



Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 1 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat Zuständige Überwachungsbehörde	
Schlüsselwörter	Verblistern, Patientenindividuell, Unit Dose	
Querverweise	071211	
erstellt	Unterarbeitsgruppe „Anforderungen an die Verblisterung von Arzneimitteln“ der AG AATB	
		Datum / Unterschrift
fachlich geprüft	Dr. Arno Terhechte	23.06.2010
formell geprüft	Dr. Maren Steinhoff	19.07.2010
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Klaus Kreuzsner, Vorsitzender AG AATB	 25.08.2010
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Thomas Fröhlich, Vorsitzender AG TT	- entfällt -
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 2 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Vorwort

Bei dem Aide-mémoire handelt es sich um einen Katalog von Vorgaben, Fragen und Empfehlungen. Es dient der Harmonisierung bei der Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung einer Inspektion. Dieses Aide-mémoire stellt keine Anforderungen, die über die bestehenden gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben hinausgehen. Auch andere als die in dem Aide-mémoire beschriebenen Methoden können geeignet sein, die Vorgaben zu verwirklichen. Dieses Aide-mémoire ist eine länderabgestimmte Auslegung der Anforderungen an das maschinelle patientenindividuelle Verblistern von zugelassenen Fertigarzneimitteln.

Die Kapitel 1 bis 13 befassen sich ausführlich mit den technischen Aspekten des maschinellen patientenindividuellen Verblisterns von im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes zugelassenen Fertigarzneimitteln. Das folgende Kapitel 14 deckt die speziellen rechtlichen Aspekte (u.a. Erforderlichkeit einer Erlaubnis, Haftungsregelungen) ab.

Grundsätzlich gelten für Betriebe mit Herstellungserlaubnis gem. § 13 Arzneimittelgesetz (AMG) die Anforderungen der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und des EG-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis (EG-GMP). Für Apotheken ohne Herstellungserlaubnis gilt die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). Gem. § 6 ApBetrO sind Arzneimittel nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen. Auch im Fall der patientenindividuellen Verblisterung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs ist aus Patientenschutzgründen die Einhaltung des Stands von Wissenschaft und Technik unabdingbar. Der Stand von Wissenschaft und Technik orientiert sich auch hier gemäß Europäischem Arzneibuch in Verbindung mit § 55 AMG am EG-GMP-Leitfaden zur Guten Herstellungspraxis.

Um Redundanzen zu vermeiden, sind im Folgenden aber ausschließlich spezielle Aspekte der maschinellen patientenindividuellen Verblisterung aufgeführt.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 3 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

Definitionen und Abkürzungen	4
1 Qualitätsmanagement	4
2 Personal	5
3 Betriebsräume und Ausrüstungen	5
3.1 Betriebsräume.....	5
3.2 Verblisterungsautomaten.....	7
4 Reinigungs- und Hygienemaßnahmen	9
5 Herstellung	10
5.1 Entblistern	11
5.2 Verblistern	12
6 Kennzeichnung	13
7 Prüfung	14
8 Lagerung und Transport	14
9 Rückstellmuster	14
10 Tätigkeiten im Auftrag	15
11 Beanstandungen und Rückruf	15
12 Rückgabe von Blistern	15
13 Dokumentation	16
14 Rechtliche Aspekte.....	17
Literaturverzeichnis.....	19
Stichwortverzeichnis	19

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 4 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Definitionen und Abkürzungen

Der Begriff „Verblistern“ steht hier für die maschinelle patientenindividuelle Bereitstellung von Arzneimitteln, unabhängig von der technischen Lösung. Die Bereitstellung der Medikation kann als z.B. Multidose Kartenblister oder Unit Dose in Schlauchbeuteln erfolgen. Der Versorgungszeitraum entspricht meistens einer Woche.

1 Qualitätsmanagement

Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Das QM-System muss vollständig dokumentiert sein und auf seine Funktionstüchtigkeit kontrolliert werden.

