltprobleme**.

3.1.1.3 Bedeutet die Formulierung „unerwünschte Reaktion“, dass nur solche Reaktionen zu melden sind, bei denen der pharmazeutische Unternehmer einen möglichen Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet?

Nein, alle SARs, die bearbeitet werden, müssen auch gemeldet werden. Dies schließt auch diejenigen SARs ein, die der Hersteller mit dem Kausalitätscode „N“ oder unwahrscheinlich (d. h.: „Kausalzusammenhang unwahrscheinlich“) bewertet. (In Abschnitt 3.2 wird die Codierung des Kausalzusammenhangs näher erläutert.)

3.1.1.4 Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit eine Beobachtung/Meldung zu einer SAR-Meldung wird?

Die Meldung wird erst dann zu einer SAR-Meldung, wenn die folgenden vier Kriterien alle erfüllt sind:

1. Die Quelle muss identifizierbar sein (mögl. Name und Anschrift des Meldenden)
2. Die betroffenen Tiere/Menschen müssen identifiziert werden:
 - Tier: Art/Geschlecht/Alter (Mindestvoraussetzungen), zusätzlich erwünscht Anzahl und Körpergewicht.
 - Mensch: Geschlecht, Alter bzw. Kind/Erwachsener (Mindestvoraussetzungen), zusätzlich erwünscht Name (oder Identitätscode).
3. Angaben zum angewendeten Produkt: Name des Produkts und Zulassungsnummer (der Name des Moleküls ist nicht ausreichend), Name und Adresse des pharmazeutischen Unternehmers.
4. Angaben zu der Reaktion: eine genaue Beschreibung ist erforderlich.

3.1.1.5 Gibt es verschiedene SAR-Arten (abgesehen vom Gegenstandsbereich)?

Eine SAR kann einerseits erwartet oder unerwartet (siehe Abschnitt 3.1.1.6) und andererseits schwerwiegend oder nicht schwerwiegend (siehe Abschnitt 3.1.1.7) sein. Die juristischen Definitionen sind in Artikel 1 der Richtlinie 2001/82/EG aufgeführt.

3.1.1.6 Was sind ‚unerwartete‘ und ‚erwartete‘ SARs?

Eine unerwartete unerwünschte Wirkung ist definiert als eine Wirkung, die nicht den in der SPC aufgeführten Reaktionen entspricht. Dagegen bezeichnet eine erwartete unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung) eine beobachtete Wirkung, die bereits in der SPC aufgeführt ist.

Ob eine SAR erwartet oder unerwartet ist, ist dann von Bedeutung, wenn diese SAR aus einem so genannten Drittland, d. h. einem Land außerhalb des EWR, gemeldet wird, in dem schwerwiegende und unerwartete Fälle in einem Eilverfahren gemeldet werden müssen (siehe Abschnitt 3.3).

3.1.1.7 Was ist eine ‚schwerwiegende SAR‘?

Jede SAR, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu erheblicher Behinderung oder Invalidität führt, kongenitale Anomalien / Geburtsfehler bei der folgenden Generation bewirkt oder bei den behandelten Tieren ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome hervorruft. **Achtung: Bei Menschen gilt jede vermutete Reaktion als schwerwiegend.**

3.1.1.8 Wie ist der Begriff ‚schwerwiegend‘ bei den einzelnen Tierarten zu interpretieren?

In der Veterinärmedizin erfordert die Vielzahl der Tierarten und Tierhaltungsbedingungen einen modifizierten Ansatz zur Klassifizierung einer ‚schwerwiegenden SAR‘.

Beispielsweise gilt in der Intensivhaltung von Geflügel, Fischen oder Bienen eine bestimmte Mortalitätsrate als ‚normal‘ oder ‚erwartet‘. Diese Tierarten werden in der Regel jeweils als eine Gruppe behandelt, und nur eine erhöhte Mortalitätsrate, schwere Symptome oder über die normalerweise erwarteten Werte hinausgehende Veränderungen der Tierproduktionsrate gelten als ‚schwerwiegende SAR‘.

Hingegen stellt bei Tierarten wie Hund, Katze oder Pferd jeder Todesfall eine ‚schwerwiegende SAR‘ dar. Dies gilt auch für einzelne Todesfälle bei Rindern, Schafen, Schweinen, Ziegen und Kaninchen, auch wenn diese im Rahmen der Intensivhaltung in Herden gehalten werden, da die Behandlung häufig am einzelnen Tier durchgeführt wird und daher ein einzelner Todesfall oder schwere Symptome individuell zu betrachten sind.

Zu beachten ist jedoch, dass bei jedem Tier in Einzelhaltung unabhängig von der Tierart ein Todesfall als ‚schwerwiegende SAR‘ gilt.

3.1.1.9 Ist jede beobachtete schädliche und unbeabsichtigte Reaktion nach einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung eines Tierarzneimittels als SAR zu melden?

Grundsätzlich ja, wobei es jedoch Ausnahmen gibt. Beispielsweise kann ein Verdacht auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit nur nach der normalen Anwendung des Produkts entstehen. Die erwartete Wirksamkeit kann sich freilich nur dann einstellen, wenn die Gebrauchsinformation befolgt wird oder wenn die nicht bestimmungsgemäße Anwendung für eine zugelassene Indikation bei einer zugelassenen Tierart in einer Überdosierung bestehen würde.

3.1.1.10 Sind schlechte In-vitro-Sensitivitätsdaten als SAR zu melden?

An sich nicht. Ein schlechtes MHK-Ergebnis oder der festgestellte Anstieg der Resistenz ist keine unerwünschte Reaktion auf eine Behandlung.

Wenn jedoch MHK-Bestimmungen oder andere Sensitivitätstests im Rahmen der Untersuchung der Meldung eines Verdachts auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit bei einem Antibiotikum durchgeführt werden, ist dies als Ergebnis der Untersuchung zu melden.

3.1.1.11 Muss ein Ereignis produktbedingt sein, um als SAR zu gelten?

Die Definition einer SAR geht nicht auf die tatsächliche Ursache des Ereignisses ein, und ein Zusammenhang zwischen dem Fall und einer Behandlung wird nicht angesprochen. Die Tatsache, dass das Auftreten des Falles innerhalb einer angemessenen Zeitspanne nach der Behandlung mit einem Tierarzneimittel oder der Exposition gegenüber dem Produkt gemeldet wird, ist ausreichend.

In der Praxis ist eine SAR also ein schädliches und unbeabsichtigtes Ereignis, das bei einem Tier oder einem Menschen während oder kurz nach der Behandlung bzw. der Exposition gegenüber einem Tierarzneimittel auftritt.

Diese Regelung gewährleistet, dass auch selten auftretende SARs festgestellt werden können.

3.1.1.12 Sind Qualitätsmängel als SARs zu melden?

Die EU-Definition einer SAR geht nicht auf Qualitätsmängel und Qualitätsbeanstandungen ein. Jedoch müssen multinationale Unternehmen, die für dasselbe Produkt in den USA eine Zulassung haben, solche Qualitätsprobleme für ihre amerikanischen Kollegen aufzeichnen. Der pharmazeutische Unternehmer muß zwar auf Qualitätsmängel und Qualitätsbeanstandungen eingehen, doch fallen solche Mängel und Beanstandungen – solange sie nicht mit beobachteten Reaktionen verbunden sind, die der Definition einer SAR entsprechen – nicht unter das derzeitige europäische Pharmakovigilanz-Meldeverfahren (siehe GMP-Richtlinie 91/412).

3.1.1.13 Gelten Expositionen bei Menschen, die dem pharmazeutischen Unternehmer als asymptomatisch gemeldet werden, als SARs?

Asymptomatische Expositionen bei Menschen sind keine SARs, da sie nicht die vier Kriterien erfüllen (siehe 3.1.1.4); es handelt sich lediglich um Expositionen, nicht um Reaktionen. Es entspricht jedoch „guter Praxis“, sicherzustellen, dass bei solchen Meldungen geeignete Nachbeobachtungen mit dem Meldenden vorgenommen werden.

3.1.2 Prüfung und Meldung einer mitgeteilten SAR durch ein pharmazeutisches Unternehmen

3.1.2.1 Welche grundlegenden Schritte hat ein pharmazeutisches Unternehmen nach Eingang der Meldung einer SAR durchzuführen?

