

## **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**

### **■ Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution**

**Stand der Revision: 10.05.2022**

*(geändert am 26.04.2023: Kapitel 1 Wegfall der BtM-Höchstmengenregelung, Kapitel 2 und 3 Wegfall der „SZ-Versorgung“, Kapitel 2 Wegfall der Corona-Sonderregeln)*

*(geändert am 27.06.2023: Kapitel 2 Wegfall von Kapitel 2.3 sowie Anpassung der Reihenfolge der Kapitel)*

Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.

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

### **Inhaltsverzeichnis**

1	Verschreibungsfähige Betäubungsmittel zur Substitution.....	3
2	Möglichkeiten der Überlassung des Betäubungsmittels zur Substitution .....	4
2.1	Überlassung zum unmittelbaren Verbrauch (Sichtbezug).....	4
2.1.1	Sichtbezug in der Arztpraxis oder in einer anderen zulässigen Vergabestelle .....	5
2.1.2	Sichtbezug in der Apotheke .....	5
2.2	Eigenverantwortliche Einnahme durch den Patienten (Take-home-Bedarf).....	6
3	Angaben auf der Verordnung .....	7
3.1	Angaben auf der Sichtbezugs-Verordnung (S-Verordnung) .....	8
3.2	Angaben auf der Take-home-Verordnung (ST-Verordnung).....	8
4	Herstellung und Prüfung der Substitutionsmittel in der Apotheke .....	9
4.1	Zubereitung.....	9
4.2	Prüfung .....	9
4.3	Verpackung.....	10
4.4	Kennzeichnung .....	10
4.5	Lagerung.....	11
5	Abgabe des Substitutionsmittels .....	11
5.1	Abgabe des Take-home-Bedarfs .....	11
5.2	Abgabe an die Arztpraxis oder andere zulässige Vergabestellen .....	11
5.3	Sichtbezug in der Apotheke .....	11
6	Arzneimittelerisiken.....	12
7	Dokumentation.....	12
8	Literaturverzeichnis.....	14
9	Arbeitshilfen .....	15

## 1 Verschreibungsfähige Betäubungsmittel zur Substitution

### Als Substitutionsmittel bei Opioidabhängigkeit darf der Arzt nur verschreiben:

- Ein zur Substitution zugelassenes Arzneimittel, das nicht den Stoff Diamorphin enthält
- Zubereitungen von Levomethadon, Methadon oder Buprenorphin
- In begründeten Ausnahmefällen Zubereitungen von Codein oder Dihydrocodein
- Diamorphin als zur Substitution zugelassenes Arzneimittel (keine Bedeutung für Apotheke)

Diamorphin darf nur auf einem Sondervertriebsweg gemäß § 47 b Arzneimittelgesetz (AMG) [1] unmittelbar vom pharmazeutischen Unternehmer direkt an eine Einrichtung mit entsprechender Erlaubnis der zuständigen Behörde geliefert werden.

Zur Substitution zugelassene Fertigarzneimittel mit Apothekenrelevanz (beispielhaft)	Verschreibungsfähige Zubereitungen von:	Standardisierte Rezepturarzneimittel [2]
<b>L-Polamidon®-Lösung zur Substitution</b> (5 mg/ml Levomethadonhydrochlorid) <b>L-Polamidon®-Tabletten</b> (5/20 mg Levomethadonhydrochlorid) <b>L-Polaflux® 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen</b> (Levomethadonhydrochlorid) <b>L-Poladdict® Tabletten</b> (5/20/30 mg Levomethadonhydrochlorid)	<b>Levomethadon</b>	NRF 29.4. Levomethadonhydrochlorid-Lsg. 2,5 mg/ml
<b>Methaddict®-Tabletten</b> (5/10/40 mg Methadonhydrochlorid) <b>Methaliq®-Lösung</b> (10 mg/ml Methadonhydrochlorid)	<b>Methadon</b>	NRF 29.1. Methadonhydrochlorid-Lsg. 5/10 mg/ml
<b>Subutex® Sublingualtbl.</b> (0,4/2/8 mg Buprenorphin als Buprenorphinhydrochlorid) <b>Suboxone® Sublingualtbl.</b> (2/0,5 mg, 8/2 mg und 16/4 mg Buprenorphin als Buprenorphinhydrochlorid)	<b>Buprenorphin</b>	
zahlreiche Codein-haltige Fertigarzneimittel (Off-label-Use)	<b>Codein</b>	
zahlreiche Dihydrocodein-haltige Fertigarzneimittel (Off-label-Use)	<b>Dihydrocodein</b>	
<b>Substitol® Hartkapseln retardiert</b> (30/60/100/200 mg Morphinsulfat-Pentahydrat)	<i>Cave: Morphin als Zubereitung (Rezepturarzneimittel) nicht verschreibungsfähig</i>	

Zur Substitution zugelassene Arzneimittel zur invasiven Verabreichung dürfen nur von in der arzneimittelrechtlichen Zulassung dafür vorgesehenem Personal verabreicht werden (§ 5 Abs. 9 BtMVV) [3]. Derzeit sind in Deutschland zwei Präparate zur Substitution zugelassen, welche aufgrund ihrer Darreichungsform im Rahmen der Sichtvergabe durch pharmazeu-

tisches Personal nicht angewendet werden können. Dies ist zum einen das in zwei unterschiedlichen Modalitäten zugelassene Arzneimittel Buvidal® (zur wöchentlichen bzw. monatlichen Anwendung), das als Depot-Injektionslösung zur Behandlung von Opioidabhängigkeit für die Substitutionstherapie im Handel ist. Zum anderen wird Sixmo® 74,2 mg Implantat zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten angewendet, die nicht mehr als 8 mg sublinguales Buprenorphin pro Tag benötigen.