Folgende für die Herstellung von patientenindividuellen Blistern spezifische Tätigkeiten sind in das QM-System einzuschließen:

- Lagerung von Ausgangsmaterialien, entblisterten Arzneimitteln, Zwischenprodukten und individuell verblisterter Ware,
- manuelles und maschinelles Entblistern,
- patientenindividuelles Verblistern inklusive Kennzeichnung,
- Prüfung der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und verblisterter Ware,
- Kommissionierung der Aufträge,
- Versand,
- Bearbeitung von Retouren individuell verblisterter Ware,
- Bearbeitung von Beanstandungen,
- Durchführung von Rückrufen,
- Vorgehen bei Änderung der Verschreibung innerhalb der Anwendungszeit verblisterter Arzneimittel,
- elektronische Datenübermittlung,
- Qualifizierung der Blisterautomaten und Validierung des Verblisterungsprozesses und
- Anforderungen an Personal und dessen Schulung.

öffentlich

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 5 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Personal

Das Personal im Bereich der Herstellung und Qualitätskontrolle muss über erforderliche Qualifikation und praktische Erfahrung verfügen. Bei der Verblisterung in Apotheken ohne Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG ist § 3 Abs. 5 ApBetrO zu beachten. Die Ausbildungen sind um Qualifizierungsmaßnahmen, die die speziellen Anforderungen der Verblisterung zum Gegenstand haben, zu ergänzen.

3 Betriebsräume und Ausrüstungen

3.1 Betriebsräume


3.1.1 Anordnung

Die Betriebsräume/-bereiche sollen so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge erfolgen kann:

Raum / Bereich für

- die Lagerung der zu verblisternden Fertigarzneimittel und Verpackungsmaterialien,
- das Entblistern,
- die Zwischenlagerung nach Entblistern,
- das Verblistern,
- die Kontrolle der verblisterten Ware,
- die Lagerung/Quarantäne der Fertigblisters,
- Kommissionierung und
- den Versand.

Geeignete Schleusen für den Zugang von Personen und Material zum Bereich der Ent- und Verblisterung (Umgang mit offenem Produkt) sind vorzusehen.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 6 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.1.2 Anforderungen

Die Anforderungen an die Betriebsräume müssen denen der Primärverpackung von festen Arzneiformen entsprechen und sich auf das für die Qualität der Produkte notwendige Maß beschränken. Dabei ist es unerheblich, ob die Verblisterung in einem Betrieb mit Herstellungserlaubnis oder in einer Apotheke durchgeführt wird.


In Bereichen, in denen mit offenem Produkt umgegangen wird, ist auf die Temperatur und Feuchte, sowie zur Minimierung des Kreuzkontaminationsrisikos auf die mikrobiologische und partikuläre Belastung besonderes Augenmerk zu legen (vgl. hierzu Aide-mémoire 071211 „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“).

- geeignetes Temperatursoll, i.d.R. Raumtemperatur Ph. Eur. 20°C ± 5 °C,
- geeignetes Feuchtigkeitssoll, i.d.R. 40 – 65 % rel.F.,
- Mikrobiologische Belastung in Betrieb ≤ 500 KBE/m³ (Warngrenze) bzw. ≤ 800 KBE/m³ (Aktionsgrenze), quartalsweise bis jährliche Untersuchung; (≤ 100 KBE pro 90 mm Sedimentationsplatte in 4 h; ≤ 100 KBE pro 50 mm Kontaktplatte).
- angemessene maximale Partikelzahl (Richtwert 0,5 µm < 3.520.000, 5 µm < 29.000 pro m³ im Ruhezustand).

Die Räume müssen diesbezüglich kontrolliert werden. Grundsätzlich sind folgende technische Ausstattungen geeignet, die o.g. Sollvorgaben zu erfüllen:

- aktive Belüftung (z.B. Zuluft über Deckenauslässe und Abluft über Bodenabluftsaugstellen),
- gefilterte Luft (Filterklasse F9 nach EN 779, Schwebstofffilter sind basierend auf der Risikoanalyse siehe Pkt. 5.1 ggf. erforderlich),
- definierte Strömung zwischen Herstellungsbereich, -räumen und Umgebung,
- zumindest passive Belüftung der Schleusen.

Entblisterungsarbeitsplätze bzw. –maschinen sind, wo erforderlich, mit einer Staubabsaugung auszustatten.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 7 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Versorgungs- und Steuerleitungen sollen möglichst so lange im Maschinengehäuse verlaufen, dass es nur einen Anschlussbereich gibt, der nicht die Gerätebedienung und -wartung bzw. die Arbeitsabläufe behindert. Einer Versorgung mit Strom, Druckluft, und Datenleitungen über die Maschinenoberseite sollte der Vorzug gegeben werden.

