

4 Anforderungen und Voraussetzungen

§ 34 der Apothekenbetriebsordnung regelt die besonderen Voraussetzungen und Bedingungen für das patientenindividuelle Stellen und Verblistern von Arzneimitteln in Apotheken. Hier ist festgelegt, welche Anforderungen die neuverpackende Apotheke erfüllen muss.

4.1 QMS

Damit die Qualität des Endprodukts sichergestellt werden kann, ist es notwendig die Abläufe in das Qualitätsmanagementsystem aufzunehmen. Insbesondere die unten genannten Punkte müssen in das QMS eingebunden werden (die Formulierung „insbesondere“ weist darauf hin, dass es sich dabei um Minimalanforderungen handelt). An dieser Stelle sollen sie zunächst kurz skizziert werden.

4.1.1 Arzneimittel für die Neuverpackung

Jedes Arzneimittel, welches gestellt oder verblistert werden soll, muss einer individuellen Risikoanalyse unterzogen werden, damit auch nach der Neuverpackung gewährleistet ist, dass die Anforderungen hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllt sind. Sowohl die Arzneiform als auch der Arzneistoff müssen deshalb in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften betrachtet werden. Spricht die Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Arzneiform grundsätzlich gegen ein patientenindividuelles Stellen, kann es aber gestellt werden, wenn dabei besondere Bedingungen eingehalten werden? Ist die Bruchfestigkeit ausreichend hoch oder würde die Tablette bei der automatischen Verblisterung zerbrechen? Wie sieht es mit der Oxidations- und Lichtempfindlichkeit aus?

Für jedes Arzneimittel muss vor der patientenbezogenen Neuverpackung die Eignung zur Neuverpackung überprüft und schriftlich hinterlegt werden. Potentiell ungeeignete Arzneimittel können unter Einhaltung festgelegter Bedingungen eventuell doch geeignet sein, z. B. wenn sie im ausgestanzten Originalblistern verblistert oder gestellt werden. Geeignete Präparate werden in der **Whitelist**, ungeeignete in der **Blacklist** erfasst.

Informationsquellen sind neben allgemeiner Literatur die Packungsbeilage oder Fachinformation und Angaben der Hersteller, aber auch eigene Untersuchungen oder Rückmeldungen der versorgten Patienten geben wichtige Hinweise auf eine Eignung (► Kap. 5.1).

4.1.2 Arzneimittel im Multi-Dose-System

Neben der grundsätzlichen Eignung zur Neuverpackung muss jedes Arzneimittel zusätzlich hinsichtlich der Kombinationsmöglichkeit mit anderen Arzneimitteln desselben Einnahmezeitpunktes betrachtet werden. Gibt es mögliche physikalisch-chemischen Wechselwirkungen zwischen zusammen verpackten Medikamenten, müssen diese entweder einzeln (Unit-Dose) abgefüllt oder im zerschnittenen Ausgangsbliester verpackt werden (► Kap. 5.1)?

4.1.3 Geteilte Tabletten für die Neuverpackung

Es dürfen immer nur unveränderte Fertigarzneimittel patientenbezogen portioniert werden. Unter bestimmten Voraussetzungen können jedoch geteilte Tabletten gestellt oder auch verblistered werden. Im QMS muss festgelegt werden, in welchen Ausnahmefällen einer schriftlichen ärztlichen Anordnung zur Teilung von Tabletten gefolgt werden kann (► Kap. 7.4).

4.1.4 Umgang mit entblisterten Arzneimitteln

Ausgangsstoff für die Neuverpackung sind die im Handel befindlichen Fertigarzneimittel. Aus Stabilitätsgründen sind die Arzneimittel üblicherweise einzeln in Alu- oder Kunststoffbliester verblistered. Nur einige wenige Hersteller bieten ihre Arzneimittel in für die maschinelle Verblisterung günstige Verpackungseinheiten (Arzneimitteldosen, Tüten) an. Diese müssen (nach Kontrolle) einfach in die entsprechenden Container des Automaten entleert werden. Alle anderen Arzneimittel werden vorab entblistered. Bei kleinen Mengen kann dies manuell, unmittelbar vor dem Portionieren geschehen, bei größeren sind automatische oder halbautomatische Entblisterungsgeräte zeitsparend und hilfreich. Das entblistered Produkt wird dann in geeigneten Gefäßen bis zur weiteren Verwendung zwischengelagert.

Im QMS muss hinterlegt sein:

- Angaben zur Zwischenlagerung und Kennzeichnung der entblistered Ware,
- technische und organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Verwechslungen, Stabilitätsverlust und Kreuzkontamination und ihre Überprüfungsmöglichkeiten.