Codein und Dihydrocodein (DHC) dürfen in begründeten Ausnahmefällen für die Opioidsubstitution verordnet werden, z. B. wenn Methadon oder andere Substitutionsmittel nicht vertragen werden, das Therapieziel besser erreicht wird oder der Patient nach jahrelanger erfolgreicher Therapie unter DHC oder Codein die Umstellung verweigert. Der Anteil von Codein und Dihydrocodein lag laut Substitutionsregister des BfArM im Vergleich zu den gesamt gemeldeten Substitutionsmitteln in den letzten Jahren bei ca. 0,2% und ist somit sehr gering [4].

#### **Hintergrundinformation:**

Zur Behandlung des neonatalen Opioid-Entzugssyndroms wird Morphinhydrochlorid-Lösung (nicht für die Substitution nach § 5 BtMVV zugelassen) eingesetzt. Zur Herstellung eines für diese Indikation geeigneten Rezeptur Arzneimittels steht die NRF-Vorschrift 29.3. für die Morphinhydrochlorid-Trihydrat-Konzentration 0,5 mg/ml zur Verfügung [1]. Des Weiteren gibt es Untersuchungen zur Behandlung des neonatalen Opioid-Entzugssyndroms mit den Wirkstoffen Levomethadon, Methadon und Buprenorphin [5, 6].

## **2 Möglichkeiten der Überlassung des Betäubungsmittels zur Substitution**

### **2.1 Überlassung zum unmittelbaren Verbrauch (Sichtbezug)**

**Sichtbezug darf gemäß § 5 Absatz 9 BtMVV u. a. durchführen:**

- der substituierende Arzt in der Einrichtung, in der er tätig ist,
- medizinisches Personal, das der substituierende Arzt in seiner Einrichtung beauftragt,
- medizinisches, pflegerisches oder pharmazeutisches Personal oder in begründeten Fällen, in denen die Abgabe nicht anderweitig gewährleistet werden kann, sonstiges geeignetes Personal, das vom Arzt eingewiesen wurde, in
  - › stationären Einrichtungen der medizinischen Rehabilitation,
  - › Gesundheitsämtern,
  - › Alten- und Pflegeheimen,
  - › Hospizen sowie
  - › anderen geeigneten und von der Landesbehörde zu diesem Zweck anerkannten Einrichtungen,sofern der Arzt nicht in der jeweiligen Einrichtung tätig ist und mit ihr eine Vereinbarung getroffen hat,
- Apotheker oder anderes pharmazeutisches Personal in einer Apotheke, sofern der Arzt mit dem Apotheker eine Vereinbarung getroffen hat,
- dafür ausgebildetes Personal in den dafür anerkannten Einrichtungen der Suchtkrankenhilfe,
- bei Hausbesuchen

- › der substituierende Arzt oder von ihm eingesetztes medizinisches Personal oder
- › medizinisches oder pflegerisches Personal von
  - ambulanten Pflegediensten oder
  - Einrichtungen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgungsofern der Arzt mit dem Pflegedienst oder dieser Einrichtung eine Vereinbarung getroffen hat.

Soll das Substitutionsmittel dem Patienten zum unmittelbaren Verbrauch (Sichtbezug) verabreicht werden, darf der Arzt dem Patienten das BtM-Rezept aushändigen, sofern er dies für vertretbar hält.

### **2.1.1 Sichtbezug in der Arztpraxis oder in einer anderen zulässigen Vergabestelle**

Das Substitutionsmittel wird dem Patienten zum unmittelbaren Verbrauch in der Arztpraxis oder in einer anderen zulässigen Vergabestelle verabreicht. Die Versorgung an Sonn- und Feiertagen muss sichergestellt werden.

Der Arzt kann für den Sichtbezug Einzeldosen verordnen oder die Gesamtmenge, aus der in der Arztpraxis oder der Vergabestelle Einzeldosen entnommen werden.

#### Hinweis:

Im Falle des Einsatzes von EDV-gestützten Dosiersystemen erfolgt die Verordnung als „Praxisbedarf“. Für den Praxisbedarf darf der Arzt nicht mehr als einen Zweiwochenbedarf verschreiben. Hier müssen bei der Belieferung und Abrechnung einer solchen Verordnung sozialrechtliche Vorschriften (GKV-Regelungen) bzw. gesonderte vertragliche Vereinbarungen zwischen Apothekerverbänden und GKV beachtet werden, die regional unterschiedlich sein können.