Grundsätzlich hat ein pharmazeutischer Unternehmer dafür zu sorgen, dass die SAR

- erfasst,
- untersucht,

- gemeldet und
- in Bezug auf den Kausalzusammenhang bewertet wird (Abschnitt 3.2).

3.1.2.2 *Müssen alle SARs erfasst werden?*

Ja, alle SARs sind in dem Pharmakovigilanz-System, zu dessen Unterhaltung der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist (siehe 2.3), zu erfassen. Es wird außerdem empfohlen, Aufzeichnungen solcher Meldungen zu führen, bei denen die vier Mindestvoraussetzungen nicht erfüllt waren. Dadurch ist der pharmazeutische Unternehmer in der Lage, in transparenter Weise zu belegen, wie mit diesen Meldungen verfahren wurde.

3.1.2.3 *Müssen alle SARs gemeldet werden?*

Ja. Die Art und Weise sowie der Zeitpunkt der Meldung hängen jedoch vom Schweregrad und davon ab, wie (un)erwartet das Auftreten der SAR war und in welcher Region sie aufgetreten ist. Eine Übersicht über die Meldevorschriften enthält der „Entscheidungsbaum“ in Anhang 2.

3.1.2.4 *Welche Grundregel gilt für die Meldungen?*

Als Grundregel gilt, dass Sie alle SARs in den PSURs, die bei jeder Verlängerung der Zulassung eines Tierarzneimittels in der EU vorzulegen sind (siehe Abschnitt 3.4), melden müssen.

Ausnahmen von dieser Melderegeln gelten in den folgenden Fällen:

- Auftreten von schwerwiegenden SARs im EWR. In diesem Fall verlangen die Behörden eine erste, so genannte „Eilmeldung“ innerhalb von 15 Kalendertagen, nachdem der pharmazeutische Unternehmer von der Nebenwirkung Kenntnis erlangt hat (siehe 3.1.2.5 und 3.1.2.6).
- Eingang von Meldungen von außerhalb des EWR: siehe „Meldungen aus einem Drittland“ (Abschnitt 3.3).

Nähere Informationen finden Sie auch in dem Entscheidungsbaum für Meldungen in Anhang 2.

3.1.2.5 Ist das Datum, an dem die vier Mindestvoraussetzungen erfüllt werden, für die SAR-Meldung von Bedeutung?

Ja, dieses Datum gilt als Tag Null. Ab diesem Tag hat die QP des pharmazeutischen Unternehmers maximal 15 Kalendertage Zeit, um die zuständigen Behörden über eine schwerwiegende SAR zu informieren. Es wird jedoch empfohlen, die Behörden in Kenntnis zu setzen, sobald detaillierte Informationen zu der SAR vorliegen.

3.1.2.6 Wie ist bei schwerwiegenden SARs generell zu verfahren?

Grundsätzlich sind bei schwerwiegenden SARs dieselben Regeln zu befolgen wie bei allen SARs. Dem „Entscheidungsbaum“ in Anhang 2 ist zu entnehmen, was im Einzelnen zu tun ist. Der Hauptunterschied besteht darin, dass schwerwiegende SARs innerhalb von 15 Kalendertagen ab dem Tag Null zu melden sind, d. h. 15 Kalendertage ab dem Datum, an dem die europäische bzw. nationale Organisation Kenntnis von der Erfüllung der vier Mindestvoraussetzungen erlangt hat.

3.1.2.7 Erfordern alle SARs weitergehende Untersuchungen?

Der pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass hinreichende Informationen gesammelt werden, um die gemeldeten SARs beurteilen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer muss bei einer vermuteten unerwünschten Reaktion den Schweregrad der Symptomatik beurteilen und feststellen, ob die unerwünschte Wirkung bereits bekannt oder noch unbekannt ist sowie den Fall nach dem „ABON“ System klassifizieren (siehe Abschnitt 3.2 zur Codierung des Kausalzusammenhangs).

3.1.2.8 Bedürfen schwerwiegende SARs einer wesentlich intensiveren Untersuchung?

Pharmazeutische Unternehmer sollen alle schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die gemeldet worden sind, umfassend überprüfen und weiter verfolgen. Wichtig ist, dass pharmazeutische Unternehmer bei schwerwiegenden SARs möglichst vollständige Daten liefern, einschließlich aller relevanten klinischen Daten, um die Beurteilung zu erleichtern. Die Originalformulierungen des Meldenden sind anzuführen, auch wenn sie anschließend nach der eingeführten Nomenklatur des pharmazeutischen Unternehmers oder der zuständigen Behörde klassifiziert bzw. codiert werden.

3.1.2.9 Sind Meldungen bezüglich der Validität der Wartezeit (Rückstände über dem MRL-Grenzwert) als schwerwiegende SARs zu melden?

Sobald Untersuchungen von Medikamentenrückständen in Geweben oder Produkten von behandelten Tieren Zweifel an der Validität der Wartezeit eines Tierarzneimittels aufkommen lassen, ist es wichtig, dass diese Informationen der für die Zulassung des Produkts zuständigen Behörde zur Kenntnis gebracht werden. Solche Fälle sind im PSUR (siehe Abschnitt 3.4) als SAR zu melden.

3.1.2.10 Wie sind Meldungen zu Umwelt-Fällen zu behandeln?

Da Umweltprobleme oft komplizierter Natur sind und nicht ohne Weiteres nach den klassischen Verfahren bearbeitet werden können, ist es ratsam, sich an die betreffenden zuständigen Behörden zu wenden.

3.1.2.11 Wie ist Mortalität bei Verdacht auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit (Suspected Lack of Expected Efficacy – SLEE) zu behandeln?

Mortalität wird im Regelfall als SAR gemeldet. Wenn jedoch der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von zwei Wochen (z. B. durch eine Autopsie oder eine andere Untersuchung) nachweisen kann, dass die Mortalität durch das Ausbleiben der Wirksamkeit verursacht worden ist und daher eine inhärente Folge des Ausbleibens der Wirksamkeit ist, ist die Meldung im PSUR als SLEE-Fall abzugeben.

In allen anderen Situationen ist der Fall im Eilverfahren zu melden.

3.1.2.12 Wie sind SARs zu melden, die nach der Anwendung eines Fütterungsarzneimittels auftreten?

SARs, die bei oder nach der Behandlung mit einem Fütterungsarzneimittel auftreten, sind im Rahmen des Pharmakovigilanz-Meldeverfahrens zu melden. Wenn bei arzneimittelhaltigen Vormischungen, die zu einem Fütterungsarzneimittel verarbeitet worden sind, der Verdacht auf die Verursachung von Reaktionen bei Tieren oder Menschen besteht, sind sowohl die Vormischung als auch das Fütterungsarzneimittel unverzüglich zu untersuchen.

3.1.2.13 Wie ist bei unerwünschten Wirkungen von ‚Generika‘, Nachahmerprodukten und gemeinsam vertriebenen Produkten zu verfahren?

‚Generika‘ ist eine gebräuchliche Bezeichnung für Produkte, bei denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation – MA) auf einer früheren Zulassung eines anderen gleichen/vergleichbaren Produkts basiert.

Art der Zulassung	Verantw. Unternehmen	Spezifische Anweisungen
Echtes Generikum:	Jeder pharmazeutische Unternehmer ist für sein eigenes Produkt verantwortlich.	Behörden koordinieren alle für erforderlich erachteten Maßnahmen.
Nachahmerprodukt („Informed Consent“):		
1. Szenario:	Das Unternehmen ist Inhaber beider Zulassungen und daher für beide Produkte verantwortlich.	Maßnahmen einer Aufsichtsbehörde gelten für beide Produkte.
2. Szenario:	Eine Zulassung wird übertragen; dann ist jeder Zulassungsinhaber für sein eigenes Produkt verantwortlich.	Beide Zulassungsinhaber müssen engen Kontakt miteinander halten und sich gegenseitig über gemeldete Verdachtsfälle informieren. Maßnahmen einer Aufsichtsbehörde gelten für beide Produkte.
Gemeinsamer Vertrieb:	Der Zulassungsinhaber ist verantwortlich.	Der Mitbetreiber muss die Fälle unverzüglich dem Zulassungsinhaber melden. Der Zulassungsinhaber meldet die Fälle den Behörden und koordiniert alle weiteren Maßnahmen.

