

Verblistern von Arzneimitteln für Heime

Nachdem seit August 2003 für die Versorgung von Pflegeheimen mit Arzneimitteln durch Apotheken behördlich zu ge-

Sachgerechte, patientenindividuelle Verblisterung und die Konsequenzen

Von Steffen M. Diebold und Michael Schmidt

nehmigende Verträge eingeführt wurden, entwickelte sich die Forderung der Heimleitungen nach Lieferung patienten-individueller Wochenblister. Der folgende Beitrag will eine Auswahl der rechtlichen und pharmazeutischen Probleme des Verblisterns aufzeigen.

Die Versorgung der häufig chronisch kranken und multimorbiden Pflegeheimbewohner mit Arzneimitteln erfordert einen hohen logistischen und personellen Aufwand. Die Sicherstellung der Einnahme des richtigen Arzneimittels in richtiger Dosierung zum richtigen Zeitpunkt für jeden Patienten, Tag für Tag, verursacht Kosten. Es lag nahe, dass von Seiten

der Heimleitungen versucht wurde, Kosten und Verantwortung auf die Lieferapotheke abzuwälzen. Als geeignetes Mittel zum Management der Arzneimittelversorgung wurde die Lieferung patientenindividuell „portionierter“ Arzneimittel angesehen, weil dies den Kontroll- und damit Personalaufwand im Heim erheblich reduziert

Praxis des Verblisterns

Ähnlich wie bei längst etablierten Einnahmehilfen für Patienten (z. B. Dosett® Kassette für den Wochenbedarf an Arzneimitteln) werden beim Verblistern die einzunehmenden Arzneimittel in „Rationen“ zusammengefasst. Die Bedruckung der Blisterfolie lässt spezielle Informationen zu, zum Beispiel den Patientennamen, die Bezeichnung des Arzneimittels und die Indikation, Angaben zur Einnahme (vor/während/nach dem Essen).

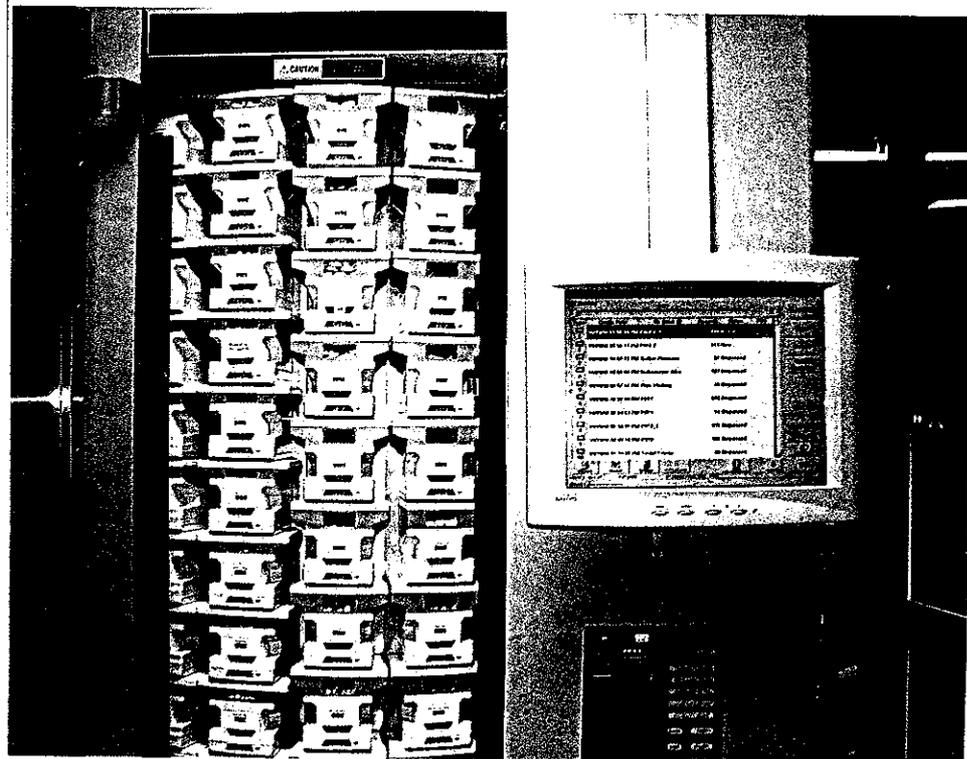
Im Handel sind inzwischen verschiedene Geräte erhältlich – vom einfachen, manuell zu bedienenden Gerät bis zu hochkomplexen computergestützten Systemen.