### **2.1.2 Sichtbezug in der Apotheke**

Der Arzt kann mit der Apotheke vereinbaren, dass das Substitutionsmittel zum unmittelbaren Verbrauch in der Apotheke verabreicht wird. Der Abschluss einer entsprechenden schriftlichen oder elektronischen Vereinbarung ist Voraussetzung für die Sichtvergabe, § 10 Abs. 9 Satz 2 und 4 BtMVV. Der Sichtbezug umfasst die Überlassung des Substitutionsmittels zum unmittelbaren Verbrauch; die invasive Anwendung ist der Apotheke nicht erlaubt. Dies betrifft insbesondere die Verabreichung von Depotsubstitutionsmitteln, die medizinischem Fachpersonal vorbehalten ist. Beim Abschluss einer Vereinbarung mit dem behandelnden Arzt empfiehlt es sich, hierzu eine ausdrückliche Vereinbarung zu treffen.

Die Apotheke ist nicht verpflichtet, die Vergabe unter Sichtbezug zu übernehmen. Es handelt sich vielmehr um eine freiwillige apothekerliche Dienstleistung, für die die Apotheke ein Honorar verlangen darf. Dies gilt auch für einmalige Sichtvergaben (Ausnahmefall bzw. „Aushilfe“). Der Arzt behält jedoch die Verantwortung für den Sichtbezug. Sichtbezug in der Apotheke bedarf zwingend einer Vereinbarung zwischen Arzt und Apotheker, die in schriftlicher oder elektronischer Form vorliegen muss (siehe Kapitel 10 „Arbeitshilfen“).

## **2.2 Eigenverantwortliche Einnahme durch den Patienten (Take-home-Bedarf)**

Wenn der Verlauf der Behandlung es zulässt, kann der Arzt dem Patienten die eigenverantwortliche Einnahme des Substitutionsmittels erlauben. Der Arzt darf Take-home-Bedarf nur im Rahmen einer persönlichen ärztlichen oder **telemedizinischen Konsultation** verordnen [7]. Gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer soll der Patient den Arzt einmal wöchentlich persönlich aufsuchen [7]. **In einem Zeitraum von 30 Tagen hat mindestens eine persönliche Konsultation stattzufinden.**

### **Kriterien einer stabilen Substitutionsbehandlung gemäß Richtlinie der Bundesärztekammer zur Substitution Opioidabhängiger:**

- regelmäßige Wahrnehmung der Arztkontakte
- abgeschlossene Einstellung des Substitutionsmittels
- kein Beikonsum weiterer Substanzen, die zusammen mit dem Substitutionsmittel zu einer schwerwiegenden Gesundheitsgefährdung führen können
- keine groben Verhaltensauffälligkeiten im Praxiskontakt
- psychosoziale Stabilisierung
- i.d.R. einmal pro Woche persönlicher Kontakt zwischen Arzt und Patient

Verordnet werden kann grundsätzlich der Take-home-Bedarf für bis zu 7 Tage. In begründeten Einzelfällen darf der substituierende Arzt auch die für bis zu 30 Tage benötigte Menge als Take-home-Bedarf verordnen. Ein solcher Einzelfall kann durch einen medizinischen oder anderen Sachverhalt begründet sein und muss vom Patienten glaubhaft gegenüber dem Arzt dargelegt werden. Beispiele für medizinischen Sachverhalte werden in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger [5] beschrieben. Andere Sachverhalte können persönlicher oder beruflicher Natur sein und die Teilhabe des Patienten am gesellschaftlichen Leben oder seine Erwerbstätigkeit betreffen, z. B. mehrwöchige Urlaubs- oder Dienstreisen im In- und Ausland (Auslandsreisen mit entsprechender Bescheinigung [8], Tätigkeiten auf Montage. Der Apotheker hat allerdings nicht zu überprüfen, ob ein begründeter Einzelfall vorliegt.

**Abweichend vom Take-home-Bedarf bei stabiler Substitutionsbehandlung kann der Arzt dem Patienten das Substitutionsmittel für die eigenverantwortliche Einnahme ausnahmsweise für bis zu sieben aufeinanderfolgende Tage verordnen, wenn die Kontinuität der Substitutionsbehandlung des Patienten nicht anderweitig gewährleistet werden kann, der Verlauf der Behandlung dies zulässt, Risiken der Selbst- oder Fremdgefährdung soweit wie möglich ausgeschlossen sind und die Sicherheit und Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs nicht beeinträchtigt wird (§ 5 Absatz 8 Satz 1 BtMVV).**

Das Rezept über den Take-home-Bedarf wird in der Apotheke vorgelegt und vom pharmazeutischen Personal beliefert. Das Betäubungsmittel muss einzeldosiert und in kindergesicherter Verpackung sowie möglichst mit Originalitätsverschluss abgegeben werden.

### **Information zu Codein und Dihydrocodein:**

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Codein oder Dihydrocodein besteht gemäß § 5 Abs. 7 BtMVV für den Arzt die Möglichkeit, dem Patienten nach der Überlassung einer Dosis zum unmittelbaren Verbrauch die für den verbleibenden Tag zusätzlich benötigten Mengen des Substitutionsmittels in abgeteilte Einzeldosen auszuhändigen und ihm dessen

**■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung  
Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution**

eigenverantwortliche Einnahme zu gestatten mit dem Ziel, einen stabilen Blutspiegel des Wirkstoffs zu gewährleisten. Die Möglichkeit der Verordnung von Codein und Dihydrocodein in der bis zu zwei bzw. sieben Tagen benötigten Menge bleibt davon unberührt.