Eine ausführliche Definition hierzu findet sich in Artikel 13.1(a) der Richtlinie 2001/82 und in den relevanten Abschnitten der „Mitteilung an die Antragsteller“.

Im Rahmen dieses Leitfadens beschränken wir die Ausführungen hierzu auf die folgenden Arten und Beschreibungen:

- **Echtes Generikum:** Zulassung (MA) über ein abgekürztes Verfahren gemäß 13.1(a)iii der Richtlinie 2001/82 erlangt.
- **Nachahmerprodukt:** („Informed Consent“): Zulassung über ein abgekürztes Verfahren gemäß Artikel 13.1(a)i der Richtlinie 2001/82 erlangt.
- **Gemeinsamer Vertrieb:** Ein Produkt wird von zwei verschiedenen Unternehmen unter derselben Zulassungsnummer vertrieben.

3.1.2.14 Müssen SARs, die den Behörden schon direkt gemeldet worden sind, auch von dem pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden?

Auch wenn dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist, dass eine andere Person bereits eine unerwünschte Wirkung auf eines seiner Produkte direkt an die Behörde eines Mitgliedstaates gemeldet hat, soll der pharmazeutische Unternehmer dennoch dieselbe Reaktion nochmals melden und der Behörde mitteilen, dass seine Meldung wahrscheinlich ein Duplikat einer bereits erfolgten Meldung ist.

In einer solchen Situation muss der pharmazeutische Unternehmer unbedingt alle verfügbaren Details angeben, ggf. auch ein Aktenzeichen, das die Behörde dem Meldenden mitgeteilt hat, damit das Duplikat leichter identifiziert werden kann.

3.1.2.15 Müssen alle klinischen Symptome entsprechend den VEDDRA¹-Codes und -Begriffen codiert werden?

Hierzu besteht noch keine gesetzliche Verpflichtung; es empfiehlt sich jedoch, in den aktuellen Regelwerken nachzusehen, auch wenn diese rechtlich nicht bindend sind.

¹ VEDDRA: Liste klinischer Begriffe, siehe EMEA/CVMP/413/99-Final

3.2 Codierung des Kausalzusammenhangs

3.2.1 Was ist unter der Codierung des Kausalzusammenhangs zu verstehen?

Pharmazeutische Unternehmer können jeweils vermerken, ob sie einen Kausalzusammenhang zwischen dem/den verdächtigen Produkt(en) und der/den gemeldeten unerwünschten Wirkung(en) annehmen. Dabei sollen die für die Beurteilung angewendeten Kriterien angegeben werden.

3.2.2 Wie wird dieser Kausalzusammenhang ausgedrückt?

Es ist wichtig, dass der Kausalzusammenhang mit Hilfe des „ABON“-Systems ausgedrückt wird. Für diesen Zweck hat die EMEA/CVMP eine Leitlinie entwickelt, die einen allgemeingültigen, einheitlichen Ansatz für die Bewertung des Kausalzusammenhangs liefert (siehe EMEA/CVMP/552/03).

Nach diesem System gibt es vier Kategorien von Kausalzusammenhängen:

„A“: wahrscheinlicher Kausalzusammenhang.

„B“: möglicher Kausalzusammenhang.

„O“: nicht klassifizierbar (Fälle, bei denen keine zuverlässigen Daten vorliegen oder die Informationen nicht ausreichen, um Schlussfolgerungen zu ziehen).

„N“: Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel ist unwahrscheinlich.

3.2.3 Welche Faktoren sollen bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs bei einer SAR berücksichtigt werden?

Bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs sollen die folgenden Faktoren berücksichtigt werden:

1. Zeitlicher Zusammenhang, einschließlich des Abklingens der unerwünschten Wirkung und des erneuten Auftretens nach wiederholter Verabreichung (im klinischen Verlauf), oder Zusammenhang in Bezug auf anatomische Stellen.
2. Pharmakologische Erklärung, Blutspiegel, bisherige Erkenntnisse zum Präparat.
3. Auftreten von charakteristischen klinischen oder pathologischen Anzeichen.
4. Ausschluss anderer Ursachen.
5. Vollständigkeit und Zuverlässigkeit der Daten in den Fallbeschreibungen.
6. Quantitative Messung des Beitrags eines Produktes zur Entstehung einer unerwünschten Wirkung (Dosis/Wirkung-Beziehung).

3.2.4 Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „wahrscheinlich“ gelten kann?

Für die Einstufung in Kategorie „A“ (wahrscheinlicher Kausalzusammenhang) sollten alle folgenden Minimalkriterien erfüllt sein:

- Es soll ein nachvollziehbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen der Anwendung des Produktes und dem Eintreten und der Dauer der gemeldeten Reaktion bestehen.
 - Die Beschreibung der klinischen Symptome sollte mit den bekannten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Präparats vereinbar oder zumindest plausibel sein.
 - Es soll keine anderen, gleichermaßen plausiblen Erklärungen für den Fall geben (falls diese vorgebracht werden: Sind sie überprüft? Wie gesichert sind sie?)
 - Die gleichzeitige Anwendung anderer Präparate oder das Vorliegen von Erkrankungen soll bei der Beurteilung berücksichtigt werden. Falls entweder andere Präparate oder Erkrankungen die Symptome verursacht haben könnten, ist die Einstufung als „wahrscheinlicher Kausalzusammenhang“ nicht mehr möglich.
- Wenn eine der obigen Voraussetzungen nicht erfüllt werden kann (aufgrund widersprüchlicher Daten oder fehlender Informationen), dürfen diese Meldungen nur als „B“ (möglicher Kausalzusammenhang), „N“ (unwahrscheinlicher Kausalzusammenhang) oder „O“ (nicht klassifizierbar/nicht bewertbar) eingestuft werden.
- Bei erneuter Verabreichung des Präparats ist eine erneute Reaktion ein starkes Indiz. Bei keiner Reaktion auf eine erneute Verabreichung liegt wahrscheinlich die Kategorie „N“ vor.

3.2.5 Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „möglich“ gelten kann?

Die Einstufung in Kategorie „B“ (möglicher Kausalzusammenhang) wird empfohlen, wenn eine Verursachung durch das Präparat eine (von mehreren) möglichen und plausiblen Ursachen für den beschriebenen Fall ist, die Daten jedoch nicht die Kriterien für die Einstufung in Kategorie „A“ erfüllen.

3.2.6 Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Kausalzusammenhang als „unwahrscheinlich“ gelten kann?

Für die Einstufung in Kategorie „N“ (unwahrscheinlicher Kausalzusammenhang) sollen hinreichende Informationen vorliegen, um zweifelsfrei feststellen zu können, dass der Fall wahrscheinlich nicht auf einen Kausalzusammenhang mit dem Präparat zurückzuführen ist. Sie sollten zu 95 % sicher sein, dass der Fall nicht durch das Präparat verursacht wurde.

3.2.7 Welche Mindestvoraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Fall als „nicht klassifizierbar/nicht bewertbar“ gelten kann?

Die Voraussetzungen für die Einstufung in Kategorie „O“ (nicht klassifizierbar/nicht bewertbar) sind gegeben, wenn zuverlässige Daten zu einer SAR nicht vorliegen oder nicht ausreichen, um eine Beurteilung des Kausalzusammenhangs vorzunehmen.

3.2.8 Müssen Verdachtsfälle bei Menschen codiert werden?

Nein, es besteht keine Verpflichtung zur Codierung von Verdachtsfällen bei Menschen.

3.2.9 Müssen bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Präparate Produkte anderer Hersteller codiert werden?

Nein, und es wäre wahrscheinlich auch unmöglich, da man keinen Zugriff auf die Bedingungen hat, unter denen solche Produkte zugelassen worden sind. Auf eine gleichzeitige Anwendung geht man am besten im frei formulierten Teil der Meldung ein.

3.3 Meldungen aus einem Drittland

3.3.1 Was ist unter einem Drittland zu verstehen?

Ein Drittland ist ein Land außerhalb des EWR, der die EU-Länder sowie Island, Liechtenstein und Norwegen umfasst.