Wichtig: Das Arzneimittelrecht ist nicht tangiert, wenn eine individuelle Verblisterung im Heim nach tatsächlich erfolgter Arzneimittelabgabe im Auftrag des Heimbewohners bzw. des Heimträgers erfolgt.

Zulassungspflicht?

Die Auswahl der Primärverpackung eines Arzneimittels, also der Verpackung, die Kontakt mit der Darreichungsform hat, richtet sich nach vielen Aspekten, u. a. Schutz vor Licht, Luftfeuchtigkeit, Kindersicherung. Die Eignung der Verpackung ist beim Antrag auf Zulassung nachzuweisen. Änderungen bedürfen der Zustimmung der Zulassungsbehörde.

Wer die (zugelassene) Verpackung des Originalherstellers entfernt und durch eine andere Verpackung ersetzt, provoziert die Frage nach der Notwendigkeit einer Neuzulassung, da nach der Systematik des Arzneimittelrechts ein neues Arzneimittel entsteht. ▶



BLISTERAUTOMAT Beispiel für eine Anlage zur maschinellen „Heimverblisterung“

Foto: Sanicare

AMG-Forderungen zur Herstellungserlaubnis (Auswahl)

- Speziell qualifizierte sachkundige Person (Hinweis: Die geforderte Qualifikation geht über die übliche Qualifikation eines niedergelassenen Apothekers hinaus).
- Qualifizierter und erfahrener Leiter der Herstellung.
- Qualifizierter und erfahrener Leiter der Qualitätskontrolle
- Geeignete Räume und Einrichtungen für Herstellung, Prüfung und Lagerung.
- Herstellung und Prüfung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik

Gerichtlich wurde hierzu festgestellt: „Entstehen durch das Verblistern individuell auf den Arzneimittelempfänger zugeschnittene und von diesem angeforderte Medikamente, so bedarf es keiner neuen Zulassung.“ (Urteil des OVG Lüneburg vom 16. Mai 2006, Az.: I1 LC 265/05, siehe auch DAZ Nr 25/2006, S 2652).

Mit und ohne Erlaubnis

Benötigt eine Apotheke, die im Rahmen der Versorgung eines Pflegeheimes Arzneimittel verblistert, eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz (AMG)? Im Rahmen der o. g. Gerichtsentscheidung wurde auch diese Frage beantwortet: „Hält sich die Verblisterung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs, entfällt die Forderung nach einer behördlichen Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG.“

Dies bedeutet: Verblistert eine Apotheke Arzneimittel nur für Heime, mit denen sie einen Versorgungsvertrag hat, so darf sie dies ohne Herstellungserlaubnis tun. Stellt jedoch eine Apotheke auf Anforderung anderer Apotheken Blister her, so stellt diese Tätigkeit ohne behördliche Erlaubnis eine Straftat dar (§ 96 Nr. 4 AMG).

Auch ein Pharmagroßhändler, der den von ihm belieferten Apotheken die Serviceleistung des Verblisterns anbieten will, benötigt eine Herstellungserlaubnis.

GMP-Anforderungen

Ein Antrag auf Erteilung einer Herstellungserlaubnis kann nur positiv beschieden werden, wenn die Anforderungen des

Arzneimittelgesetzes (§§ 13 ff) sowie der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV, früher: Pharma-Betriebsverordnung) erfüllt sind (siehe Kasten AMG-Forderungen zur Herstellungserlaubnis).

Einige typische Elemente der auf dem EU-GMP-Standard (GMP = Good Manufacturing Practice, Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel) basierenden AMWHV enthält Kasten 2 (GMP-Kernelemente der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung).

