

# Arzneimittelsicherheit

## Maßnahmen kennen und Sicherheit gewährleisten

In der Apotheke gehen Mitarbeiter täglich mit Arzneimitteln um – das ist eine Selbstverständlichkeit. Doch die Apotheke ist ebenso wie alle anderen Glieder in der Arzneimittelversorgungskette dafür verantwortlich, die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten und bei Mängeln oder unerwünschten Wirkungen umgehend zu reagieren. Was getan wird, um Arzneimittel sicher zu machen und welche Rolle die Apotheke spielt, wird im folgenden Beitrag dargestellt.

Die Maßnahmen zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit und Gefahrenabwehr bezeichnet man als Pharmakovigilanz. Dieser Bereich umfasst alle Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen und anderen arzneimittelbezogenen Problemen. Um die Arzneimittelsicherheit von Beginn an zu gewährleisten, spielt schon bei der Arzneimittelzulassung das Thema Risikomanagement eine bedeutende Rolle. Dementsprechend muss zu jedem neuen Arzneimittel ein Risikomanagementplan erarbeitet werden, der von den zuständigen Behörden (EMA, BfArM, PEI) im Rahmen der Zulassung beurteilt wird.

### Risikomanagementpläne (RMP)

Bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen ist es zum Zeitpunkt der Zulassung praktisch nicht möglich, alle Wirkungen und potentiellen Risiken in umfassender Weise zu beschreiben. Die Datenlage ist noch begrenzt, da das Arzneimittel nur über einen bestimmten Zeitraum an einer kleinen Anzahl von (nach bestimmten Kriterien) ausgewählten Patienten getestet wurde. Dadurch ist es schwierig, bestimmte Nebenwirkungen zu erfassen, die z. B.

- selten bzw. sehr selten vorkommen und/oder
- nur bei bestimmten Patientengruppen (z. B. Älteren) und/oder
- nur unter bestimmten Umständen (z. B. Begleitmedikation) und/oder
- nur bei bestimmter genetischer Veranlagung auftreten.

Das Ziel eines Risikomanagementplans (RMP) ist es, bekannte und vermutete Risiken, die das Nutzen-

Risiko-Verhältnis maßgeblich beeinflussen, zu beschreiben sowie Wissenslücken zu schließen. Laut Arzneimittelgesetz (AMG) muss bei jedem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels immer auch ein Risikomanagementplan eingereicht werden. Dieser ist mit seinen Maßnahmen zur fortlaufenden Beobachtung und Risikominimierung ein Bestandteil der Zulassung.

Mögliche Maßnahmen im Rahmen eines Risikomanagementplans:

- Schulungsmaterialien mit zusätzlichen und relevanten Hinweisen, worauf bei der Anwendung und im Behandlungsverlauf zu achten ist
- Kontrollierte Abgabesysteme (kontrollierte Distribution), mit denen sichergestellt werden kann, dass nur speziell geschulte Ärzte bestimmte Arzneimittel verordnen können
- Durchführung weiterer wissenschaftlicher Studien, um nicht hinreichend beschriebene oder vermutete Nutzen- oder Risikoaspekte zu untersuchen

### Umsetzung der kontrollierten Distribution am Beispiel von Tracleer®

Der in Tracleer® Filmtabletten enthaltene Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan wird zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) sowie zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Sklerodermie-Patienten eingesetzt. Es handelt sich um ein Orphan Drug (= Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen), das dementsprechend eine relativ kleine Patientenpopulation aufweist. Nicht zuletzt deshalb ist die Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Bosentan an bestimmte Maßnahmen zur Risikominimierung (im Rahmen eines RMPs) geknüpft. Dazu gehören:

- System der kontrollierten Distribution
- Schulungsmaterialien für Arzt und Patienten (Informationspaket)

Mit der kontrollierten Distribution wird sichergestellt, dass jeder neu verschreibende Arzt ein Informationspaket, bestehend aus einer Broschüre für den Arzt und einer Broschüre für den Patienten, erhält. In diesem sind relevante Sicherheitsinformationen zum Arzneimittel enthalten (z. B. Kontraindikation bei schwe-

ren Lebererkrankungen, Monitoring der Leberwerte, Kontraindikation bei Schwangerschaft, erforderliche Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung etc.). Die Firma Actelion Pharmaceuticals (Originalhersteller) hat hierzu bereits seit Jahren ein System etabliert, mit dem gewährleistet wird, dass jeder Arzt, der Tracleer® das erste Mal verordnet, die erforderlichen Informationen zur sicheren Therapie mit Bosentan erhält. Durch das System der kontrollierten Distribution können (unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen) alle Stufen der Verteilungskette verfolgt werden – von der Verschreibung über den Versand bis hin zur Abgabe in der Apotheke. Dies bietet auch einen Schutz vor Produktfälschungen, Missbrauch und Fehlgebrauch. Die Bestellung von Tracleer® ist daher nur über den Direktbezug möglich.