3.2 Verblisterungsautomaten

Verblisterungsautomaten haben die Funktion, aus einer Vielzahl von Magazinen, welche jeweils mit einem entblisterten Arzneimittel (feste, orale Darreichungsform) gefüllt sind, in einer bestimmten Reihenfolge eine bestimmte Menge in eine patientenindividuelle Unit Dose oder Multiple Dose Packung abzupacken. Dieses können Blister oder Schlauchfolien sein.


Die Steuerung dieses Verpackungsprozesses ist entscheidend, um Fehlbefüllungen hinsichtlich des Arzneimittels oder der Menge des Arzneimittels zu vermeiden. Die Automaten sind daher zu qualifizieren und die Verpackungsvorgänge (Steuerungssoftware) zu validieren. Die Überprüfungen sollen auch mögliche Risiken durch Stromausfall oder Maschinenstillstände oder manuelles Eingreifen einschließen.

Die Eignung der Schnittstellen, der Datenübertragung und die Datenintegrität für den Verpackungsauftrag (siehe Abschnitt 10, Tätigkeiten im Auftrag) sind im Rahmen der Validierung nachzuweisen.

Verblisterungsautomaten sollen so konstruiert sein und betrieben werden, dass die mechanische Beanspruchung der zu verblisternden Darreichungsform auf ein Minimum reduziert wird und dass ggf. entstehende Stäube/Bruchstücke nicht zu Kreuzkontaminationen führen.

Folgende konstruktive Merkmale der Geräte können zu erhöhtem Abrieb, Ablagerung von Abrieb und ggf. mechanischem Bruch führen:

- Führungstrichter und Fallwege aus Materialien mit harten Oberflächen,
- unzureichende Absaugung/Entfernung der im laufenden Betrieb entstehenden Stäube/Bruchstücke,
- winklige Begrenzungen der Fall- und Führungswege und
- wenig sensible Ansteuerung der Magazinentleerung.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 8 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Verblisterungsautomaten sollen so konstruiert sein, dass sich die produktberührenden Maschinenteile wie Magazine, Sammel- und Einführtrichter über der Schlauchfolie, Führungstrichter und Fallwege vollständig reinigen lassen.

Die Magazine müssen zu kennzeichnen/kodieren sein und den Inhalt gegen Feuchtigkeit und Licht weitgehend abschirmen. Die maximale Lagerungsdauer in den Magazinen ist auf Basis von entsprechenden Stabilitätsdaten zu definieren.

Für die Maschineneinrichtung wie z.B. für


- die Einrichtung der Magazine,
- das Einlegen und Probefahren der Primärpackmittel (Siegelfähigkeit, Druckqualität auf der Folie),
- das Anlegen eines magazinspezifischen Datensatzes,
- das Anlegen eines Arzneimitteldatensatzes für die Qualitätskontrolle der fertigen Blister
- die prä- und/oder postoperationale Reinigung und
- für die Einweisung des Maschinenpersonals

sind Routinen schriftlich festzulegen.

Für Verblisterungsautomaten ist ein Logbuch zu führen, in dem

- Wartungsmaßnahmen,
- Reparaturen,
- Kalibrierungen,
- Softwareupdates und technische Änderungen,
- Reinigungsmaßnahmen und
- besondere Ereignisse

dokumentiert werden.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 9 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Werden nichtmaschinell bevorratete Arzneimittel manuell zugeführt, soll durch die Kontrolle einer zweiten Person (Vier-Augen-Prinzip) geprüft werden, ob das dem Medikationsplan entsprechende Arzneimittel zugeführt wird.

4 Reinigungs- und Hygienemaßnahmen

Die Eignung der festgelegten Reinigungsverfahren ist für jedes verblisterte Arzneimittel im Rahmen einer Reinigungsvalidierung zu bewerten und zu dokumentieren. Je nach Produktpalette und Art der Ent- und Verblisterung ist eine Zusammenfassung in Produkt-, Anlagen- bzw. Verfahrensgruppen ("bracketing") möglich. Die Möglichkeit, in „worst case“-Situationen zu arbeiten, kann genutzt werden. Das Ergebnis dieser Risikoanalyse bzw. pharmazeutischen Beurteilung ist schriftlich darzulegen.