3.3.2 Muss eine in einem Drittland auftretende SAR gemeldet werden?

Dies ist eine sehr strittige Frage, die auch Gegenstand des laufenden VICH-Prozesses ist. Das vorliegende Dokument kann daher lediglich wiedergeben, was die derzeitigen Regelwerke vorsehen.

Dieser Punkt ist freilich in den EU-Richtlinien geregelt. In der Praxis sieht es so aus, dass die EU-Behörden diese Information insbesondere bei zentral zugelassenen Produkten für wichtig erachten. Obgleich diese gesetzliche Verpflichtung auch für nationale Zulassungen (bei national vertriebenen oder gegenseitig anerkannten Produkten) besteht, sind einige zuständige Behörden möglicherweise noch nicht darauf vorbereitet, diese Meldungen entgegenzunehmen und zu bearbeiten.

Eine allgemeine Übersicht über das Verfahren zur Meldung von in Drittländern aufgetretenen SARs gibt der Entscheidungsbaum in Anhang 2.

3.3.3 Sind alle in einem Drittland auftretenden SARs meldepflichtig?

Generell ja, wobei die Behörden aus praktischen Gründen eine gewisse Filterung bei den Meldungen zulassen. Wichtige Aspekte sind hierbei:

1. Die Tatsache, dass das Produkt innerhalb der EU oder im betreffenden Mitgliedstaat dem Drittland-Produkt „im Wesentlichen vergleichbar“ ist. Bezüglich der Gleichartigkeit verweisen wir auf die im VICH-Prozess vorgeschlagene Definition, in der:

→ das gleiche pharmazeutische Tierarzneimittel (TAM) definiert ist als ein TAM, das von demselben Zulassungsinhaber stammt, der für die Pharmakovigilanz bei diesem TAM mit vergleichbaren Formulierungen und vergleichbarer Dosierung und den gleichen Anwendungsgebieten verantwortlich ist.

→ das gleiche biologische TAM definiert ist als ein TAM, das von demselben Zulassungsinhaber stammt, der für die Pharmakovigilanz bei diesem TAM mit vergleichbaren Formulierungen, vergleichbarer Dosierung, vergleichbaren Herstellungsspezifikationen und den gleichen Anwendungsgebieten verantwortlich ist.

2. Die Frage, ob die unerwünschte Wirkung als erwartet oder unerwartet zu betrachten ist (unter Berücksichtigung der Unterschiede in den jeweiligen SPCs).

Mehrere pharmazeutische Unternehmer haben sich jedoch entschlossen, diese Filterung nicht anzuwenden und den zuständigen Behörden alle relevanten Daten zu übergeben.

Die zentrale Information bei der Behandlung von Drittland-Fällen ist, ob die zuständigen Behörden dieser Länder es für notwendig erachten, aufgrund der gemeldeten Fälle amtliche Maßnahmen zu ergreifen. Diese Information ist für die zuständigen Behörden in der EU naturgemäß von größter Wichtigkeit.

3.3.4 An wen müssen diese Drittland-Fälle gemeldet werden?

Diese schwerwiegenden und unerwarteten Fälle müssen bei allen zentral zugelassenen Produkten an die EMEA und an alle Mitgliedstaaten, in denen das Produkt national zugelassen ist, unverzüglich gemeldet werden, in jedem Fall aber spätestens 15 Kalendertage nach dem Tag des Eingangs der Mitteilung beim pharmazeutischen Unternehmer innerhalb der EU.

Zusätzlich sind alle in Drittländern aufgetretenen unerwarteten unerwünschten Wirkungen in den PSUR in Form von „Line Listings“ (Zusammenstellung der Einzelfallmeldungen) zu melden (siehe 3.4.2).

3.4 Periodic Safety Update Reports (PSURs)

3.4.1 Was ist ein PSUR?

Ein ‚Regelmäßiger Aktualisierungsbericht zur Arzneimittelsicherheit (PSUR)‘ ist ein Bericht, der in festen zeitlichen Abständen vom pharmazeutischen Unternehmer für ein Tierarzneimittel erstellt wird.

Dieser Bericht soll den zuständigen Behörden den Stand der weltweiten wissenschaftlichen Erfahrungen bezüglich der Sicherheit eines Tierarzneimittels zu festgelegten Zeitpunkten nach der Zulassung vermitteln. Von den pharmazeutischen Unternehmern wird erwartet, dass sie zu diesen Zeitpunkten kurz gefasste summarische Informationen zusammen mit einer kritischen Beurteilung von Risiken und Nutzen des Produkts unter Berücksichtigung von nach der Zulassung gewonnenen neuen oder veränderten Erkenntnissen liefern.

3.4.2 Welchem Zweck dient der PSUR?

Der Zweck der Meldung von spezifischen, konkreten Fällen ist in erster Linie die Erfassung von Informationen zu neuen oder unbekanntem Fällen oder die Beurteilung, ob direkte Maßnahmen erforderlich sind. PSURs dienen hingegen einem anderen Zweck, und zwar in erster Linie der Feststellung, ob neue Daten verfügbar sind oder ob die Häufigkeit bekannter unerwünschter Wirkungen zugenommen hat. Diese Daten können zu weiteren Untersuchungen führen, was in Extremfällen zu einer Änderung der zugelassenen Anwendung für das Produkt führen könnte. In den meisten Fällen bestätigt der Bericht jedoch, dass das Produkt tatsächlich sicher und „gebrauchstauglich“ ist. Es ist wichtig, diesen Zweck bei der Erstellung der Berichte im Auge zu behalten.

Die Meldung besteht oft nur aus einer Auflistung, dem so genannten „Line Listing“ (siehe 3.4.5). Die Abgabe einer frei formulierten kritischen Einschätzung und die Klassifizierung der Verdachtsfälle anhand des „ABON“-System sind jedoch obligatorisch. Hier soll keine ausführliche Abhandlung verfasst werden, sondern die Information soll der richtigen sachlichen Einordnung der beobachteten Fälle dienen. Dabei besteht auch die Gelegenheit zu schildern, wenn Dinge, die bei der praktischen Anwendung aufgetreten sind, bestimmte Veränderungen der Häufigkeit (Inzidenz) von Verdachtsfällen erklären können. Darüber hinaus ermöglicht eine umfassende Erläuterung den Behörden, sachgerechte Entscheidungen zu treffen.

3.4.3 Wann ist ein PSUR einzureichen?

Soweit im Rahmen der Zulassung nichts anderes vorgeschrieben ist, sind PSURs wie folgt einzureichen:

- In den ersten 2 Jahren nach der Zulassung: alle 6 Monate.
- In den 3 Folgejahren: alle 12 Monate.
- Nach 5 Jahren: bei Verlängerung der Zulassung (alle 5 Jahre)

Bei Vorliegen besonderer Umstände können die Behörden jederzeit einen zusätzlichen PSUR anfordern.

Der obige Zeitplan gilt für alle Arten von Zulassungen. Bei national und zentral zugelassenen Produkten sind diese Zeitvorgaben durchaus nachvollziehbar, während sie bei Produkten, die im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen

Anerkennung zugelassen wurden, oft weniger sinnfällig sind. In solchen Fällen ist es am besten, wenn die Zeitvorgaben zusammen mit dem Referenzmitgliedstaat (Reference Member State – RMS) im voraus festgelegt werden.

3.4.4 Welche Daten muss der Bericht enthalten?

Um eine sinnvolle Beurteilung zu ermöglichen, soll der Bericht nicht nur Daten zu den betreffenden Fällen, sondern auch Folgendes enthalten:

- Eine Kopie der neuesten genehmigten SPC.
- Eine Übersicht über Sicherheitsmaßnahmen, die irgendwo in der Welt in dem von dem PSUR abgedeckten Zeitraum eingeleitet worden sind (gegebenenfalls).
- Die Verkaufszahlen für das Produkt (siehe Abschnitt 3.4.9).
- Allgemeine Angaben, wie z. B. Name des Zulassungsinhabers, Name des Produkts, Registriernummer des Wirkstoffs usw. (die meisten dieser Daten werden bereits in der SPC enthalten sein).
- Eine Übersicht über alle weltweit gemeldeten SARs.