Ein DAP Merkblatt zu diesem Thema versorgt Apotheken mit Hintergrundinformationen und unterstützt bei Fragen zur Bestellung von Tracleer®.



Merkblatt mit FAQs zur Bestellung von Tracleer®:

[www.DAPdialog.de/4011](http://www.DAPdialog.de/4011)

Die Fachinformation von Tracleer® kann unter [www.DAPdialog.de/4012](http://www.DAPdialog.de/4012) eingesehen werden.

Weitere Informationen zu den Riskomanagementplänen und den beauftragten Schulungsmaterialien sind auf den Internetseiten des BfArM zu finden.

### Das schwarze Dreieck und seine Bedeutung

Arzneimittel, die unter einer besonderen Überwachung stehen, sind seit 2013 in allen EU-Mitgliedsstaaten mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Dieses ist in der Fach- und Gebrauchsinformation zu finden.

#### Was bedeutet das schwarze Dreieck?

Das schwarze Dreieck bedeutet keinesfalls, dass es sich um ein besonders gefährliches oder risikobehaftetes Medikament handelt, sondern dass

- das Arzneimittel einen neuen Wirkstoff enthält, der in der EU nach dem 1. Januar 2011 zugelassen wurde, oder
- es sich um ein biologisches Arzneimittel wie einen Impfstoff oder ein aus Plasma (Blut) gewonnenes Arzneimittel handelt, für das begrenzte Daten zur Anwendungsbeobachtung vorliegen, oder

- das Arzneimittel eine bedingte Zulassung (das Unternehmen, das das Arzneimittel in Verkehr bringt, muss zu diesem weitere Daten liefern) oder eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (es liegen besondere Gründe vor, aus denen das Unternehmen keine umfassenden Daten vorlegen kann) erhalten hat, oder
- das Unternehmen, das das Arzneimittel in Verkehr bringt, weitere Studien durchzuführen hat, um beispielsweise weitere Daten zur Langzeitanwendung des Arzneimittels oder zu einer während der klinischen Prüfungen beobachteten seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) zu liefern.

Zusammenfassend werden also Arzneimittel mit dem Dreieck gekennzeichnet, zu denen weniger Informationen als zu anderen Arzneimitteln vorhanden sind, z. B. weil der Wirkstoff neu ist oder wenige Daten zur Langzeitanwendung vorliegen.

Eine Liste der Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, stellt die Europäische Arzneimittel-Agentur zur Verfügung.



Liste der Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung:

[www.DAPdialog.de/4014](http://www.DAPdialog.de/4014)

Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe werden nachdrücklich dazu angehalten, bei Arzneimitteln, die mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet sind, jeden Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu melden, damit jede neu auftauchende Information effizient analysiert werden kann.

### Müssen Apotheker Arzneimittelrisiken melden?

Die Pflicht der Apotheker zur Meldung von Arzneimittelrisiken an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) ist in den jeweiligen Berufsordnungen der Apothekerkammern verankert.

#### Beispiel:

Auszug aus der Berufsordnung der Apothekerkammer Nordrhein

*„Die Apothekerin und der Apotheker müssen bei der Ermittlung, Erkennung, Erfassung und Weitergabe von Arzneimittelrisiken mitwirken. Sie sind verpflichtet diesbezügliche Feststellungen oder Beobachtungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker*

*unverzüglich mitzuteilen. Die Meldepflicht gegenüber der zuständigen Behörde nach § 21 Apothekenbetriebsordnung bleibt unberührt.“*

Die Pflicht des Apothekers zur Meldung von vom Hersteller verursachten Qualitätsmängeln an die zuständige Behörde geht auf § 21 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) zurück (siehe Zitat). Hier ist zudem geregelt, dass der Apothekenleiter oder ein beauftragter Apotheker über Maßnahmen zur Gefahrenabwehr entscheidet und wie die Apotheke mit nicht verkehrsfähigen Arzneimitteln zu verfahren hat.