**3 Angaben auf der Verordnung**

	Überlassung	
	zum unmittelbaren Verbrauch (Sichtbezug)	als Take-home-Bedarf für bis zu 7 bzw. 30 Tage
Rezeptart	BtM-Rezept, Teil I und II im Original	
Besondere Kennzeichnung des Rezeptes	„S“	„S“ und nachfolgend „T“ (ST-Verordnung)
	Ggf. „Praxisbedarf“	
Besonderheiten	für Praxisbedarf maximal 2-Wochen-Bedarf	Arzt kann patientenindividuell Zeitpunkte festlegen, an denen <ul style="list-style-type: none"> <li>■ die Apotheke Teilmengen des Substitutionsmittels an den Patienten abgeben soll oder</li> <li>■ Teilmengen an die Arztpraxis abzugeben sind oder</li> <li>■ Sichtbezug in der Apotheke durchgeführt werden soll (siehe Kapitel 3.1)</li> </ul>
Erforderliche Angaben auf dem Rezept (gemäß § 9 BtMVV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Name, Vorname, Anschrift des Patienten oder für den Bedarf in einer Praxis die Angabe „Praxisbedarf“</li> <li>■ Name des verschreibenden Arztes, Berufsbezeichnung, Anschrift und Telefonnummer</li> <li>■ Ausstellungsdatum</li> <li>■ Bezeichnung des Betäubungsmittels; soweit dadurch eine der nachstehenden Angaben nicht eindeutig bestimmt ist, jeweils zusätzlich Bezeichnung und Gewichtsmenge je Packungseinheit, bei abgeteilten Zubereitungen je abgeteilter Form, Darreichungsform, bei Rezepturverordnung ggf. weitere Bestandteile nach Art und Menge</li> <li>■ Menge des verschriebenen Betäubungsmittels in g oder ml, Stückzahl der abgeteilten Form</li> <li>■ besondere Kennzeichnung des Rezeptes siehe oben</li> <li>■ Gebrauchsanweisung mit Einzel- und Tagesgaben oder, wenn dem Patienten eine schriftliche Gebrauchsanweisung ausgehändigt wurde, der Hinweis darauf</li> <li>■ bei Verordnungen von Take-home-Bedarf (ST-Verordnung) Angabe der Reichdauer in Tagen, für die die Verordnung ausreichen soll (§ 9 Abs. 1 Nr. 6 BtMVV)</li> <li>■ bei Take-home-Verordnung ggf. Vorgaben zur Abgabe des Substitutionsmittels (Abgabezeitpunkte für Teilmengen oder Sichtbezug) oder ein Hinweis auf diese schriftlichen Vorgaben</li> <li>■ Unterschrift des Arztes, im Vertretungsfall zusätzlich „i. V.“</li> </ul>	

Gemäß § 5 Abs. 6 BtMVV dürfen die Substitutionsmittel nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt sein. Die Darreichungsformen Hartkapseln, Lösung zum Einnehmen, Tropfen zum

Einnehmen, Tabletten und Sublingualtabletten erfüllen beispielsweise diese Anforderung. Verordnet der Arzt eine flüssige Zubereitung, kann er einen Zusatzstoff als Bestandteil verordnen, um die intravenöse Anwendung zu erschweren bzw. auszuschließen. Sollte der Arzt im Rahmen der Take-home-Verordnung eine Lösung ohne den Zusatz eines Verdickungsmittels und/oder eines stark osmotisch aktiven Stoffes verordnen, entscheidet der Apotheker über die Art des Zusatzes von Stoffen zur Erschwerung der intravenösen Anwendung (siehe Kapitel 4.1 „Zubereitung“).

Nach § 12 Abs. 2 BtMVV kann der Apotheker nach Rücksprache mit dem Arzt Korrekturen auf dem Rezept vornehmen. Der Arzt hat die Korrekturen auf dem Teil III der Verordnung vorzunehmen. Ggf. sind sozialrechtliche Vorgaben sind zu berücksichtigen.

#### **Hinweise:**

Verschreibungen (GKV- und Privatrezepte), die bei Vorlage in der Apotheke vor mehr als 7 Tagen ausgefertigt sind, dürfen nicht beliefert werden (Tag der Ausstellung zählt nicht mit).

Eine Notfallverschreibung über ein Substitutionsmittel („S“ und „N“ auf einem Rezept) ist nach § 8 Abs. 6 BtMVV nicht zulässig; **infektionsschutzrechtliche Ausnahmeregelungen, die während der Corona-Pandemie galten, sind außer Kraft getreten. Das Rezept ist in diesem Fall ungültig; eine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt ist erforderlich, § 17 Abs. 5 Satz 3 ApBetrO.**

### **3.1 Angaben auf der Sichtbezugs-Verordnung (S-Verordnung)**

Sichtbezugs-Verordnungen müssen mit dem Buchstaben „S“ für Substitution gekennzeichnet sein.