Sowohl Ort und technische Voraussetzungen als auch der Ablauf des Entblisterungsvorgangs müssen festgelegt werden (► Kap. 6.4.3).

4.1.5 Blisterautomat und weitere Gerätschaften

Abläufe zur Kalibrierung, Qualifizierung, Wartung und Reinigung sind zu hinterlegen um ein ordnungsgemäßes Arbeiten der Maschine und anderen im Herstellungsprozess relevanten Gerätschaften sicherzustellen.

Die für den Blisterautomaten benötigte Soft- und Hardware muss regelmäßig auf ihre fehlerfreie Funktion überprüft werden, bei Verblisterung in einem Blisterzentrum muss gewährleistet sein, dass die Bestellkommunikation ordnungsgemäß funktioniert.

4.1.6 Primäres Verpackungsmaterial

Das primäre Verpackungsmaterial, d. h. Schlauchfolien, Blisternäpfe und Wochendosiersysteme, steht im direkten Kontakt zum Arzneimittel und muss daher strengsten Qualitätsanforderungen genügen. Diese Anforderungen sowie Art und Umfang ihrer Qualitätsprüfungen müssen vorab schriftlich festgelegt werden. Es gilt die BAK-Leitlinie „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“ (► Kap. 4.6).

4.1.7 Dokumentation im Rahmen der Herstellung

Stellen und Verblistern ist die Herstellung einer Rezeptur, demnach gilt § 7 der ApoBetrO: Vor der Herstellung muss eine schriftliche Herstellungsanweisung erstellt werden. Die Herstellung des Rezepturarzneimittels ist von der herstellenden Person im Herstellungsprotokoll zu dokumentieren. Erst nach erfolgter Prüfung darf das neuverpackte Arzneimittel durch den Apotheker freigegeben werden.

4.1.8 Hygienemanagement

Sowohl Raum- als auch Personalhygiene muss genau geregelt sein. Auch speziell für den Bereich der Neuverpackung muss ein Hygieneplan vorliegen, es müssen Angaben zum Hygienischen Verhalten des Personals gemacht werden, Schutzkleidung sowie Art und Weise der Umkleidevorgänge sind ebenfalls schriftlich zu fixieren (► Kap. 4.4).

4.1.9 Weitere Festlegungen im QMS

Zusätzlich zu den genannten Punkten sollte folgendes im QMS hinterlegt sein:

- Kennzeichnung der Blister,
- Transport und Versand,
- Umgang mit Reklamationen und Beanstandungen,
- Retourenbearbeitung,
- Vorgehen bei Medikationsänderungen innerhalb eines Einnahmezeitraums der gestellten oder verblisterten Arzneimittel,
- Anforderungen an Personal und Schulung,
- Software-Updates,
- bei maschineller Verblisterung: elektronische Datenübermittlung.

Das Qualitätsmanagementsystem muss vollständig dokumentiert sein und regelmäßig auf seine Funktionstüchtigkeit überprüft werden. Um die Funktionsfähigkeit der Maßnahmen zu überprüfen, müssen regelmäßige **Selbstinspektionen** durch pharmazeutisches Personal durchgeführt werden. Üblicherweise sollte das mindestens einmal jährlich geschehen. Eventuell notwendige Korrekturen oder Anpassungen müssen dann integriert werden, das QMS wird damit kontinuierlich weiterentwickelt und an aktuelle, eventuell neue Vorgänge angepasst. Die Selbstinspektionen sowie die angesetzten Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Im Falle der Fremdverblisterung durch einen Lohnhersteller müssen entsprechend alle Vorgänge, die in der abgebenden Apotheke stattfinden, dort ebenfalls im QMS hinterlegt sein. Hierzu zählen insbesondere Abläufe zu:

- Eingang der Verordnungen,
- patientenindividuellen Plausibilitätsprüfungen,
- zeitlichen Abläufen (Auftrag an das Blisterzentrum),
- Endkontrolle und Freigabe der neuverpackten Arzneimittel.

In Bezug auf die Blisterfähigkeit und die verwendeten Primärpackmittel darf auf Daten des Blisterzentrums Bezug genommen werden.