Neben den klassischen SARs „bei Tieren und Menschen im Zusammenhang mit der klinischen Sicherheit“ müssen auch die folgenden Informationen, soweit vorhanden, enthalten sein:

- SARs, die Ihnen in der Fachliteratur aufgefallen sind.
- Fälle, bei denen die MRL-Werte in Lebensmitteln überschritten wurden, auch wenn die in der Zulassung festgelegten Wartezeiten beachtet worden sind.
- Potenzielle Umweltprobleme.
- Fälle aus Anwendungsbeobachtungsstudien nach der Zulassung (einschließlich klinischer Studien mit einem bereits in den Verkehr gebrachten Tierarzneimittel).
- Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit.

3.4.5 Welche SARs sind in das „Line Listing“ aufzunehmen?

Die folgenden Meldungen müssen aufgenommen werden: Spontanmeldungen aus dem eigenen Land, aus anderen EU-Ländern und auch aus Ländern außerhalb der EU. Hierzu gehören alle Spontanmeldungen über SARs, die entweder bei Tieren oder bei Menschen aufgetreten sind, und alle Meldungen von Behörden. Fälle, die

in Anwendungs- oder Beobachtungsstudien nach der Zulassung aufgetreten sind, sollen gesondert behandelt werden.

Auch wenn Sie mit dem vom Meldenden angenommenen Zusammenhang zwischen dem Fall und Ihrem Produkt nicht einverstanden sind, muss dies gemeldet werden. Alle diese Daten müssen, wie in den Leitlinien vorgesehen, in Form des „Line Listing“ aufgeführt werden (siehe Seite 186 von Band 9).

3.4.6 Welche Daten sind bei einer im „Line Listing“ aufgeführten SAR anzugeben?

Den Schwerpunkt sollen die Daten der gemeldeten Fälle bilden. Ob ein Bericht als eine „echte Meldung“ zu betrachten ist, ist von mehreren Parametern abhängig. Welche Mindestangaben Sie von einem Meldenden bekommen müssen, damit ein Bericht die Voraussetzungen für eine vermutete unerwünschte Reaktion erfüllt, ist unter 3.1.1.4 angegeben. Folgende Daten müssen Ihnen für die Aufnahme eines Falles in das „Line Listing“ zur Verfügung stehen:

- Aktenzeichen des pharmazeutischen Unternehmers für die vermutete unerwünschte Reaktion.
- Datum der Behandlung und Datum der aufgetretenen unerwünschten Wirkung.
- Wurde das Produkt empfehlungsgemäß angewendet?
- Anzahl der behandelten Tiere.
- Art und Alter der Tiere.
- Anzahl der Tiere, bei denen unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind und die schließlich verendet sind.
- Gleichzeitige Anwendung anderer Produkte.
- Frei formulierte Schilderung des Falls, einschließlich der Symptome und der Diagnose.
- Die „ABON“ Klassifizierung.

Bei der Auflistung der Fälle sollen Sie klar und deutlich angeben, ob bereits Berichte als Einzelfall gemeldet oder über die Behörden eingegangen sind.

3.4.7 Welchen Zeitraum soll der Bericht abdecken?

Um das Berichtswesen vernünftig zu gestalten und unnötige Meldungen zu vermeiden, wurde das Prinzip des „Common Birth Date“ eingeführt.

Der erste Tag der Zulassung eines Produkts in der EU gilt als EU Birth Date. Tierarzneimittel, die auch außerhalb der EU zugelassen sind, haben ein International Birth Date (IBD). Bei Tierarzneimitteln, die zuerst in der EU zugelassen wurden, ist das EU Birth Date das IBD. Zur verwaltungstechnischen Vereinfachung, und sofern vom Zulassungsinhaber gewünscht, kann für das IBD auch der letzte Tag des betreffenden Monats gewählt werden.

Dieses „Geburtsdatum“ legt auch den Zeitpunkt fest, an dem die Datenbank für den zu erstellenden PSUR „geschlossen“ werden muss (Data Lock Point – DLP). Im Sinne der internationalen Harmonisierung regelmäßiger Aktualisierungsberichte zur Arzneimittelsicherheit kann der Zulassungsinhaber die DLPs für die EU-Länder anhand des IBD anstelle des EU Birth Date festlegen; in einem solchen Fall muss der erste DLP innerhalb der ersten 6 Monate ab dem Datum der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU liegen.

Jeder PSUR muss den Zeitraum seit dem letzten Aktualisierungsbericht abdecken, muss immer innerhalb von 60 Tagen nach dem DLP vorgelegt werden und darf nur die bis zum DLP eingegangenen Informationen enthalten.

Die Termine für die Vorlage von Berichten zu national zugelassenen Produkten richten sich nach deren nationalen Zulassungsdaten.

3.4.8 Welche Sprache soll verwendet werden?

Grundsätzlich soll die englische Sprache verwendet werden. Auch für dezentrale und nationale Zulassungen ist Englisch die Sprache der Wahl. Außerdem pflegen die meisten pharmazeutischen Unternehmer ihre Datenbank in Englisch. Eine Übersetzung in eine nationale Sprache ist mit Schwierigkeiten verbunden und könnte sogar die Konsistenz der den verschiedenen Mitgliedstaaten vorgelegten Daten negativ beeinflussen. Zwar könnten manche Staaten auf der Vorlage von Berichten in ihrer Landessprache bestehen, es besteht jedoch keine Verpflichtung, diesem Wunsch nachzukommen.

3.4.9 Müssen für alle Mitgliedstaaten Verkaufszahlen vorgelegt werden?

Ja, Verkaufszahlen müssen für jedes einzelne Land angegeben werden, wann immer dies möglich ist.

3.4.10 Wie werden bei Produkten für mehrere Tierarten die Verkaufszahlen einer Tierart zugeordnet?

Wissenschaftlich betrachtet ist die Aufteilung von Verkaufszahlen auf einzelne Tierarten schwierig. Am sinnvollsten erscheint die Lösung, eine Verkaufszahl ohne spekulative Zuordnungen anzugeben. Manche Behörden erkennen jedoch eine einzige Verkaufszahl bei einem Produkt für mehrere Tierarten nicht an. In diesen Fällen sollte eine realistische Abschätzung auf der Grundlage der von der Vertriebsabteilung vorgelegten Daten möglich sein.

3.4.11 Wie lässt sich die Anzahl der verabreichten Dosen berechnen?

Bei einer Packungsgröße für die Einzelanwendung (z. B. Impfstoff) ist es recht einfach, da die Anzahl der Dosen mit der Anzahl behandelter Tiere identisch ist.

Falls das Produkt eine Packungsgröße für die Mehrfachanwendung ist und überdies bei verschiedenen Tierarten und Altersgruppen angewendet werden kann, wird die Feststellung der Anzahl verkaufter Dosen schwierig. Für einen konsistenten Bericht, der zu einer stimmigen Beurteilung führen soll, muss vorab definiert werden, wie die Verkaufszahlen zu der Anzahl behandelter Tiere in Relation zu bringen sind.

Hierfür ist es ratsam, eine nachvollziehbare Formel aufzustellen, welche die Aufteilung der verkauften Dosen auf die verschiedenen Tierarten sowie die verschiedenen Dosierungen bei den einzelnen Tierarten berücksichtigt. Es empfiehlt sich, die zur Berechnung der Anzahl verabreichter Dosisseinheiten verwendete Formel in dem Bericht zu erläutern.

Im Falle wiederholter Verabreichung soll die Formel auch berücksichtigen, ob jede einzelne Verabreichung als Einzeldosis eingestuft wurde.

Außerdem ist die Anwendung standardisierter Lebendgewichte für die betreffenden Tierarten ratsam (siehe hierzu den folgenden Abschnitt 3.4.12).