Weiterhin sind ausreichend kurze Reinigungsintervalle festzulegen, die sicherstellen, dass die Gefahr einer die Arzneimittelsicherheit beeinträchtigenden Kreuzkontamination durch die Verschleppung von Wirkstoffen aus der Medikation eines Patienten in die Medikation der Folgepatienten ausreichend reduziert wird.

Für die Überprüfung der ausreichenden Häufigkeit der Reinigung und des Reinigungserfolgs sind Akzeptanzkriterien (Dosiskriterium, Mengenkriterien, sichtbare Reinheit) festzulegen. Von den nach verschiedenen Methoden zu ermittelnden Akzeptanzkriterien ist jeweils das strengste anzuwenden. Für die Untersuchung eignen sich grundsätzlich folgende Methoden:

- visuelle Beurteilung der Sauberkeit,
- Belastung der Flächen durch Vorprodukt mittels direkter (Swap-) oder indirekter (Rinse-) Methode,
- Belastung des letzten Spülwassers mit organischen Stoffen (TOC),
- Leitwert des letzten Spülwassers und
- Untersuchung der Übertragung von bei der automatischen Verblisterung entstehenden wirkstoffhaltigen Stäuben auf Placebo-Arzneimittel (-Tabletten/-Kapseln).

Die Auswahl der Methode und die Festlegung der Akzeptanzkriterien sind zu begründen und zu dokumentieren.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 10 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Unbeschadet des Hygieneplans müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten (z.B. Ent- oder Verblistern) sowie den produktspezifischen Risiken angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.

5 Herstellung

Im Rahmen einer Risikoanalyse ist zu evaluieren, ob sich ein Fertigarzneimittel für die patientenindividuelle maschinelle Verblisterung eignet. Hierbei sind u.a. folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Handelt es sich um ein hochaktives Arzneimittel?
- Hat das Arzneimittel ein hohes sensibilisierendes Potential?
- Ist das Arzneimittel ein Hormon, Antibiotikum, Zytostatikum?
- Enthält das Arzneimittel krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Stoffe?
- Ist das Arzneimittel z.B. hygroskopisch, oxidationsempfindlich, lichtempfindlich, bruchempfindlich, eine nicht überzogene Darreichungsform, so dass ggf. die Stabilität der entblisterten Darreichungsform nicht gegeben ist?
- Ist die Kompatibilität des Arzneimittels mit den verwendeten Verpackungsmaterialien sowie den zur Lagerung verwendeten Magazinen gegeben?
- Können sich mitverpackte Arzneimittel gegenseitig in ihrer Qualität beeinträchtigen?

Sofern die verfügbaren Literaturdaten und Angaben des Pharmazeutischen Unternehmers für eine Beurteilung zur Verblisterungsfähigkeit ausreichen, sind keine eigenen wissenschaftlichen Untersuchungen zu dokumentieren, sondern die Ergebnisse mit pharmazeutischem Sachverstand zu bewerten. Erlauben die verfügbaren Daten keine adäquate Risikoanalyse und sind eigene Daten nicht vorhanden, ist von einer Verblisterung abzu-
sehen. Das Ergebnis der Risikoanalyse ist zu dokumentieren.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 11 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5.1 Entblistern

Die Entnahme der Arzneimittel aus ihrer Primärverpackung ist ein kritischer Schritt, denn er birgt insbesondere Risiken in Bezug auf Verwechslungen, Kontaminationen oder Stabilitätsverluste.


Durch geeignete Maßnahmen ist sicherzustellen, dass mögliche Risiken für Produkt und Personal minimiert werden.

Beispiele (nicht abschließend):

- Klare Prozessbeschreibung (jeweils nur 1 Produkt im Arbeitsbereich),
- Vier-Augen-Prinzip mit dokumentierten In-Prozess-Kontrollen,
- Absaugung bei Staubentwicklung,
- geeignete Schutzkleidung (Handschuhe, Mundschutz) und
- wenn sich mehrere Arbeitsplätze in einem Raum befinden, sind diese in geeigneter Weise voneinander abzutrennen, um Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu verhindern.