### **§ 21 ApBetrO – Arzneimittelrisiken, Behandlung nicht verkehrsfähiger Arzneimittel**

*„Der Apothekenleiter hat dafür zu sorgen, dass bei Arzneimittelrisiken und nicht verkehrsfähigen Arzneimitteln die folgenden Maßnahmen getroffen werden:*

- 1. Alle Informationen über Beanstandungen bei Arzneimitteln, insbesondere über Arzneimittelrisiken wie Qualitäts- und Verpackungsmängel, Mängel der Kennzeichnung und Packungsbeilage, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Gegenanzeigen und missbräuchliche Anwendung sind ihm oder dem von ihm beauftragten Apotheker unverzüglich mitzuteilen.*
- 2. Er oder der von ihm beauftragte Apotheker hat die Informationen zu überprüfen und die erforderlichen Maßnahmen zur Gefahrenabwehr zu veranlassen.*
- 3. Ist bei Arzneimitteln oder Ausgangsstoffen, die die Apotheke bezogen hat, die Annahme gerechtfertigt, dass Qualitätsmängel vorliegen, die vom Hersteller verursacht sind, ist die zuständige Behörde unverzüglich zu benachrichtigen.*
- 4. Bei Rückruf von Arzneimitteln, die in der Apotheke hergestellt worden sind, ist die zuständige Behörde unter Angabe des Grundes unverzüglich zu benachrichtigen.*
- 5. Über Arzneimittelrisiken, die in der Apotheke festgestellt werden, sowie über die daraufhin veranlassten Überprüfungen, Maßnahmen und Benachrichtigungen sind Aufzeichnungen zu machen.*
- 6.[...]*
- 7. Arzneimittel oder Ausgangsstoffe, die nicht verkehrsfähig sind oder für die eine Aufforderung zur Rückgabe vorliegt, sind umzuarbeiten, zurückzugeben oder zu vernichten; sofern sie nicht sofort umgearbeitet, zurückgegeben oder vernichtet werden, sind sie als solche kenntlich zu machen und abzusondern. Über die Maßnahmen sind Aufzeichnungen zu machen. Gefälschte Arzneimittel, die im Vertriebsnetz festgestellt werden, sind bis zur Entscheidung*

*über das weitere Vorgehen getrennt von verkehrsfähigen Arzneimitteln und gesichert aufzubewahren, um Verwechslungen zu vermeiden und einen unbefugten Zugriff zu verhindern. Sie müssen eindeutig als nicht zum Verkauf bestimmte Arzneimittel gekennzeichnet werden. Über das Auftreten von Arzneimittelfälschungen ist die zuständige Behörde unverzüglich zu informieren. Die getroffenen Maßnahmen sind zu dokumentieren.*

*Für Medizinprodukte gilt die Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung.“*

### **Stufenplan nach § 63 AMG**

Das genaue Verfahren bei Verdacht auf Arzneimittelrisiken und die Zuständigkeiten sind im sogenannten Stufenplan gemäß § 63 AMG festgelegt. Hier ist definiert, was unter Arzneimittelrisiken zu verstehen ist, welche Behörden zuständig sind, wie Informationen weitergeleitet werden, was die Gefahrenstufen (I, II) bedeuten und welcher Maßnahmenkatalog zur Verfügung steht.

Mögliche Maßnahmen der Behörden:

- Stufenplanverfahren: Gefahrenstufe I oder II
- Einholen von Informationen und Stellungnahmen
- Anordnung von Warnhinweisen, Anwendungsbeschränkungen
- Rückruf des Arzneimittels bzw. bestimmter Chargen
- Widerruf oder Ruhen der Zulassung
- Unterstellung unter Apotheken- oder Verschreibungspflicht

**Gefahrenstufe I:** Hinweis auf die Möglichkeit einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier → Informationsaustausch zwischen der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM, PEI, BVL), dem pharmazeutischen Unternehmer und der für diesen zuständigen Landesoberbehörde. Im Anschluss Informationsaustausch mit den weiteren zuständigen Behörden und Institutionen.

**Gefahrenstufe II:** Verdacht auf eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier + Fehlen von notwendigen risikomindernden Maßnahmen durch Unternehmer selbst → Anhörung des pharmazeutischen Unternehmers zu risikomindernden Maßnahmen. Die Verpflichtungen der zuständigen Behörde, unverzüglich die zur Gefahrenabwehr notwendigen Maßnahmen zu treffen, bleiben unberührt. Ein Beispiel für Gefahrenstufe II ist die Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten.