Wesentlich ist ein klares und umfassendes Konzept, das auf einer qualifizierten Risikoanalyse basiert und beispielsweise folgende Aspekte berücksichtigt:

- Vermeidung von Verwechslungen,
- Vermeidung von Kontaminationen durch Staubentwicklung (Abrieb) und unzureichende hygienische Bedingungen im Bereich des Ent- und Verblisterns sowie der Lagerung von Vorräten,
- Vermeidung von Instabilitäten bei der Verpackung unter-

schiedlicher Arzneimittel in einem Blisterbehältnis (direkter Kontakt!),

- Sicherstellung einer umfassenden Kennzeichnung.
- Welche konkreten GMP-Anforderungen im Rahmen einer Abnahmebesichtigung vor Erteilung einer Herstellungserlaubnis überprüft werden, soll die Auswahl in Kasten 3 (Primärverpackung von Arzneimitteln) verdeutlichen.

Einige ausgewählte Beispiele zur Verdeutlichung:

- Zonenkonzept: Die Material- und Personalwege müssen definiert sein. Es muss eine räumlich getrennte Quarantänelagerung für noch nicht freigegebene Ware und ein „Sperrlager“ für zurückgewiesene Produkte eingerichtet werden
- Qualifizierung aller kritischen Ausrüstungsteile (z. B. Temperaturführung im Blisterautomaten, Drucker, optische Erkennungs- und Erfassungssysteme, Prozess-Software und Updates, etc)
- Validierung des gesamten Verpackungsvorgangs, beginnend mit dem Datentransfer von der Apotheke zur Blisteranlage (evtl. über Intra- oder Internet mit entsprechender Verschlüsselung zur Sicherung der Datenintegrität), über den Vorgang des „Aus-einzelnens“ bzw. des „Entblisterns“, den Aufdruck der Angaben und die Kontrollsysteme zur Erkennung der Arzneimittel und der Datensicherung etc. ▸

GMP-Kernelemente der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), Auswahl

- funktionierendes Qualitätsmanagementsystem,
- sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal,
- geeignete Betriebsräume,
- qualifizierte Ausrüstung,
- dokumentierte Hygienemaßnahmen,
- ordnungsgemäße Lagerung,
- vertragliche Verantwortungsabgrenzung (schriftlich),
- Selbstinspektionen,
- Lieferantenqualifizierung (z. B. Folien),
- Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verwechslungen,
- Durchführung von dokumentierten Qualitätskontrollen,
- Kennzeichnung,
- Freigabe durch die sachkundige Person,
- Aufbewahrung der Dokumentation

- Verblistern im Rahmen einer Herstellungserlaubnis: Wie bei jedem anderen Hersteller, so werden auch hier Regelungen zum Change Control, zur Dokumentensteuerung, zur Personalschulung, zur Auftragsherstellung (Verträge zur Verantwortungsabgrenzung, Audits bei Zulieferern, z. B. der Blisterfolien), zur Handhabung bei nicht spezifikationskonformen Ergebnissen (OOS) und zum Abweichungsmanagement gefordert.

Primärverpackung von Arzneimitteln

Zusätzliche Anforderungen des Standes der Technik bei der Primärverpackung von Arzneimitteln („Konfektionierung“) basierend auf dem EG-GMP-Leitfaden (Auswahl)