3.4.12 Welche standardisierten Körpergewichte sollen in Formeln zur Dosiszahlberechnung eingesetzt werden?

Die EU-Behörden schlagen die folgenden Standardgewichte vor:

Ausgewachsenes Pferd: 550 kg

Rind:

Kuh: 550 kg

Neugeborenes Kalb: 50 kg

Mastkalb: 150 kg

Schaf:

Ausgewachsenes Schaf: 60 kg

Lamm: 10 kg

Schwein:

Sau/Eber: 160 kg

Absatzferkel: 25 kg

Mastschwein: 60 kg

Hund: 20 kg

Katze: 5 kg

Für andere Tierarten schlägt IFAH-Europe die folgenden Standardgewichte vor:

Geflügel:

Broiler: 1 kg

Legehennen: 2 kg

Pute: 10 kg

Tauben: 30 Tauben/Liter Trinkwasser

3.4.13 Welche SARs sind bei Berechnung der Inzidenz zu berücksichtigen?

Inzidenzraten sollen auf der Grundlage der mit „A“, „B“ oder „O“ codierten Fälle von Reaktionen bei Tieren berechnet werden. SARs bei Menschen, mit „N“ codierte Fälle bei Tieren, Verdachtsfälle auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit sowie potenzielle Umweltprobleme dürfen nicht in die Berechnung eingehen.

3.4.14 Sind SARs nach einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung bei Berechnung der Inzidenz zu berücksichtigen?

Es ist gängige Praxis, sowohl Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach nicht bestimmungsgemäßer Anwendung als auch Fälle nach bestimmungsgemäßer Anwendung zu berücksichtigen. Der pharmazeutische Unternehmer kann jedoch,

wenn dies begründet ist, Fälle nach nicht bestimmungsgemäßer Anwendung und Fälle nach bestimmungsgemäßer Anwendung getrennt aufzuführen.

3.4.15 Gibt es eine standardisierte Terminologie für die Beschreibung der Inzidenzraten?

IFAH-Europa empfiehlt die folgende Einteilung:

- Sehr häufig ($>1/10$);
- Häufig ($>1/100$, $<1/10$);
- Gelegentlich ($>1/1.000$, $<1/100$);
- Selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$);
- Sehr selten ($<1/10.000$).

3.5 SARs in klinischen Studien

3.5.1 Müssen in klinischen Prüfungen aufgetretene Fälle gemeldet werden?

Es muss klar unterschieden werden, ob das Prüfpräparat bzw. die Prüfpräparate, welche(s) die Nebenwirkung verursacht haben könnte(n), zugelassen ist (sind) oder nicht. Verdachtsfälle bei zugelassenen Produkten sind im Rahmen des normalen Meldeverfahrens wie für jedes zugelassene Produkt zu melden. Prüfungen mit Kontrollpräparaten bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit. Es ist durchaus möglich, dass Ihr eigenes Prüfpräparat nicht zugelassen ist, das Kontrollpräparat aber schon, speziell bei Prüfungen in mehreren Mitgliedstaaten.

Ein besonderes Problem ergibt sich, wenn Sie ein zugelassenes Produkt in einer klinischen Prüfung für eine nicht zugelassene Anwendung (z. B. eine neue Tierart) einsetzen. Solche Fälle gehören in die Kategorie der nicht bestimmungsgemäßen Anwendung. Für diese Art der Studie benötigen Sie in den meisten Mitgliedstaaten eine spezielle Ausnahmegenehmigung. Es wird dringend empfohlen, sich vorab mit den Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt werden soll, hierüber zu verständigen.

Ein weiteres spezielles Problem tritt bei der Planung von Studien zur Untersuchung bestimmter Sicherheitsaspekte bei einem zugelassenen Produkt auf. Solche Studien werden in der Regel auf der Grundlage von Ergebnissen und Berichten aus der Praxis konzipiert. Es wird nachdrücklich empfohlen, sich über eine solche Studie

vorab mit den Behörden auszutauschen. Darüber hinaus gibt es ein spezielles Regelwerk zu dieser Art von Studie, das zu befolgen ist (EMA/CVMP/044/99).

3.5.2 Wie sind Verdachtsfälle, die in Studien mit nicht zugelassenen Produkten auftreten, zu behandeln?

Grundsätzlich werden diese Fälle nach den Richtlinien der ‚Guten Klinischen Praxis‘ (GCP) behandelt, die auf den VICH-Leitlinien basieren. Ausführliche Informationen hierzu stehen im GCP-Handbuch der FEDESA, das bei IFAH-Europe erhältlich ist.

Darüber hinaus wird dieser Punkt von den nationalen Behörden geregelt, wenn diese ihre Genehmigungen für klinische Prüfungen erteilen.

Generell ist es beim Aufstellen des Prüfplans für eine Studie wesentlich, dass der Abschnitt zum Thema SARs sorgfältig bewertet wird. Oft sind Sofortmaßnahmen erforderlich, und dann sind gute, klare Anweisungen überaus wichtig.

Ein gutes Prinzip ist die Aufzeichnung möglichst vieler Daten. Im Zweifelsfall gilt: den Fall als SAR erfassen und untersuchen. Diese Daten könnten bei der abschließenden Nutzen/Risiko-Analyse des neuen Produkts sehr hilfreich sein.

4. PERSONELLE, TECHNISCHE UND ADMINISTRATIVE AUSSTATTUNG

4.1 Qualifizierte Person (QP)

4.1.1 Muss jeder pharmazeutische Unternehmer eine Qualifizierte Person haben?

Es ist gesetzlich vorgeschrieben, dass jeder pharmazeutische Unternehmer eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche QP hat (Artikel 74 der Richtlinie 2001/82/EG). Die EU-Gesetzgebung legt jedoch nicht fest, welche Qualifikation diese Person haben muss. Die meisten Länder haben ein eigenes System, bei dem der Schwerpunkt oft auf einer naturwissenschaftlichen/medizinischen Ausbildung in Verbindung mit einer gewissen Erfahrung im Bereich der Pharmakovigilanz liegt. Die QP ist sowohl intern als auch nach außen die Hauptanlaufstelle für alle Pharmakovigilanz Informationen im Bereich des Unternehmens. Sie informiert außerdem die Behörden und liefert diesen bei Bedarf zusätzliche Informationen.

4.1.2 Muss ein pharmazeutischer Unternehmer in jedem EU-Mitgliedstaat eine Qualifizierte Person haben?

Man muss für alle Zulassungen eine QP haben, jedoch ist man nicht verpflichtet, für jeden Mitgliedstaat eine QP zu haben. Es ist allerdings oft empfehlenswert, einen lokalen Ansprechpartner in den einzelnen Ländern zu haben. Bei der Pharmakovigilanz ist eine gute Kommunikation mit den verschiedenen Behörden wirklich unabdingbar.

4.2 Datenbank

4.2.1 Braucht ein pharmazeutischer Unternehmer eine Datenbank?

Ja, die Richtlinien schreiben vor, dass ein pharmazeutischer Unternehmer ein System einrichten und unterhalten muss, durch das sichergestellt ist, dass Informationen zu allen SARs, die den Mitarbeitern des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich des Außendienstes gemeldet werden, erfasst und eingeordnet werden, sodass sie von mindestens einem Punkt innerhalb der EU aus, den der pharmazeutische Unternehmer benennt, abgerufen werden können.

Für eine Datenbank, in der spezifische personenbezogene Daten erfasst werden, gelten selbstverständlich die gesetzlichen Vorschriften für Datenbanken und die Datenschutzbestimmungen.

4.2.2 Muss das Pharmakovigilanz-System ein digitales System sein?

Nein, die Leitlinien schreiben lediglich die Unterhaltung eines Systems vor, ohne vorzugeben, ob dieses System EDV- oder papiergestützt zu sein hat.

Erfahrungsgemäß sind digitale Systeme jedoch praktischer und zuverlässiger (Schutz vor Datenverlust, einfachere Datenanalyse usw.). Neben diversen unternehmenseigenen EDV-gestützten Systemen werden auch verschiedene kommerzielle Datenbanklösungen angeboten.

4.2.3 Muss auf das System von jedem EU-Mitgliedstaat aus zugegriffen werden können?

Nein, es genügt, wenn das System wenigstens einen Zugangspunkt innerhalb der EU hat. Das Unternehmen kann dabei den Ort dieses Zugangspunkts frei wählen.

4.3 Schriftliche Regelwerke zur veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz

4.3.1 Muss jeder pharmazeutische Unternehmer ein schriftliches Regelwerk zur veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz haben?

Auch wenn keine Verpflichtungen hinsichtlich eines schriftlichen Regelwerks oder einer Betriebsanweisung (Standard Operating Procedure – SOP) bestehen,

so sind diese doch dringend zu empfehlen. Schriftliche Regelwerke helfen dem Unternehmen sicherzustellen, dass der Pharmakovigilanz-Prozess hohen Qualitätsstandards entspricht. Außerdem helfen sie bei der Beseitigung von Schwachstellen im Ablauf.