Zum Stufenplan:

[www.DAPdialog.de/4016](http://www.DAPdialog.de/4016)

### Woher kommt der Rote-Hand-Brief?

Der Rote-Hand-Brief ist ein Instrument zur Information der Fachkreise über neu erkannte, bedeutende Arzneimittelrisiken und Maßnahmen zu ihrer Minimierung. Das Rote-Hand-Symbol ist auf eine Initiative des BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie) zurückzuführen. Die Mitgliedsfirmen des BPI und des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) haben sich nach einem gemeinsamen Kodex dazu verpflichtet, wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit nach Absprache mit den Bundesoberbehörden auf diese Weise zu verbreiten, d. h. Absender von Rote-Hand-Briefen sind die Hersteller. Die Briefe enthalten z. B. Informationen über neu aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen, Rückrufe fehlerhafter Chargen oder andere für Arzt und Apotheker relevante Informationen zur Gewährleistung der Patientensicherheit. In besonders dringenden Fällen kann die Verbreitung auch mündlich, per Fax oder öffentliche Darstellungen (Presse, Rundfunk, Fernsehen) erfolgen.

### Was bedeutet die blaue Hand?

Dem Rote-Hand-Symbol nachempfunden ist die blaue Hand, die seit Dezember 2016 behördlich beauftragtes Schulungsmaterial (s. auch oben, RMP) kennzeichnet. Das Symbol ist wie beim Rote-Hand-Brief auf dem Umschlag und dem Brief selbst zu finden. Damit soll sichergestellt werden, dass die wichtigen Schulungsmaterialien nicht mit Werbung verwechselt werden. In einem konkreten Fall wurde z. B. Schulungsmaterial zur Änderung einer Wirkstärke eines Arzneimittels von einer Arztpraxis mit Werbung verwechselt und ungelesen entsorgt. Dadurch kam es zu Nebenwirkungen durch Überdosierungen im Zusammenhang mit der neuen Wirkstärke.

### Die Rolle der Apotheke bei der Meldung von UAW und Qualitätsmängeln

Insbesondere die Angehörigen der Heilberufe sind dazu aufgerufen, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen oder Qualitätsmängel bei Arzneimitteln und Medizinprodukten umgehend den zuständigen Stellen zu melden. Denn nur durch eine hohe Anzahl an Meldungen können sichere Rückschlüsse, z. B. zur Relevanz einer gemeldeten Nebenwirkung, gezogen werden.

### Was wird gemeldet?

- Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Pharmazeutische Qualitätsmängel bei Arzneimitteln
- Vorkommnisse bei Medizinprodukten

Eine UAW ist umgehend zu melden, wenn die beobachtete Reaktion schwerwiegend ist. Ist die Reaktion nicht schwerwiegend, sollte dennoch eine UAW-Meldung erfolgen, wenn es sich um ein neu eingeführtes (Zulassung < 5 Jahre) oder ein Arzneimittel unter besonderer Überwachung handelt (s. a. schwarzes Dreieck), der betroffene Patient ein Kind ist oder das Arzneimittel off-label angewendet wird. Trifft keines der genannten Kriterien zu, sollte die UAW nur gemeldet werden, wenn sie nicht in der Produktinformation aufgeführt ist. Eine Meldung ist unabhängig davon auch vorzunehmen, wenn sie aus anderen Gründen relevant sein könnte (z. B. Spätfolgen, Haftung).

### Was passiert mit den UAW-Meldungen an die AMK?

Eine an die AMK gerichtete UAW-Meldung wird zunächst intern bewertet und in einer Datenbank erfasst. Abhängig vom Risiko wird die Meldung an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (BfArM, PEI, BVL) sowie an den Hersteller weitergeleitet. Dort werden die Meldungen in behördeneigene UAW-Datenbanken aufgenommen und an EMA und WHO weitergeleitet.



Zur UAW-Datenbank des BfArM:

[www.DAPdialog.de/4017](http://www.DAPdialog.de/4017)

### Wem wird was gemeldet?

Die neue DAP Arbeitshilfe zum Thema Arzneimittelsicherheit zeigt übersichtlich die Vorgehensweise und die zuständigen Stellen bei Feststellung von unerwünschten Wirkungen und Qualitätsmängeln in der Apotheke.



Zur DAP Arbeitshilfe  
„Arzneimittelsicherheit“:

[www.DAPdialog.de/4099](http://www.DAPdialog.de/4099)



# Importe

## Neues zu Preisanker und DRF-Vergleich

Täglich geben Apotheken Importarzneimittel ab, teils zur Erfüllung der Importquote, teils als Rabattarzneimittel und teils auf ausdrückliche Importverordnung des Arztes. Der nachfolgende Artikel stellt die aktuelle Situation hinsichtlich des Preisankers bei Original/Import-Vergleich vor und geht auf das Thema „therapeutisch vergleichbare Darreichungsformen“ ein.