- **Ausrüstung**
Schriftliches Hygieneprogramm für den Raum und seine Ausrüstungsgegenstände. Nachweis erfolgter Reinigung durch Hygieneprotokolle
Festlegung des Procedere der Bereitstellung von Packmaterial (Einschleusen etc.)
Bewertung aller Komponenten einer Verpackungsanlage und Bestimmung der für den Prozess kritischen Teile („Risikoanalyse“)
Dokumentierte Qualifizierung der Verpackungsrichtlinien
Zeitlich geordnete Aufzeichnungen über die Belegung (und Wartung) wichtiger oder kritischer Ausrüstungsteile (Logbuch)
- **Maschineneinrichtung und Linienfreigabe („Line Clearance“)**
Protokollierung des Wechsels von Formateilen vor dem Start des Verpackungsvorgangs.
Prüfung auf vollständige Räumung und Reinigung der Anlage anhand einer geeigneten schriftlichen Vorgabe („Checkliste“/ SOP) (dokumentierte) „Freigabe“ der Anlage (nur) durch dazu berechtigtes Personal
Anzeige von Name und Chargenbezeichnung der zu verpackenden Arzneimittel an der Verpackungsanlage/jedem Verpackungsplatz
Protokollierung der eingestellten Maschinenparameter und Abgleich gegen die Sollwerte der Verpackungsanweisung
Prüfung der Druckersysteme auf korrekte Einstellung (Testausdruck ist Bestandteil der Dokumentation)
- **Verpackungsanweisungen und -protokolle**
Auflistung aller für eine Standardchargengröße erforderlichen Verpackungsmaterialien mit Mengenangabe und unter Hinweis auf die Materialspezifikationen (in der Verpackungsanweisung)
Definition der Aufdruckstelle für die Pflichtangaben (Ch.-B., Verfalldatum etc.) Nachweis durch bedrucktes Verpackungsmuster.
Zeitnahe Protokollierung und Abzeichnung aller Verpackungsschritte durch die verantwortliche Person
- **Verpackungsvorgang**
Prüfung und Freigabe der bereitgestellten Arzneimittel und der zugehörigen Verpackungsmaterialien (Identität, Menge, Eignung des Verpackungsmaterials, z. B. bei Brausetabletten, ölhaltigen Weichgelatinekapselfolien)
Durchführung von „In-Prozess-Kontrollen“ (IPC). Der korrekte Aufdruck von Ch.-B., Verfalldatum, Patientennamen, Einnahmehinweise etc. muss z. B. in regelmäßigen Abständen kontrolliert und protokolliert werden. Die Ergebnisse dieser und anderer IPC (incl. erfolgter Probenahmen) sind der sachkundigen Person vorzulegen.
Zeitnahe Dokumentation aller Eingriffe an der Anlage oder in den Verpackungsvorgang
Bilanzierung von Materialeinsatz und Ausbeute an Fertigpackungen (hier: „Blisterstreifen“)

Spezialprobleme Qualifizierung und Validierung

Die geforderte Herstellung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik (§ 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG) bedeutet, dass die verwendete Ausrüstung qualifiziert und der komplette Prozess (vom Entblistern bis zur Blisterkennzeichnung) validiert sein muss. Diese Verpflichtung fällt in die Verantwortung des Anwenders. Mit dem Kauf einer handelsüblichen Blistermaschine liegt üblicherweise noch keine Qualifizierung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik vor. Eine vollständige Qualifizierung enthält Dokumente, die teils vom Hersteller und teils vom Anwender zu erstellen sind:

- Designqualifizierung (DQ),
- Installationsqualifizierung (IQ),
- Funktionsqualifizierung (OQ),
- Prozess- oder Verfahrensvalidierung (PQ).

Jede Qualifizierung unterliegt einer sorgfältigen dokumentierten Änderungskontrolle und ist in angemessenen Abständen zu wiederholen.

Hinweis: Auch die bei komplexen Verblisterungssystemen zum Einsatz kommende Hard- und Software ist zu validieren. Die EU-GMP-Dokumente enthalten entsprechende Vorgaben zur praktischen Umsetzung (z. B. EG-GMP-Leitfaden Annex 11).

Spezialproblem Entblistern

Beim Entblistern und Auseinandernehmen werden die festen oralen Darreichungsformen (z. B. Hart- und Weichkapseln, Tabletten, Dragees) aus ihrer Primärpackung entnommen und lose in ein Vorratsbehältnis oder Magazin gefüllt. Je nach Wirkstoff – beispielsweise Hormone, Digitalisglykoside, Antibiotika, Zytostatika – kann das manuelle Entblistern für das mit dieser Tätigkeit beauftragte Personal mit erheblichen gesundheitlichen Risiken verbunden sein. Um diesen Risiken zu begegnen, bedarf es qualifizierter Überlegungen zu Aspekten wie Schutzkleidung und Raumbelüftung. In Positiv- oder Negativlisten ist

festzulegen, welche Wirkstoffe (und ggf. Darreichungsformen) von einer Verblisterung ausgeschlossen werden. Sicherheits-schulungen des Personals sind regelmäßig durchzuführen und zu dokumentieren.