Die entblisterten Arzneimittel sind unmittelbar in einen geschlossenen, geeigneten Behälter oder die Magazine zu verbringen. Diese müssen mit mindestens folgenden Angaben gekennzeichnet oder eindeutig nachvollziehbar maschinenlesbar codiert sein:

- Bezeichnung,
- Stärke/Dosierung,
- Darreichungsform,
- Charge des ursprünglichen Fertigarzneimittels,
- Anzahl,
- Laufzeit und
- Besonderheiten.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 12 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Über das Entblistern ist ein Protokoll anzufertigen, welches mindestens folgende Angaben enthält:

- Datum
- Produktangaben (Name, Stärke/Dosierung, Darreichungsform, Charge des ursprünglichen Fertigarzneimittels, Laufzeit),
- Menge,
- Person, die die kritischen Betriebsschritte durchgeführt hat, sowie 2. Person, die dies überwacht oder überprüft hat,
- und besondere Vorkommnisse.

5.2 Verblistern

Die für das Verblistern eingesetzte Soft- und Hardware ist auf allen relevanten Stufen auf ihre fehlerfreie Funktion zu überprüfen. Die Überprüfungen sind regelmäßig zu wiederholen und die Ergebnisse zu dokumentieren (siehe auch 3.2.1).

Besondere Beachtung ist der ordnungsgemäßen und fehlerfreien Bestellkommunikation zwischen der Apotheke und dem Auftragnehmer zu widmen (siehe auch 3.5 und 10).

Vor Beginn eines Verpackungsprozesses ist zu überprüfen, ob der Verblisterungsautomat, damit zusammenhängende weitere Verpackungsmaschinen und die unmittelbare Umgebung frei sind von Arzneimitteln aus vorausgegangenen Verpackungsprozessen.

Durch geeignete In-Prozess-Kontrollen sowie stichprobenartige Untersuchungen muss sichergestellt werden, dass der Prozess (inkl. Kennzeichnung) stabil läuft. Eine Bilanzierung der Verblisterung (Vergleich der zugegebenen Anzahl der Arzneimittel - Tabletten/Kapseln/Dragees - mit der verblisterten Anzahl) ist sicherzustellen.

Es dürfen nur im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes zugelassene Fertigarzneimittel verblistert werden (§ 21 Abs. 2 Nr. 1b AMG). Der Verblisterer ist nicht befugt, ohne Rücksprache mit der heimversorgenden Apotheke eine Substitution (z.B. mit Reimporten oder Generika) vorzunehmen.

Es ist schriftlich festzulegen, welche Darreichungsformen und/oder Wirkstoffe aufgrund spezieller Risiken nicht bzw. nicht ohne festzulegende Sicherheitsmaßnahmen verblistert werden dürfen. Beispiele: Zytostatika, Hormone, bestimmte Antibiotika, Thalidomid.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 13 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Verwendung geteilter Tabletten ist nicht erlaubt (§ 21 Abs. 2 Nr. 1b AMG).

Arzneimittel, deren Verfalldatum im Originalpackmittel oder deren Laufzeit nach Entblisterung (z.B: im Magazin) abgelaufen ist, dürfen nicht verarbeitet werden. Hierzu sind geeignete Kontrollen zu etablieren.


Die verblisterten Arzneimittel dürfen nicht durch das verwendete Folienmaterial oder mitverpackte Arzneimittel in ihrer Qualität und Stabilität beeinträchtigt werden. Vor dem erstmaligen Verblistern ist eine schriftliche Bewertung zu erstellen, welche sich auf diese Aspekte bezieht.

6 Kennzeichnung

Jeder Blister oder bei der Verwendung von Schlauchfolien jede Verpackungseinheit/eingesiegelter Schlauchabschnitt muss in gut lesbarer und dauerhafter Schrift mindestens die in § 10 Abs. 8 AMG aufgeführten und ggf. weitere zur eindeutigen Identifizierung und Zuordnung von Patient und Arzneimitteln notwendige Angaben tragen:

- Name des Patienten,
- ggf. Vorname, Geburtstag und Station oder andere zur eindeutigen Identifikation des Patienten notwendige Daten,
- Name (und Anschrift) des pharmazeutischen Unternehmers (hier abgebende Apotheke i.S.v § 14 (1) ApBetrO),
- Bezeichnung(en) der enthaltenen Arzneimittel (mit Angabe der Stärke),
- Angabe der Chargenbezeichnungen der enthaltenen Arzneimittel,
- ggf. Art der Anwendung mit Einnahmezeitpunkt,
- Verfalldatum des Blisters und
- im Fall der Verblisterung mehrerer Arzneimittel in einem Blister(napf)/Schlauchabschnitt: Angaben zur Identifizierung der einzelnen Arzneimittel (z.B. Farbe, Form, Größe).