Wenn Sie ein Regelwerk haben, sorgen Sie dafür, dass jeder Mitarbeiter im Unternehmen über den Inhalt des Dokuments und seine Bedeutung informiert ist.

4.3.2 Welche Punkte sind beim Erstellen eines Regelwerks für die Pharmakovigilanz zu beachten?

Beim Erstellen eines Regelwerks sind alle gesetzlichen sowie alle unternehmensinternen Bestimmungen zu berücksichtigen. Unternehmensinterne Bestimmungen können niemals gesetzliche Vorschriften außer Kraft setzen.

Regelwerke sind so anzulegen und abzufassen, dass die gesetzlichen Bestimmungen über Fristen und Termine erfüllt werden.

Regelwerke müssen mindestens die Definition von SARs sowie die unternehmensinternen Verfahrensregeln für die Erfassung, Prüfung und Meldung von SARs beinhalten.

4.3.3 Ist es notwendig, betroffene Mitarbeiter des Unternehmens in Bezug auf Regelwerke für die Pharmakovigilanz zu schulen?

Ja, die Schulung betroffener Mitarbeiter dient nicht nur als Nachweis gegenüber den Behörden, dass das Unternehmen seine Pflichten erfüllt, sondern trägt auch zu einem qualitativ besseren Pharmakovigilanz-System bei.

Außerdem ist es weitaus besser, eine flexible und praxisgerechte SOP zu haben als ein Regelwerk, das nicht befolgt wird.

5. KOMMUNIKATION MIT BEHÖRDEN ÜBER FRAGEN UND MAßNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER PHARMAKOVIGILANZ

Die Kommunikation über Inhalte der Pharmakovigilanz ist nicht einfach. Niemand spricht gerne über „unangenehme“ Erfahrungen im Zusammenhang mit eigenen Produkten. Meldende sind sich nicht immer bewusst, welche Vorteile die Meldungen bringen, oder scheuen sich gar, dem Zulassungsinhaber solche Dinge zu melden. Behörden haben manchmal Zweifel daran, ob alle Maßnahmen zur Erlangung sämtlicher verfügbaren Daten getroffen und alle Meldungen und Berichte vorschriftsmäßig abgegeben wurden.

Aus diesen Gründen ist es wichtig zu beurteilen, was zur Verbesserung der Kommunikation nach außen und damit zur Verbesserung der Information über Pharmakovigilanz getan werden kann.

5.1 Wie lässt sich das Meldewesen generell verbessern?

Grundsätzlich kann jede Person eine unerwünschte Wirkung melden. In der Praxis sollte jedoch nicht nur die Anzahl der Meldungen, sondern auch die Qualität der Daten berücksichtigt werden. In dieser Hinsicht liegt es auf der Hand, dass sich die Bemühungen auf die Tierärzte konzentrieren müssen. Diese Personengruppe besitzt die wissenschaftliche Qualifikation und verfügt außerdem über die entsprechende Praxiserfahrung. Die positive Unterstützung und das Verständnis seitens dieser Gruppe tragen zur Steigerung der Quantität und der Qualität der Meldungen bei.

5.2 Wie kann man Kunden und Endanwender von der Bedeutung der Meldungen überzeugen?

Wie bereits erwähnt, sind Tierärzte die wertvollsten Partner. Leider ist es nicht immer einfach, diese Personengruppe von der Bedeutung der Meldungen zu überzeugen, da der Hauptinhalt ihrer täglichen Arbeit die Erfüllung von Kundenbedürfnissen und nicht das Ausfüllen von Formularen ist. Dennoch ist es für den Erfolg und die Effektivität der Pharmakovigilanz wichtig, das Problembewusstsein der Tierärzte und ihre Kooperationsbereitschaft zu fördern. Das konsequente Melden von Nebenwirkungen führt zur erhöhten Sicherheit und Qualität der Behandlung. Davon profitieren nicht nur die Tierärzte, sondern auch ihre Kunden und Patienten. Verbesserte Anwendungsinformationen verringern die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen, was unmittelbar dem Wohlbefinden der Tiere zugute kommt. Die Steigerung des Wohlbefindens der Tiere wiederum entspricht den hohen ethischen Werten von Tierärzten. Vor allem aber ist unser eigenes Verhalten wichtig. Daher sind die folgenden Aspekte zu bedenken:

- Ein Meldender hat Anspruch auf eine schnelle und persönliche Antwort.
- Eine gute, wissenschaftlich fundierte Hilfestellung wird immer begrüßt und geschätzt.
- Geben Sie dem Meldenden klare Anweisungen zur Erreichbarkeit Ihres Unternehmens bei SARs an die Hand.
- Informieren Sie den Meldenden stets über das abschließende Ergebnis.
- Geld sollte nie als Ansporn für Meldungen eingesetzt werden!

5.3 Wie können bestmögliche Informationen beschafft werden?

Es ist ungemein wichtig, dass qualitativ gute Daten vorliegen. Drei Hauptpunkte sind hierbei zu beachten:

- Der Fall muss persönlich verfolgt werden.
 - Beschaffung möglichst vieler Daten in möglichst kurzer Zeit. Die qualitativ besten Daten lassen sich beschaffen, solange der Fall noch „frisch“ ist.
 - Beschaffung aller Daten. Auch hier ist die persönliche Nachverfolgung des Falls unerlässlich.
- Es kommt entscheidend darauf an, dass „offen kommuniziert wird“.

5.4 Welche Punkte sollen bei der Kommunikation mit Behörden berücksichtigt werden?

Selbstverständlich sind alle gesetzlichen Vorschriften (siehe weiter oben) genau zu befolgen. Bei der „guten Pharmakovigilanz-Praxis“ geht es jedoch um mehr. Entscheidend sind wiederum Offenheit und pro aktive Kommunikation. Daher sollten Sie bei der Meldung von Fällen Folgendes beachten:

- Frühzeitige Meldung des Falls. Es ist wesentlich besser, eine sehr kurze Meldung zu einem frühen Zeitpunkt abzugeben und die Daten später zu vervollständigen, als abzuwarten, bis alle erforderlichen Informationen verfügbar sind. Dann ist es schwieriger, zusätzliche Daten zu beschaffen. Auch wenn Behörden eine Maßnahme für erforderlich erachten, sollten sie frühzeitig informiert werden.
- Die gesamte Kommunikation soll klar und aussagefähig sein. Allgemeine Standardaussagen sollten vermieden werden.
- Durch Optimierung der Beziehungen zu Behörden mittels einer klaren, offenen Kommunikation erhöht sich außerdem die Wahrscheinlichkeit, dass die Behörden von sich aus frühzeitig potenzielle Probleme mitteilen.

5.5 Ist unternehmensinterne Kommunikation wichtig?

Arzneimittelhersteller sind oft große Unternehmen, die aus verschiedenen Abteilungen mit unterschiedlichen Interessen bestehen. Es ist wichtig, dass intern die richtigen Informationen zur Pharmakovigilanz verbreitet werden. Stellen Sie sicher, dass diese Kommunikation definitiv erfolgt. Schließlich liefert die „gute Pharmakovigilanz-Praxis“ wertvolle Informationen über die eigenen Produkte, was dem gesamten Unternehmen zugute kommt.

Stellen Sie außerdem sicher, dass gute, klare Anweisungen zur internen Pharmakovigilanz-Politik bestehen. Dadurch wird das Meldewesen verbessert und garantiert, dass Meldungen in der bestmöglichen Weise gehandhabt werden. Die beste Methode zur Umsetzung dieser Anweisungen ist eine formelle Schulung zu den Pharmakovigilanz-Richtlinien des Unternehmens.