Ein großes Problem stellt die Gefahr von Produktverwechslungen und/oder -untermischungen dar. Um diese Risiken zu minimieren, bedarf es sorgfältigster Arbeitsplanung und verschiedener Kontrollen.

Spezialproblem Teilen

Als Folge des ökonomischen Drucks auf die Arzneimittel werden immer häufiger geteilte Tabletten verordnet. Dies wirft eine Reihe von Problemen auf. Zunächst ist festzustellen, ob dem Teilen der Tablette gale-nische Gründe (z. B. magensaft-resistenter Überzug, modifizierte Freisetzung, Stabilität des Wirk-stoffs) entgegenstehen. Das Teilen hat so zu erfolgen, dass die entstandenen Bruchstücke eine ausreichend genaue Dosierung erlauben. Bei maschineller Verblisterung von Tabletten-bruchstücken ergeben sich Probleme wie Kontamination und Verluste durch Abrieb, Schwierigkeiten mit der Produktzufuhr.

Spezialproblem Raumkonzept

Von einem klassischen pharma-zeutischen Herstellungsbetrieb wird ein Raumkonzept gefor-dert, das die Produktion in lo-gisch aufeinander folgenden Schritten erlaubt (§ 5 Abs. 1 AMWHV). Räumliche Schlei-sen und detaillierte Vorgaben dienen dem korrekten „Ein-schleusen“ von Personal und Material aus Bereichen mit niedrigerem hygienischen Status in die Bereiche, in denen mit unverpacktem Produkt gearbei-tet wird. Vor jedem Arbeitsvor-gang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüs-tung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstof-fen, Produkten, Produktrück-ständen, Unterlagen und sonsti-gen Materialien sind (§ 5 Abs. 4 AMWHV). Durch räumliche

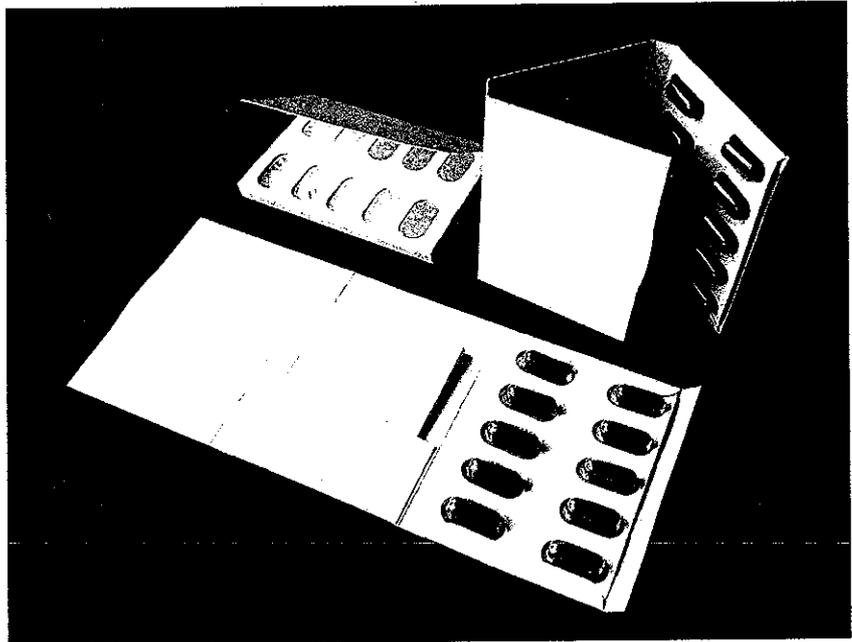


Foto: Bosch

SPEZIALPROBLEME Vom Entblistern, dem richtigen Raumkonzept, über die Qualitätskontrolle bis hin zur richtigen Kennzeichnung – Verblistern wirft viele Fragen auf