Die Angabe des Betriebs, der die Verblisterung vorgenommen hat, ist möglich. Dies darf aber nicht zu Lasten der Lesbarkeit der gesetzlich geforderten Angaben gehen.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 14 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Bei Erstverordnung und jeder Änderung müssen die Teilmengen mit Packungsbeilagen versehen sein, die den für diesen Patienten laut Verschreibung abzugebenden Fertigarzneimitteln zugehörig sind und die der für die abgegebene Fertigarzneimittelcharge (nach deren Zulassungsstatus) vorgeschriebenen Packungsbeilage entsprechen.

7 Prüfung

Die für die Verblisterung eingesetzten Folien sind Ausgangsstoffe. Die Eignung der Folien ist nachzuweisen. Für die Eingangskontrollen sind Testmethoden und Prüfspezifikationen festzulegen. Die im Europäischen Arzneibuch genannten Monographien (Pharm. Eur. 6. Ausgabe 3.1.11, 3.1.13, 3.1.15) sind - soweit anwendbar - zu Grunde zu legen.

Blisternäpfe oder Schlauchabschnitte sind visuell oder durch optische Kontrollsysteme zu überprüfen. Hierbei sollen folgende Merkmale der Arzneimittel (Tabletten/Kapseln/Dragees) überprüft werden:

- Anzahl,
- Plausibilität der Identität, z.B. anhand von Farbe, Form, Größe und
- Unversehrtheit der Darreichungsform.


Sofern für einen Blisternapf vorgesehene Arzneimittel sich nicht durch Farbe, Form und Größe unterscheiden lassen, sind sie für die Verblisterung nicht geeignet.

8 Lagerung und Transport

Für jedes der zu verblisternden Arzneimittel sind mögliche Risiken, die die Qualität beeinflussen können (insbesondere durch Luftfeuchte, Licht und Temperatur), schriftlich zu bewerten. Aufgrund dieser Bewertung sind die erforderlichen Maßnahmen festzulegen (z.B. Lichtschutz für Vorratsbehältnis und Blisterfolie, Festlegung einer verkürzten Laufzeit).

9 Rückstellmuster

Von den zur Verblisterung eingesetzten Fertigarzneimitteln müssen keine Rückstellmuster aufbewahrt werden.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 15 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Von den hergestellten Blistern müssen keine Rückstellmuster aufbewahrt werden, sofern ein Antrag nach § 18 Abs. 1 AMWHV gestellt und genehmigt worden ist.

10 Tätigkeiten im Auftrag

Für das Verblistern im Auftrag muss ein schriftlicher Vertrag zwischen der Apotheke und dem Auftragnehmer (Betrieb mit Herstellungserlaubnis nach §13 AMG) bestehen. In diesem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite und Vorkehrungen zur Einhaltung des Datenschutzes klar festgelegt sein.

Die Umwandlung der ärztlichen Verschreibung in einen Verpackungsauftrag hat in der Apotheke zu erfolgen. Hier müssen insbesondere die Verantwortung für die Pflege der Medikations- und Patientendaten, für die Übereinstimmung der Medikation mit der Verschreibung und für die Aktualisierung der Packungsbeilage geregelt sein.

Der Sicherstellung der technischen Voraussetzungen für die sichere Datenübermittlung und der Validierung der Datenübermittlung kommt eine besondere Bedeutung zu.


11 Beanstandungen und Rückruf

Für den Fall von Beanstandungen ist ein funktionierender Maßnahmenplan schriftlich zu fixieren, der auch Regelungen für den Fall eines Rückrufes im Sinne einer Rückholung fehlerhafter Blister enthalten soll.

In der Apotheke sind alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken im Zusammenhang mit dem Einsatz von Blistern nach schriftlich festgelegtem Verfahren zu sammeln sowie alle Beanstandungen systematisch aufzuzeichnen. Diese hat die sofortige Überprüfung der Meldungen zu veranlassen und daraufhin zu bewerten, ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind. Sie hat die notwendigen Maßnahmen zu veranlassen. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.

12 Rückgabe von Blistern

Vom Endverbraucher zurückgegebene Blister sind einer fachgerechten Entsorgung zuzuführen.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 16 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

13 Dokumentation

Der Betrieb muss ein Dokumentationssystem unterhalten, das den gesamten Prozess abdeckt und nachvollziehbar macht.