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

ABON	„A“: wahrscheinlicher Kausalzusammenhang „B“: möglicher Kausalzusammenhang „O“: nicht klassifizierbar „N“: Kausalzusammenhang unwahrscheinlich
CA(s)	Competent Authority(ies) – zuständige Behörde(n)
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products – Ausschuss für Tierarzneimittel
DLP	Data Lock Point (Stichtag für die Aufnahme von Einzelfällen in das PSUR-Line Listing)
EMA	European Medicines Evaluation Agency (http://www.emea.eu.int) – Europäische Arzneimittelagentur (Zulassungsbehörde)
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum (EWR)
FEDESA	European Federation for Animal Health (jetzt IFAH-Europe)
FVE	Federation of the Veterinarians of Europe (http://www.fve.org)
GCP	Good Clinical Practice – „Gute Klinische Praxis“
GL	Guideline – Leitlinie
GMP	Good Manufacturing Practice – „Gute Herstellungspraxis“
IBD	International Birth Date – Internationales Erstzulassungsdatum
IFAH-Europe	Eine Division der IFAH (International Federation for Animal Health)

Line listing	Zusammenstellung der Einzelfallmeldungen
MA	Marketing Authorisation – Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassung)
MAH(s)	Marketing Authorisation Holder(s) – pharmazeutische(r) Unternehmer (Zulassungsinhaber)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRL	Maximum Residue Limit – Rückstandshöchstmenge
MS(s)	Member State(s) – Mitgliedstaat(en)
PMS	Post-Marketing Study – Anwendungsbeobachtungsstudie nach der Zulassung
PSURs	Periodic Safety Update Reports – regelmäßige Aktualisierungsberichte zur Arzneimittelsicherheit
PhV	Pharmakovigilanz
QA	Quality Assurance – Qualitätssicherung
QP	Qualified Person – Qualifizierte Person
RMS	Reference Member State – Referenzmitgliedstaat
SAR	Suspected Adverse Reaction – vermutete unerwünschte Reaktion
SLEE	Suspected Lack of Expected Efficacy – Verdacht auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit
SOP	Standard Operating Procedure – Standard Arbeitsanweisung
SPC	Summary of Product Characteristics – Zusammenfassung der Produktmerkmale (Fachinformation)
TAM	Tierarzneimittel
VICH	Veterinary International Conference on Harmonisation (http://vich.eudra.org)
VEDDRA	Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Affairs (http://www.veddra.org)

ANHÄNGE

Anhang 1:

Internet-Links zu den Gesetzestexten und zu anderen amtlichen Dokumenten

Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des EU-Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel

<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2001/nov/Codifications/VetCode2001-82/2001-82DE.pdf>

Richtlinie 91/412 der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-5/pdfs-en/910412de.pdf>

Verordnung 2309/93 des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-5/pdfs-en/932309de.pdf>

Verordnung 1084/2003 und Verordnung 1085/2003 der Kommission über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde bzw. die unter die Verordnung 2309/93 des Rates fallen

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new v1/reg comm 1084 2003 de.pdf>

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new v1/reg comm 1085 2003%20 de.pdf>

„Rules governing medicinal products in the European Union“:

VOLUME 6A: Verfahren zur Genehmigung für das Inverkehrbringen, Chapter 5 Variations (Januar 2004)

http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-6/A/vol6a_chap5_2004-01-02.pdf

VOLUME 9: Pharmakovigilanz (Dezember 2001)

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-9/pdf/Vol9en.pdf>

(siehe Part II, Seite 151, zu Tierarzneimittel)

EMEA/CVMP-Dokumente: <http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm>

Siehe „Guidance documents“ / „Pharmacovigilance“ zu:

- endgültigen Leitlinien
- Dokumenten mit zu berücksichtigenden Punkten (einschließlich VEDDRA)
- Positionspapieren

VICH: <http://vich.eudra.org/htm/guidelines.htm>

Leitlinienentwurf in Vorbereitung

Anhang 2:

Entscheidungsbaum für die Meldung einer beobachteten unerwünschten Wirkung nach Behandlung oder Kontakt mit einem Tierarzneimittel (TAM)

War die beobachtete Reaktion nach Behandlung oder Kontakt negativ und unbeabsichtigt?

↓ JA NEIN → Gemäß der SOP des Unternehmens verfahren (z. B. bei Anfragen)

Wurden die vier Mindestvoraussetzungen erfüllt, um die Reaktion als SAR zu definieren?

Identifizierte Quelle
 Angaben zu Tier/Mensch (Tierart, Anzahl, Geschlecht, Alter und/oder Gewicht
Bei Menschen: Geschlecht, Alter bzw. Erwachsener/Kind
Bei Umweltproblem: Angaben zum Ort)
 Produktangaben (Produktname, Pharmazeutischer Unternehmer)
 Angaben zum Ereignis

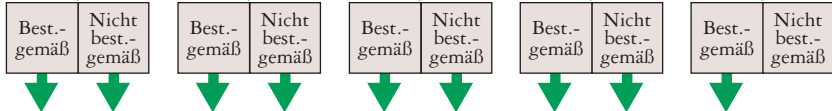
TAG NULL → ↓ JA NEIN → Nachforschen, um alle Mindestvoraussetzungen zu erfüllen. Den Fall weiter verfolgen.

Fällt die beobachtete unerwünschte Wirkung in den Gegenstandsbereich der veterinärmedizinischen Pharmakovigilanz in Europa?

klin. Sicherheit beim Menschen klin. Sicherheit beim Tier Überschreitung des MRL Umweltsicherheit Verdacht auf Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit Andere beobachtete Reaktionen

Untersuchung des unerwünschten Ereignisses zur Erlangung hinreichender Informationen zur Beurteilung (des Kausalzusammenhangs)

Hängt die SAR mit einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung zusammen?



Ist die SAR schwerwiegend? (Erfüllt sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien?)

- lebensbedrohende oder tödliche SAR
- SAR beim Menschen (Achtung: Asymptomatische Expositionen stellen keine SARs dar)
- SAR, die zu erheblicher Behinderung oder Invaldität führt
- SAR, die kongenitale Anomalien / Geburtsfehler bewirkt
- SAR, die bei den beh. Tieren ständig auftretende bzw. lang anhaltende Symptome hervorruft
- „Rückstandsprobleme“ sind grundsätzlich als nicht schwerwiegende SAR zu behandeln (nur PSUR)
- Bei Gruppenbehandlungen von Geflügel, Fischen oder Bienen gilt nur eine gesteigerte Inzidenz der obigen SARs als schwerwiegende SAR

Keine SAR !

Gemäß Unternehmens-SOPs verfahren (z. B. bei Anfragen oder Beanstandungen). Es ist ratsam, den Fall weiter zu verfolgen.

↓ JA
Schwerwiegende SAR (SSAR)

↓ NEIN
Nicht schwerwiegende SAR (NSSAR)

Ist die SAR erwartet? (Bereits in der SPC aufgeführt?)

Erwartete SSAR		Nicht Erw. SSAR	
Erwartete SSAR in MS	1,2	Nicht erwartete SSAR in MS	1,2
Erwartete SSAR in Drittland	1	Nicht erw. SSAR in Drittland	1,3

Erwartete NSSAR		Nicht Erw. NSSAR	
Erw. NSSAR in MS	1	Nicht erwartete NSSAR in MS	1
Erw. NSSAR in Drittland	1*	N. erw. NSSAR in Drittland	1

Wo trat die SAR auf? (Drittland?)

1. In PSUR aufnehmen (1* Bei nationaler Zulassung; Meldung ist nicht gesetzlich vorgeschrieben; bei zentraler Zulassung; Meldung hängt von den für die Zulassung geltenden Anforderungen ab). 2. Innerhalb von 15 Kalendertagen an Mitgliedstaat melden, in dem die SAR aufgetreten ist. 3. Innerhalb von 15 Kalendertagen an alle Mitgliedstaaten melden, in denen das Produkt zugelassen ist, und an die EMEA (und Mitgliedstaaten) bei zentraler Zulassung.

IFAH-Europe
Eine Division der IFAH
International Federation for Animal Health

Rue Defacqz, 1/Box 8
1000 Brüssel
Belgien
Tel.: 0032 2543 7560
Fax: 0032 2537 0049
E-Mail: techsec@ifahsec.org
<http://www.ifahsec.org/Europe>

März 2004

Deutsche Übersetzung :
Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz
des Bundesverbandes für Tiergesundheit e.V.
Aennchenplatz 6
53173 Bonn
Tel.: 0228 - 31 82 96
Fax: 0228 - 31 82 98
E-Mail: bft@bft-online.de
<http://www.bft-online.de>