**Sofern Abgabetermine auf Sichtbezugsrezepten angegeben sind, müssen diese nicht zusammenhängend sein. Das Sichtbezugsrezept kann beispielsweise die Wochenenden auslassen, wenn hierfür jeweils „ST-Verordnungen“ vom Arzt vorgesehen sind.**

### **3.2 Angaben auf der Take-home-Verordnung (ST-Verordnung)**

Der Arzt kann auf der Take-home-Verschreibung patientenindividuelle Zeitpunkte festlegen, an denen

- die Apotheke Teilmengen des Substitutionsmittels an den Patienten abzugeben hat und/oder
- zum unmittelbaren Verbrauch bestimmte Teilmengen an die Arztpraxis abzugeben sind und/oder
- Sichtbezug in der Apotheke durchgeführt werden soll. Hat die Apotheke keine Vereinbarung über den Sichtbezug in der Apotheke mit dem Arzt abgeschlossen (freiwillig), ist dies ggf. nachzuholen oder der Patient zurück an den Arzt zu verweisen. Das Rezept darf in diesem Fall nicht beliefert werden; eine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt ist erforderlich, § 17 Abs. 5 Satz 3 ApBetrO [9].



Die Verschreibung ist nach dem Buchstaben „S“ zusätzlich mit dem Buchstaben „T“ zu kennzeichnen. Die Reihenfolge der Buchstaben ist zur Vermeidung von Retaxationen unbedingt einzuhalten.

#### **4 Herstellung und Prüfung der Substitutionsmittel in der Apotheke**

##### **Es gilt:**

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“

##### **4.1 Zubereitung**

Verordnet der Arzt das Substitutionsmittel als Rezepturarzneimittel unter Zusatz eines Stoffes zur Erschwerung der intravenösen Anwendung, sollte möglichst auf eine standardisierte und anerkannte Herstellungsvorschrift zurückgegriffen werden. Ggf. sollte diesbezüglich mit dem Arzt Rücksprache gehalten werden.

##### **Folgende standardisierte Rezepturvorschriften des NRF [2] stehen zur Verfügung:**

- NRF 29.1. Methadonhydrochlorid-Lösung 5/10 mg/ml
- NRF 29.4. Levomethadonhydrochlorid-Lösung 2,5 mg/ml

Wird die Herstellung eines Arzneimittels nicht nach standardisierten Rezepturvorschriften verordnet, sondern soll beispielsweise aus einem Fertigarzneimittel ein Rezepturarzneimittel hergestellt werden, entscheidet der Apotheker über die Art des Zusatzes von Stoffen zur Erschwerung der intravenösen Anwendung; dies ist nach § 7 Abs. 1 Satz 3 ApBetrO zulässig.

Zusatzstoffe, die zu einem Lebensmittel-ähnlichen Erscheinungsbild führen, sind bei Rezepturarzneimitteln auf Take-home-Verschreibung nicht zu empfehlen und sollen auch bei Rezepturarzneimitteln für den Sichtbezug nicht verwendet werden. Dies gilt u. a. für Himbeersirup und Orangensaft.

##### **Als Zusätze zur Erschwerung der intravenösen Anwendung stehen Stoffe und Zubereitungen zur Verfügung, welche die osmotische Aktivität und/oder die Viskosität erhöhen:**

- Viskose Grundlösung DAC (vgl. NRF-Vorschrift S.20.)
- Saccharosefreie Trägerlösung analog NRF-Vorschrift 2.4.
- Zuckersirup DAB
- Glycerol
- Carmellose-Natrium 600 (10 mg/ml)
- Hydroxyethylcellulose 250 (10 mg/ml)

##### **4.2 Prüfung**

Wird das Substitutionsmittel im Voraus unter den Voraussetzungen des § 21 Abs. 2 Nummer 1 AMG als Defekturarzneimittel gemäß § 1a Abs. 9 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) in

Form von Bulkware zur späteren Abfüllung hergestellt oder wird es in Form einer Stammlösung als Zwischenprodukt für die spätere Weiterverarbeitung hergestellt, muss die Qualität des hergestellten Produktes geprüft werden. Um Umfang und Aufwand der Prüfung festzulegen, ist die Risikoabschätzung des Produktes entsprechend DAC-Anlage J vorzunehmen [2].

#### 4.3 Verpackung

Substitutionsmittel zur eigenverantwortlichen Einnahme sind in der Apotheke entsprechend den verordneten Einnahmetagen in Einzeldosisbehältnisse abzufüllen bzw. abzupacken und kindergesichert zu verschließen.