Zu den eingesetzten Magazinen der Verblisterungsautomaten sind folgende Angaben vorzuhalten:

- Hersteller und Typ,
- eindeutige Codierung des Magazins,
- arzneimittelspezifische Einstellung des Magazins (Kalibration),
- Ergebnisse der ersten Funktions- bzw. Testläufe nach Kalibration,
- Vorgaben für die Befüllung, Reinigung und Instandhaltung, Rekalibration,
- Datum der ersten Inbetriebnahme und
- ggf. Datum der Außerbetriebnahme.

Für jeden Verblisterungsprozess ist ein chargenbezogenes Verpackungsprotokoll zu fertigen, welches mindestens folgende Angaben enthält:

- Maschine, Identifikationsnummer,
- Person, die die kritischen Betriebsschritte durchgeführt hat, ggf. 2. Person die dies überwacht oder überprüft hat,
- Ergebnisse der Funktionskontrolle (setup procedure),
- Beginn und Ende des Verpackungsprozesses,
- manuell zugeführte Arzneimittel (Kontrolle mittels 4-Augen-Prinzip),
- Ergebnisse der (Inprozess-) Kontrollen,
- besondere Ereignisse, Abweichungen und
- im Falle der Auftragsherstellung zusätzlich der Auftraggeber.

Die Aufzeichnungen über das Verblistern sind so zu ordnen, dass sie den unverzüglichen Rückruf der betroffenen Produkte ermöglichen.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 17 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

14 Rechtliche Aspekte

Die gewerbs- oder berufsmäßige patientenindividuelle Verblisterung von Arzneimitteln ist eine erlaubnispflichtige Tätigkeit im Sinne von § 13 Abs. 1 Satz 1 AMG.

Einer Erlaubnis bedarf nicht der Inhaber einer Apotheke für die Herstellung (Verblisterung) von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs (§ 13 Abs. 2 Nr. 1 AMG) für die Patientinnen und Patienten seiner Apotheke und damit auch für die Bewohnerinnen und Bewohner von Heimen, mit deren Träger der Inhaber einer Apotheke einen schriftlichen Versorgungsvertrag nach §12a ApoG abgeschlossen hat.

Ein patientenindividuell verblistertes Arzneimittel ist ein anderes zur Abgabe an Verbraucher bestimmtes Arzneimittel, das gewerblich hergestellt wird. Sofern die Verblisterung außerhalb einer Apotheke erfolgt, ist dieses Arzneimittel ein Fertigarzneimittel im Sinne von § 4 Abs. 1 AMG. Erfolgt die Verblisterung in einer Apotheke, ist es auf Grund der Ausnahme in § 4 Abs. 1 AMG kein Fertigarzneimittel.

Für in einer Apotheke patientenindividuell verblisterte Arzneimittel besteht keine Zulassungspflicht *nach § 21 Abs. 1 AMG (da kein Fertigarzneimittel im Sinne von § 4 Abs. 1 AMG)*.


Außerhalb einer Apotheke patientenindividuell verblisterte Arzneimittel (Fertigarzneimittel) sind unter den in § 21 Abs. 2 Nr. 1b Buchst. b AMG genannten Voraussetzungen (für einen bestimmten Patienten, Vorlage einer Verschreibung, aus zugelassenen und unveränderten Arzneimitteln, für Apotheken) von der Zulassungspflicht ausgenommen.

Außerhalb einer Apotheke patientenindividuell verblisterte Arzneimittel (Fertigarzneimittel) müssen mit dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers (hier: Apotheke), der Bezeichnung der Arzneimittel, der Chargenbezeichnungen, dem Verfalldatum (§ 10 Abs. 1 i. V. m. § 10 Abs. 8 AMG analog¹) und dem Namen des Patienten² versehen sein.

In einer Apotheke patientenindividuell verblisterte Arzneimittel dürfen nach § 14 Abs. 1 Satz 2 ApBetrO nur abgegeben werden, wenn sie *neben der in § 10 Abs. 8 Satz 1 AMG*

¹ § 10 Abs.1 i.V.m. § 10 Abs. 8 AMG sind auf die Entnahme und Aushändigung der unveränderten Blister als Teilmenge der Original-Fertigarzneimittel zugeschnitten, nicht jedoch auf die Kennzeichnung neu hergestellter Blister. Deshalb kommt insoweit nur eine analoge Anwendung in Betracht.