oder zeitliche Trennung der ein-zelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen ist Vorsorge zu tref-fen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden (§ 13 Abs. 4 AMWHV). Bei einem klassischen Primär-verpacker darf sich deshalb im Produktionsbereich nur ein Arz-neimittel befinden, was durch Kontrollen („Line clearance“) sicherzustellen ist. Überträgt man diese Forderungen in den Bereich der Verblisterung, so re-sultieren erhebliche Umset-zungsschwierigkeiten: Bei der Bereitstellung der Arzneimittel (Materialnachschub) und der Beschickung der Verpackungs-anlagen müssen Produktver-wechslungen und Untermi-schungen durch wirksame, d. h. validierte, Verfahrensvorkeh-rungen unterbunden werden. Üblich ist daher die Vermeidung (gleichzeitiger) Verpackung ver-schiedener Produkte in unmittel-barer Nähe. Diese Sicherheits-vorkehrung stellt eine wesent-liche Hürde bei der simultanen Verblisterung für verschiedene Heimbewohner auf einer Anlage dar. Hier existiert ein – im Ver-gleich zur industriellen Arznei-mittelverblisterung durch einen Hersteller, der nur ein Produkt auf einer Linie zu einem Zeit-punkt konfektioniert und dieses

auch noch sehr gut kennt – we-sentlich größeres Risiko! Aus Gründen der Verhinderung von Kreuzkontaminationen ist es ferner unverzichtbar, dass Tätig-keiten mit potenzieller Partikel-bildung (z. B. Entblistern, Teilen) in einem separaten Raum mit Abzug erfolgen. Die Aufbewah-rung von Vorratsbehältnissen und befüllten Magazinen muss unter definierten und kontrollierten Be-dingungen (Temperatur, Feuchte, Dauer) erfolgen. In der Blister-maschine darf es nicht durch Staub, Abrieb oder Bruchstücke zu Kontaminationen kommen. Die Magazine sind regelmäßig durch im Hinblick auf ihre Effi-zienz überprüfte Maßnahmen zu reinigen (dokumentierte Reini-gungvalidierung). Böden, Wän-de und Decken sind regelmäßig wegen möglicher Staubanhaf-tungen zu reinigen. Heizkörper und Lampen müssen so beschaf-fen sein, dass eine leichte Reini-gung möglich ist. Soll bereits (etwa fehlerhaft) verblistertes Material erneut in den Verpackungsvorgang einge-schleust werden, so ist dieses Procedere vorab schriftlich zu definieren und im Bedarfsfall zu genehmigen („reprocessing“). Andernfalls ist das betreffende Material zu vernichten, ord-nungsgemäß zu entsorgen und das vernichtete Material zu bi-lanzieren. ▷

Spezialproblem Qualitätskontrolle

Wer Arzneimittel verblistert, muss auf allen Stufen sicherstellen, dass keine Fehler auftreten. Dies beginnt mit Eingangskontrollen, mit deren Hilfe die Identität des Medikaments festzustellen ist. Dies kann mit einfachen Vergleichsmustern bis hin zu komplexer NIR-Analytik erfolgen.

Weitere durch geeignete Kontrollen zu sichernde kritische Bereiche sind das Befüllen der Vorratsbehälter und Magazine sowie die Standzeiten, die kürzer sind als das vom Pharmazeutischen Unternehmer auf dem verpackten Fertigarzneimittel angegebene Verfalldatum. Die Qualität des eingesetzten Folienmaterials muss vorgegebenen Spezifikationen entsprechen, deren Erfüllung zu überprüfen ist.

Ausführliche und sauber dokumentierte Qualitätskontrollen müssen sich, basierend auf einer schriftlichen Prüfanweisung, auf das Endprodukt erstrecken: Zahl und Inhalt der Blister, Kennzeichnung.

Spezialproblem Kennzeichnung

Auf jeden einzelnen Blister müssen mindestens folgende, in einer Arbeitsanweisung konkretisierte Angaben aufgebracht sein:

- Vor- und Nachname des Patienten, ggf. weitere Identifikationsmerkmale wie Geburtstag oder Zimmernummer;
- enthaltene Arzneimittel (Bezeichnung, Stärke, Identifikationsmerkmale) mit Chargenbezeichnung;
- Einnahmehinweise

Die Angabe der Chargenbezeichnung ist für den Fall eventueller Chargenrückrufe wichtig. Die eingesetzten Produktchargen müssen in den Herstellungsaufzeichnungen dokumentiert sein.