**Für die Abfüllung von Einzeldosen zur Take-home-Gabe eignen sich insbesondere folgende Gefäße [2]:**

- Kindergesichertes Einzeldosisbehältnis aus Polypropylen mit Prellverschluss und Originalitätssicherung (Substitutionstrinkampulle)
- Kindergesichertes Kunststoffbehältnis mit Druck-Dreh-Schraubverschluss, ggf. mit zusätzlicher Originalitätssicherung
- Braunglasflasche mit kindergesichertem Druck-Dreh-Schraubverschluss; ggf. mit zusätzlicher Originalitätssicherung

Bei der Abteilung der Einzeldosis ist besonderes Augenmerk auf die Dosiergenauigkeit zu legen, da Schwankungen um mehr als 5 % aus therapeutischer Sicht nicht zu tolerieren sind. Es ist empfehlenswert, standardisierte Lösungen mit bekannter Dichte gravimetrisch zu dosieren. Wird volumetrisch abgeteilt, sind geeignete Dosiereinrichtungen einzusetzen, z. B. Kolbenpipetten [2]. Inprozesskontrollen sind gravimetrisch durchzuführen. Flaschenaufsatzdosierer sind regelmäßig zu kalibrieren und jeweils auf das Substitutionsmittel abzustimmen. Die entsprechenden Prüfanweisungen des Herstellers sind zu beachten.

#### 4.4 Kennzeichnung

Als Bulkware hergestellte Defekturarzneimittel sollen u. a. mit dem Verfallsdatum gekennzeichnet werden, das auch für daraus abgefüllte Rezepturarzneimittel zu berücksichtigen ist.

Rezepturarzneimittel in Mehrdosenbehältnissen sind entsprechend § 14 ApBetrO zu kennzeichnen. Auch Rezepturarzneimittel in Einzeldosisbehältnissen sind neben der äußeren Umhüllung sicher zu kennzeichnen. Bei der Verwendung von Fertigarzneimitteln als Rezepturbestandteil wird empfohlen, über die Forderung des § 14 ApBetrO hinaus die enthaltene Menge des Wirkstoffes zu kennzeichnen („20 mg Levomethadonhydrochlorid“ statt „4 ml L-Polaflex® 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen“) [10].

**Im Falle eines Rezepturarzneimittels sind die Einzeldosisbehältnisse gemäß § 14 ApBetrO und unter Einbeziehung der folgenden Angaben zu kennzeichnen:**

- „Enthält ... mg [Wirkstoff]“ (individuell verordnete Einzeldosis)
- „Lösung am ... einnehmen“ (vorgesehener Einnahmetag)
- „Für Kinder unzugänglich aufbewahren! Nicht zur Injektion, Lebensgefahr! Achtung! Die enthaltene Einzeldosis kann für nicht gewöhnte Patienten tödlich sein.“

Handelt es sich um unveränderte Teilmengen eines Fertigarzneimittels, z. B. Auseinzelung von Buprenorphin, sind die Einzeldosisbehältnisse gemäß § 10 Arzneimittelgesetz (AMG) ebenfalls unter Einbeziehung der oben aufgeführten Angaben zu kennzeichnen sowie gemäß § 14 Abs. 1a ApBetrO mit Name und Anschrift der Apotheke zu versehen. Bei jeder neuen Fertigarzneimittelpackung ist dem Patienten die Packungsbeilage mitzugeben.

#### **4.5 Lagerung**

Abgabefertige Packungen, Defekturarzneimittel, Bulkware und Zwischenprodukte müssen bis zur Abgabe, Konfektionierung oder Weiterverarbeitung im BtM-Schrank gelagert werden.

### **5 Abgabe des Substitutionsmittels**

#### **5.1 Abgabe des Take-home-Bedarfs**

Bei begründetem Verdacht auf Missbrauch und die Substitution gefährdenden Beikonsum ist die Abgabe des Substitutionsmittels zu verweigern, dies auf dem Rezept gemäß § 17 Abs. 5 ApBetrO mit dem Hinweis „Abgabe verweigert“ mit Angabe zur Apotheke zu dokumentieren und der Patient an den Arzt zu verweisen (siehe Kapitel 6 „Arzneimittelrisiken“).

#### **5.2 Abgabe an die Arztpraxis oder andere zulässige Vergabestellen**

Ist das Substitutionsmittel zum Sichtbezug verordnet worden, wird es in der Apotheke an den Arzt oder sein medizinisches Fachpersonal oder anderes zulässiges Personal gemäß § 5 Absatz 9 BtMVV abgegeben oder unter den Voraussetzungen des § 17 Abs. 2 ApBetrO in die Arztpraxis oder an die vom Arzt angegebene Vergabestelle geliefert. Soll der Sichtbezug in einem Alten- oder Pflegeheim durchgeführt werden und das Substitutionsmittel dorthin geliefert werden, ist ggf. eine vertragliche Vereinbarung zwischen Heimträger und Apotheker (Betriebsleiterlaubnisinhaber) nach § 12 Apothekengesetz erforderlich.

#### **5.3 Sichtbezug in der Apotheke**

Hat die Apotheke eine Vereinbarung mit dem substituierenden Arzt über den Sichtbezug abgeschlossen, wird die tägliche Einzeldosis für die betreffenden Patienten als vollständig gekennzeichnetes Rezepturarzneimittel bereitgestellt bzw. zeitnah ad hoc abgefüllt.