Blisterfähigkeit: Geteilte Tabletten

Handelsname	
Datum	

Grundvoraussetzungen

Ärztliche Verordnung vorliegend	Ja <input type="checkbox"/>
Benötigte Dosierung nicht im Handel	Ja <input type="checkbox"/>
Tablette ist grundsätzlich teilbar	Ja <input type="checkbox"/>
Dosisgleiche Wirkstoffverteilung in der Tablette vorhanden	Ja <input type="checkbox"/>
Geteilte Tablette ist stabil über den Haltbarkeitszeitraum des Blisters	Ja <input type="checkbox"/>

Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (Ph. Eur. 2.9.5)

Nr.	Gewicht	Nr.	Gewicht
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

Erlaubte Abweichung

Durchschnittsmasse (mg)	Abweichung (%)
80 oder weniger	10
> 80 und weniger als 250	7,5
250 und mehr	5

Bei höchstens 2 der 20 Einheiten darf die Einzelmasse um einen höheren %-Satz von der Durchschnittsmasse abweichen. Jedoch darf bei keiner Einheit die Masse um mehr als das Doppelte dieses %-Satzes abweichen.

Mittelwert (Durchschnittsmasse)	Erlaubte Abweichung
Ergebnis: Die geteilte Tablette darf verblistered werden	<input type="checkbox"/> ja
Datum	Unterschrift Apotheker(in)

○ **Abb. 4.4** Ein mögliches Formular zur Dokumentation der Blisterfähigkeit geteilter Tabletten

■ **Tab. 4.5** Musterformular Entblisterungsprotokoll

Datum	Präparat/ Stärke	PZN	Kanister-Nr.	Ch.-Bez.	Verfall	Anzahl	Hz 1	Hz 2
11.07.17	Pantoprazol XY-Pharma 20 mg TMR	12345678	65	ES34F	12/2019	100	Ab	Cd

Hz 1: Handzeichen der entblisternden Person, Hz 2: Handzeichen der kontrollierenden Person

Herstellung:

- Plausibilitätsprüfung,
- Herstellungsanweisung,
- Herstellungsprotokoll (● Abb. 4.5).

Bei maschineller Verblisterung werden alle die Herstellung betreffenden Daten zusätzlich durch die Software des Automaten gespeichert und sind darüber aufrufbar. Alle verpackten Arzneimittel werden dort beispielsweise mit ihren Chargen-Bezeichnungen patientenbezogen gespeichert. Bei einem Chargen-Rückruf ist es somit jederzeit möglich nachzuvollziehen, welche Patienten die betroffenen Medikamente wann erhalten haben.

Endkontrolle:

- Ergebnisse der Endkontrolle/vorgenommene Korrekturen während des Herstellungsprozesses,
- Freigabe durch den Apotheker.

Aufzeichnungen im Rahmen der Herstellung: Herstellungsanweisung, Plausibilitätsprüfung und Herstellungsprotokoll sind jeweils nicht weniger als **fünf Jahre** aufzubewahren.

Nicht zuletzt sollten auch wesentliche Schritte im Rahmen der Auslieferung dokumentiert werden.

- Lieferschein,
- Empfangsbestätigungen.

● Abb. 4.6 zeigt ein mögliches Formular eines Lieferscheins mit Empfangsbestätigung, die vor Ort abgetrennt werden kann. Bei Lieferung ist hier auch die bereits in der Apotheke erfolgte Endkontrolle dokumentiert, die Pflegekräfte können dann per Handzeichen die Überprüfung auf Übereinstimmung mit dem im Heim vorliegenden Medikationsplan notieren. Das Formular kann danach in der Pflegeeinrichtung bzw. Pflegedienst abgehftet werden.

5 Arzneimittel für die Neuverpackung

5.1 Blisterfähigkeit/„Stellbarkeit“

Nicht jedes verordnete Fertigarzneimittel ist auch für eine Neuverpackung geeignet, eine Vielzahl von Arzneimitteln ist derart licht- oder feuchtigkeitsempfindlich, dass die Qualität außerhalb der Originalverpackung schon nach kurzer Zeit nicht mehr gewährleistet wäre. Sie müssen nach Entnahme aus dem Primärpackmittel umgehend verabreicht oder eingenommen werden.

Im Rahmen der Arzneimittelherstellung muss die Apotheke immer eine ausreichende Produktstabilität und damit Qualität des patientenindividuell verpackten Arzneimittels sicherstellen. Eine Lagerung von Rückstellmustern der eingesetzten Arzneimittel oder abgabefertigen Patientenblister ist nicht sinnvoll und muss auch nicht umgesetzt werden.

Bevor Fertigarzneimittel gestellt oder verblistert werden können, muss deshalb evaluiert werden, ob überhaupt und wenn, unter welchen Bedingungen dieses geschehen kann. Jedes einzelne verordnete Arzneimittel wird hierbei im Rahmen einer individuellen Risikoanalyse untersucht und schließlich einer von zwei Listen zugeordnet.