² Der Name des Patienten ist derzeit gesetzlich nicht vorgeschrieben, sollte aber angegeben werden, um eine individuell richtige Zuordnung zu gewährleisten.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 18 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

vorgeschriebenen Kennzeichnung auch mit der Anschrift der Apotheke gekennzeichnet sind³.

Entsprechend den Bestimmungen des § 11 Abs. 7 AMG dürfen patientenindividuell verblisterte Arzneimittel nur mit den für die Fertigarzneimittel, aus denen die Teilmengen entnommen wurden, vorgeschriebenen Packungsbeilagen abgegeben werden. Im Rahmen einer Dauermedikation müssen diese erst dann erneut beigefügt werden, wenn sich diese gegenüber den zuletzt beigefügten geändert haben.

Nach § 2 Abs. 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) muss die Verschreibung für ein patientenindividuell zu verblisterndes Arzneimittel u. a. die Bezeichnung des Fertigarzneimittels, von dem Teilmengen abgegeben werden sollen, die Darreichungsform (*sofern die Bezeichnung nicht eindeutig ist*), die abzugebende Menge sowie die Gebrauchsanweisung enthalten.

Nach § 1 Abs. 3 Nr. 7 der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) sind die Preisspannen und Preise der Apotheken ausgenommen, wenn es sich um eine Abgabe handelt von aus Fertigarzneimitteln entnommenen Teilmengen, soweit deren Darreichungsform, Zusammensetzung und Stärke unverändert bleibt. Nach § 1 Abs. 3 Satz 2 AMPreisV können Sozialleistungsträger, private Krankenversicherungen oder deren Verbände das Verfahren für die Berechnung der Apothekenabgabepreise für diese zu ihren Lasten abgegebenen Arzneimittel mit Apotheken oder deren Verbänden vereinbaren.

Deckungsvorsorge:

Die Verpflichtung zur Deckungsvorsorge nach § 94 AMG durch die Apotheke besteht nicht, da das patientenindividuell neuverblisterte Arzneimittel nicht der Zulassungspflicht unterliegt.

Die pharmazeutischen Unternehmer der Fertigarzneimittel, aus denen die Teilmengen entnommen wurden, haften im Rahmen ihrer Einflussosphäre über § 84 AMG; für Risiken, die sich aus der patientenindividuellen Verblisterung ergeben, z.B. Stabilitätsmängel, können sie nicht haftbar gemacht werden. Diese Risiken trägt der Inhaber der Apotheke.

³ Spezielle Regelungen zur Kennzeichnung sind im Rahmen der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung abzuwarten.

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 19 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Stufenplanbeauftragter:

Die Beauftragung eines Stufenplanbeauftragten nach § 63a AMG ist nicht erforderlich, da der Inhaber einer Apotheke nach § 13 Abs. 2 Nr. 1 AMG keiner Erlaubnis bedarf (§ 63a Abs. 1 Satz 2 AMG).

Nach § 17 Abs. 5 Satz 1 ApBetrO müssen die abgegebenen Arzneimittel den Verschreibungen entsprechen. Diese Verpflichtung bezieht sich nicht auf das durch die Verblisterung entstehende Produkt, sondern nur auf die auszueinzelnden Fertigarzneimittel (Urteil vom 16.05.2006; Nds. OVG, Az: 11 LC 265/05). Schließt der Arzt die Substitution aus, muss das jeweils verordnete Präparat ausgeeinzelt werden. Geht der Arzt nach § 129 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vor, können substituionsfähige Arzneimittel in die Auseinzelung einbezogen werden.

Literaturverzeichnis

AMG

AMWHV

PharmEur

WHO-Dokument „Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms“, Annex 2, WHO Technical Report Series 937, 2006

Kwaliteitsnorm Geautomatiseerde Geneesmiddeldistributie Systemen, Juni 2007

Stichwortverzeichnis

Bestellkommunikation


Entblistern

Führungstrichter

Multidose Kartenblister

Magazin

Patientenindividuelles Verblistern

Aide-mémoire 07120201	Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln	Seite 20 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Schlauchfolie

Steuerungssoftware

Unit Dose

Verblisterungsautomat