Die Identität des Patienten ist zweifelsfrei festzustellen. Besteht der Verdacht, auf die Substitution gefährdenden Beikonsum, ist die Abgabe des Substitutionsmittels zu verweigern, und das weitere Vorgehen mit dem Arzt zu besprechen. Die Information des Arztes setzt voraus, dass der Patient eine Erklärung zur Entbindung von der Schweigepflicht unterschrieben hat. (siehe Kapitel 10 „Arbeitshilfen“)

Der Patient hat das Substitutionsmittel vor den Augen des verantwortlichen pharmazeutischen Mitarbeiters einzunehmen. Die Vertraulichkeit der Verabreichung ist zu gewährleisten. Dem Patienten sollte die Beratungsecke in der Apotheke zur Verfügung gestellt werden. Es ist darauf zu achten, dass keine Arzneimittelreste im Mund verbleiben. Der Patient soll hinterher ein Glas Wasser trinken.

Die Einnahme ist vom Patienten schriftlich zu bestätigen (siehe Kapitel 10 „Arbeitshilfen“).

Hinweis:

Die Apotheke sollte prüfen, ob zwischen der Krankenkasse und dem Landesapothekerverband ein entsprechender Vertrag über die Überlassung der Substitutionsmittel zum unmittelbaren Verbrauch geschlossen wurde und damit für sie die Möglichkeit besteht, den Sichtbezug als Dienstleistung von der Krankenkasse honorieren zu lassen.

**Die Apotheke hat zu beachten:**

- Von anderen BtM getrennte Bereitstellung des Substitutionsmittels
- Verabreichung des Substitutionsmittels möglichst nur während der Öffnungszeiten der Arztpraxis, um im Zweifel Rücksprache halten zu können
- Sicherstellung der Versorgung an Sonn- und Feiertagen; keine Mitgabe des Substitutionsmittels
- Aus Sicherheitsaspekten sollten immer mindestens zwei Mitarbeiter in der Apotheke anwesend sein
- Der Lagerplatz des Substitutionsmittels in der Apotheke sollte für den Patienten nicht einsehbar sein

## 6 Arzneimittelrisiken

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie der begründete Verdacht auf Miss- und Fehlgebrauch von Arzneimitteln – in diesem Sinne den Gebrauch von substitutionsgefährdendem Beikonsum – zählen zu den im Stufenplan definierten Arzneimittelrisiken.

**Es gilt:**

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Risiken bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – Maßnahmen in der Apotheke“

## 7 Dokumentation

Der Zu- und Abgang der Betäubungsmittel muss in der Apotheke dokumentiert werden. Dies kann auf Karteikarten, in Betäubungsmittelabgabebücher oder auch elektronisch vorgenommen werden. Teil I des Betäubungsmittelrezeptes muss im Original aufbewahrt werden. Auch die im Voraus erfolgte Herstellung abgabefertiger Packungen und Zwischenprodukte muss nach BtMVV dokumentiert werden.

Für Zu- und Abgänge der Betäubungsmittel ist die vollständige Adresse des verschreibenden Arztes, des Lieferanten oder des Empfängers zu dokumentieren. Am Ende des Kalendermonats hat der Apothekenleiter die Eintragungen zu prüfen und Änderungen des Bestandes mit Datum und Unterschrift zu bestätigen.

Wird dem Patienten das Substitutionsmittel in der Apotheke verabreicht, ist gemäß § 13 Abs. 1 Satz 4 BtMVV der Verbleib patientenbezogen nachzuweisen. Es empfiehlt sich, für jeden Patienten eine Karteikarte zu führen bzw. den Vordruck des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) „Empfehlung zur patientenbezogenen Betäubungsmittel-Dokumentation“ zu verwenden (siehe Kapitel 10 „Arbeitshilfen“). Da der Sichtbezug in der Apotheke unter Verantwortung des Arztes erfolgt, ist das Betäubungsmittel aus dem Bestand

## ■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung Herstellung und Abgabe der Betäubungsmittel zur Opioidsubstitution

der Apotheke auszutragen und in der Dokumentation des Patienten als Eingang zu vermerken. Der verschreibende Arzt wird am Ende jedes Kalendermonats durch die Apotheke über die erfolgte Prüfung und Nachweisführung schriftlich oder elektronisch unterrichtet. Alternativ nimmt der verschreibende Arzt persönlich Einsicht in die patientenbezogene Dokumentation und bestätigt dies mit Datum und Unterschrift. Wie der substituierende Arzt den Sichtbezug in der Apotheke kontrolliert, ist vertraglich festzulegen.

Werden im Rahmen einer Take-home-Verordnung Teilmengen abgegeben, ist die Abgabe der Teilmengen dokumentationspflichtig. In diesem Fall empfiehlt sich ebenfalls die patientenbezogene Dokumentation.

Eine Sonderstellung nehmen Codein und Dihydrocodein ein. Werden sie als Fertigarzneimittel für einen Abhängigen auf BtM-Rezept verordnet, ist die Aufbewahrung des Teils I des Rezeptes ausreichend. Darüber hinaus ist keine weitere Dokumentation erforderlich. Für die Verwendung von Codein und Dihydrocodein als Ausgangsstoffe zur Herstellung in der Apotheke sind Zu- und Abgang gemäß § 13 BtMVV zu dokumentieren.