Whitelist	→ zur Neuverpackung geeignete Arzneimittel
Blacklist	→ zur Neuverpackung ungeeignete Arzneimittel

5.1.1 Risikoanalyse

Nicht nur der Wirkstoff allein entscheidet über eine Blisterfähigkeit und damit über die Zuordnung zur Blacklist oder Whitelist, auch andere Kriterien müssen überprüft werden.

Außerdem gibt es fließende Übergänge. So schwarz und weiß, wie es die Bezeichnungen der Listen suggerieren, ist die Zuordnung nicht immer. Oft sind es zusätzlich die individuell vorliegende Bedingungen bei der Herstellung oder die örtlichen Voraussetzungen im Heim oder beim Patienten zuhause, die die Entscheidung modifizieren können. Eventuell kann es möglich sein, dass Arzneimittel, die eigentlich der Blacklist zugeordnet sind, unter definierten Bedingungen doch gestellt oder verblistert werden können.

Zulassung

Grundvoraussetzung eines Arzneimittels für die Neuverpackung ist, dass das Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes als Fertigarzneimittel zugelassen und in Verkehr gebracht wurde. Importierte, d. h. ausschließlich im Ausland im Handel befindliche Medikamente, scheiden somit aus. Auch **Bulkware**, die als Zwischenprodukt bei dem pharmazeutischen Hersteller verwendet wird, darf nicht genutzt werden, denn es handelt sich hierbei nicht um ein zugelassenes Arzneimittel. Als Bulkware bezeichnet man großvolumige Gebinde von Tabletten oder Kapseln (bis zu 10.000 Stück pro Packungseinheit), die vom pharmazeutischen Unternehmer noch verpackt werden müssen.

Aus versicherungstechnischen Gründen dürfen nur Arzneimittel gestellt oder verblisterter werden, welche die Apotheke selbst geliefert hat, denn nur dann kann sie garantieren, dass im Vorfeld eine ordnungsgemäße Lagerung stattgefunden hat und das Arzneimittel aus ordentlichen Bezugsquellen stammt.

Stabilität

Fertigarzneimittel werden, da sie im Voraus hergestellt werden, so verpackt, dass Ihre Qualität bis zum Erreichen des Verfalldatums sichergestellt ist. Das speziell für diesen Zweck ausgewählte Primärpackmittel bietet damit optimalen Schutz vor allen äußeren Einflüssen, die die Stabilität beeinträchtigen könnten. Das ist wichtig, denn Stabilitätsverluste können schnell zu gefährlichen Qualitätsmängeln führen.

Wenn Arzneimittel gestellt oder verblisterter werden sollen, müssen sie eine ausreichende Stabilität auch außerhalb des in der Zulassung hinterlegten Packmittels aufweisen, d. h. die physikalische und chemische Stabilität des Arzneimittels selbst ist eine grundlegende Voraussetzung. Unter diesem Gesichtspunkt werden daher bei der Risikoanalyse folgende sensible Parameter überprüft:

- Hygroskopizität,
- Oxidations- und Lichtempfindlichkeit,
- Bruchfestigkeit,
- Abrieb.

Hygroskopische Arzneimittel

Hygroskopische Arzneimittel binden schnell Luftfeuchtigkeit und weichen auf. Es kann zu Verklebungen mit anderen Tabletten oder auch mit dem Verpackungsmaterial kommen. Die aufgenommene Feuchtigkeit beschleunigt Zersetzungsprozesse und fördert Wechselwirkungen mit anderen zusammen verpackten Arzneimitteln.

Der Blisterbeutel liefert als neue Primärverpackung – in Gegensatz zum Wochendosiersystem – einen gewissen Schutz, auch wenn das Ausmaß des Originalblisters nicht erreicht werden kann.

Sollen mäßig hygroskopische Arzneimittel gestellt oder verblisterter werden, muss durch Untersuchungen belegt werden, dass die Stabilität und somit auch Qualität des Medikaments durch die Neuverpackung keinen Schaden nimmt. Im einfachsten Fall würde man hierzu die entsprechenden Tabletten oder Kapseln für einen angemessenen definierten Zeitraum, der den tatsächlichen Bedingungen nahe kommt – zuzüglich eines Sicherheitszuschlags – stellen oder verblistern. Nach dem Untersuchungszeit muss dann kontrolliert werden, inwieweit es zu einem Aufweichen der Arzneiform gekommen ist, ggf. lässt sich zusätzlich auf das Entstehen von Zersetzungsprodukten prüfen.