### Rabattvertrag schlägt Preisanker

Bei jedem Rezept stellt sich zunächst die Frage, ob vorrangig anstelle des verordneten Präparates ein Rabattarzneimittel abzugeben ist – das gilt auch beim Vergleich Original/Import. Die unbegründete Nichtabgabe eines Rabattarzneimittels zieht in der Regel eine Retaxation nach sich.

### Aut-idem-Kreuz verhindert Austausch von Original und Import nicht

Da Original und darauf bezugnehmende Importe als identische Präparate gelten, kann ein Aut-idem-Kreuz alleine in der Regel nicht den Austausch zwischen Original und den entsprechenden Importen (bzw. umgekehrt) verhindern. Nach dem Arzneiliefervertrag der Ersatzkassen muss der Arzt beispielsweise einen zusätzlichen Vermerk aufbringen, wenn er einen Austausch unterbinden möchte (z. B. „kein Austausch aus medizinisch-therapeutischen Gründen“).

### Preisvergleich und Preisanker

Beim Preisvergleich zwischen Original und Import ist ausschließlich der um den Anbieterpflichttrabatt bereinigte Verkaufspreis maßgeblich, also der VK abzüglich Herstellerrabatt. Meist wird dieser in der Apotheken-EDV beim Vergleich Original/Import in einer Extraspalte angezeigt (bei ADG die Spalte „VK-A-Rab“):

Bezeichnung	PKG	DF	N	HERST	VK	PZN	VK - A-Rab
INSULATARD FLEXPEN	10X3 ml	FER	N2	EURIM	89.55	0011533	89.55
INSULATARD FLEXPEN FER	10X3 ml	ISU	N2	KOHL	89.55	00579916	89.55
INSULATARD FLEXPEN	10X3 ml	FER	N2	EMRA	89.56	0973197	89.56
PROTAPHANE FLEXPEN FER	10X3 ml	ISU	N2	NOVO	89.64	00546571	89.64

Abb.: Darstellung VK abzüglich Herstellerrabatt, ADG-Software, Stand: 15.07.2017

Um den Preisanker korrekt zu bestimmen, muss von der „Art der Verordnung“ ausgegangen werden (Voraussetzung: kein Rabattarzneimittel vorhanden):

### Verordnung über Originalpräparat (Angabe von Produktname und Hersteller und/oder PZN):

Hier ist ein konkretes Präparat verordnet. Der Preis dieses Arzneimittels ist der zu beachtende Preisanker. Die Apotheke hat folgende Abgabemöglichkeiten: Abgabe des Originals oder eines preisgleichen bzw. -günstigeren Imports, wobei nur 15/15-Importe zur Erfüllung der Importquote angerechnet werden.

### Verordnung nur über Produktnamen (herstellernerutral, d. h. ohne Angabe von Hersteller/PZN):

In der Vergangenheit wurde solch eine herstellernerneutrale Verordnung oft als Verordnung des günstigsten Importes ausgelegt. Nach aktueller Auslegung des DAV ist mit einer Verordnung des Produktnamens aber das Originalpräparat gemeint. Der Preisanker ist damit der Preis des Originals. Wie im ersten Fall kann die Apotheke damit bei der Abgabe zwischen Original und preisgleichen bzw. -günstigeren Importen wählen, wobei nur 15/15-Importe zur Erfüllung der Importquote angerechnet werden.

### Namentliche Verordnung eines Imports (Angabe von Produktname und Importfirma und/oder PZN):

Mit der Verordnung eines konkreten Importes erhält man direkt den Preisanker, nämlich den Preis des verordneten Imports. Die Apotheke kann den verordneten Import abgeben oder alle preisgleichen bzw. -günstigeren Präparate.

### Verordnung über Produktnamen mit dem Zusatz „Import“ (ohne Angabe eines Herstellers/PZN):

Eine „allgemeine“ Importverordnung stellte Apotheken in der Vergangenheit häufig vor Probleme, denn auch hier wurde oft davon ausgegangen, dass der günstigste Import vom Arzt gemeint war. Nach aktueller Auslegung hat die Apotheke bei solch einer Verordnung nun die freie Auswahl unter allen Importen. Preisanker ist also damit der Preis des teuersten Imports.

Sollte in den letzten beiden Fällen der Preis des Originals unterhalb des Preisankers liegen, ist natürlich auch die Abgabe des Originals eine Option.

### CAVE:

Abweichende Regelungen zum Preisanker bei Primärkassen sind möglich!