Werden im Rahmen der Substitutionsbehandlung flüssige Arzneimittel portioniert und verabreicht oder weiterverarbeitet, ist mit einer Differenz zwischen Zugang und Abgang zu rechnen. Es empfiehlt sich, den Bestand zeitnah zu korrigieren. Dabei sind bis zu 3 % Minderbestand gegenüber Soll allgemein als unvermeidlicher Schwund zu akzeptieren. Höhere Verluste sollten jedoch mit entsprechender Begründung dokumentiert werden. Ein Mehrbestand durch Überfüllung des flüssigen Fertigarzneimittels ist ebenfalls im Bestand zu dokumentieren.

Betäubungsmittelrezepte, Abgabebücher und Karteikarten müssen nach dem letzten Eintrag drei Jahre aufbewahrt werden.

Für die Herstellung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel sind bezüglich der Dokumentation die Vorschriften der ApBetrO zu berücksichtigen. Die Abfüllung eines im Voraus als Bulkware hergestellten Defekturarzneimittels zu gebrauchsfertigen Rezepturarzneimitteln ist ebenfalls dokumentationspflichtig. In diesem Fall ist ein vereinfachtes Herstellungsprotokoll ausreichend.

### **Es gilt:**

Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“ [11]

Substitutionsmittel, die nicht mehr verkehrsfähig sind, sind entsprechend § 16 BtMG [12] durch einen Apotheker in Gegenwart von zwei Zeugen in einer Weise zu vernichten, die eine auch nur teilweise Wiedergewinnung der Betäubungsmittel ausschließt sowie den Schutz von Mensch und Umwelt vor schädlichen Einwirkungen sicherstellt. Die Vernichtung ist zu protokollieren und dieses drei Jahre aufzubewahren. Dies gilt auch für die Vernichtung von Substitutionsmitteln, die nicht angewendet wurden (Patient erschien nicht zum Sichtbezug, Sichtbezug konnte aufgrund von gefährdenden Beikonsum nicht stattfinden), sowie bei der Entgegennahme von Substitutionsmitteln zur Vernichtung aus Arztpraxen und anderen Vergabestellen.

## **8 Literaturverzeichnis**

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Bundesgesetz; 2005. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/) [Stand am 09.05.2023].
2. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Deutscher Arzneimittel-Codex, Neues Rezeptur-Formularium: (DAC/NRF). Eschborn, Stuttgart: Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; Deutscher Apotheker Verlag.
3. Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (BtMVV). URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv\\_1998/BJNR008000998.html](https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html) [Stand am 10.05.2022].
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Substitutionsregister: Bericht zum Substitutionsregister. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Substitutionsregister/node.html;jsessionid=490D2618B18A5868AE5D997F5DEA6E90.internet542> [Stand am 10.05.2022].
5. Berghaus J. Das neonatale Drogenentzugssyndrom: Eine retrospektive Analyse von 2010 bis 2016 mit Einbeziehung eines begleitenden homöopathischen Therapie-Ansatzes. URL: [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/25558/2/Berghaus\\_Julia.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/25558/2/Berghaus_Julia.pdf) [Stand am 10.05.2022].
6. Davis JM, Shenberger J, Terrin N et al. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2018; 172(8): 741–8.
7. Bundesärztekammer. Substitutionsgestützte Behandlung von Opioidabhängigen: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/public-health/suchtmedizin/illegale-drogen/substitutionsgestuetzte-behandlung-von-opioidaehaengigen> [Stand am 22.06.2023].
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Reisen mit Betäubungsmitteln. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Reisen-mit-Betaeubungsmitteln/node.html> [Stand am 10.05.2022].
9. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). Bundesrechtsverordnung; 1995. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/BJNR005470987.html](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html) [Stand am 09.05.2023].
10. Lenssen M-L, Heuermann A. Methadon- und Levomethadon: Substitutionslösungen - auf dem Prüfstand. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-352017/substitutionsloesungen-auf-dem-pruefstand/> [Stand am 10.05.2022].
11. Bundesapothekerkammer. Leitlinien und Arbeitshilfen | ABDA: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel. URL: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/> [Stand am 10.05.2022].
12. Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG). Bundesgesetz. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/btmg\\_1981/](https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/) [Stand am 09.05.2023].

## **9 Weiterführende Literatur**

13. Schack, K.; Schenk, A. Betäubungsmittel in der Apotheke. 11. Aufl. Eschborn: Govi; 2021
14. Häußermann K, Böhmer P. Betäubungsmittel in der Apothekenpraxis: Erwerb, Abgabe und Dokumentation. 3. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2019

## **10 Arbeitshilfen**

### **FORMBLÄTTER**

- Mustervereinbarung zur Überlassung von Substitutionsmitteln zum unmittelbaren Verbrauch (Sichtbezug) im Rahmen der Opioidsubstitution in der Apotheke
- Patientenbezogene Dokumentation im Rahmen der Opioidsubstitution
- Beispiel für eine Erklärung zur Schweigepflichtentbindung im Rahmen der Opioidsubstitution

### **CHECKLISTEN**

- Vorbereitung des Sichtbezugs im Rahmen der Opioidsubstitution