Haftungsfragen

Haftungsrechtlich ist zu beachten, dass der Apotheker mit der „Weiterverarbeitung“ des Fertigarzneimittels vor der Abgabe ein neues Arzneimittel herstellt und damit als Hersteller haftet. Die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers (des Fertigarzneimittels) für Arzneimittelschäden nach §§ 84 bis 94 AMG indes entfällt insoweit, da diese Arzneimittel dann weder einer (erneuten) Zulassungspflicht unterliegen (s. o.), noch durch Rechtsverordnung von der Zulassungspflicht befreit worden sind. Der Patient bleibt im Falle eines Arzneimittelschadens (Verwechslung, Qualitätsminderung durch fehlerhaften Blister etc.) lediglich eingeschränkt geschützt, da nur die Betriebs- und Berufshaftpflichtversicherung des Apothekenleiters (als Hersteller) zum Tragen kommt. Ansprüche kann ein Geschädigter auf Grundlage des Produkthaftungsrechts geltend machen (vgl. S. M. Diebold: „Produkthaftung in der Apotheke“, DAZ 2005, Nr. 33, Seiten 49-53, sowie Cyran, „Apothekenvorschriften“, Produkthaftungsgesetz unter BR III 13). Diese Haftung bleibt aber im Ergebnis hinter der Arzneimittelhaftung nach AMG zurück. Die Beweislastumkehr zugunsten des Patienten (§ 84 [2] AMG) sowie der Auskunftsanspruch (§ 84a AMG) kommen dem Patienten für den „Primärverpackungsschritt Verblistern“ nicht zugute, dagegen droht die Verjährungsfrist des § 12 ProdHaftG. Außerdem muss er Haftungsansprüche für „Produktbeobachtungsfehler“ nach den Vorschriften der „verschuldensabhängigen Produzentenhaftung“ (§ 823 [1] BGB) geltend machen. Der mit Blistern versorgte Heimbewohner ist haftungsrechtlich also schlechter gestellt, was eine

entsprechende Aufklärung bzw. Einverständniserklärung erfordert. Doch die auch dann verbleibende Ersatzpflicht des Herstellers nach dem Produkthaftungsgesetz darf weder vertraglich noch in Allgemeinen Geschäftsbedingungen ausgeschlossen oder der Höhe nach beschränkt werden (§ 14 ProdHaftG).

Verbotene Zugabe

Das Verblistern von Arzneimitteln verlangt eine über die vom Apotheker geschuldete Beratung hinausgehende mechanische Tätigkeit, bei der nicht nur eine handelsübliche Nebenleistung vorliegt. Gerichtlich wurde festgestellt, dass das kostenlose Verblistern von Arzneimitteln daher eine verbotene Zugabe darstellt. Zu beachten sind auch die Bestimmungen des § 7 Heilmittelwerbegesetz (HWG) (Urteil des Landgerichts Leipzig vom 28. Juni 2000, Az.: 06 HK O 42/2000).

Fazit

Dieser Beitrag zeigt, dass den wenigen Vorteilen patientenindividueller „Blister“ eine Vielzahl fachlicher Nachteile entgegensteht. Bei Beachtung grundlegender Regeln der Guten Pharmazeutischen Praxis erscheint eine kostendeckende Umsetzung nicht möglich. Es ist zu befürchten, dass zur Erhöhung der Rentabilität verstärkt versucht wird, billige Klinikware, ähnliche Generika oder Ware unklarer Herkunft (Fälschungen?) zu verblistern. Wer wirklich gesundheitlichen Verbraucherschutz will, wird vom Verblistern abraten. ◀

Anschrift der Autoren

Dr. Steffen M. Diebold, Heuweg 25,
72417 Jungingen,
Dr. Michael Schmidt, Pfeiferstr. 15,
72108 Rottenburg (Fachapotheker für
öffentliches Gesundheitswesen)