

## Auslegungshilfe

### **für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)**

Dieses Dokument richtet sich an die pharmazeutischen Überwachungskräfte der Länder und beschreibt die Auslegung der anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 Abs. 8 AMG wie sie von ärztlichen oder andere zur Heilkunde befugten Personen (im Folgenden Arzt/Heilpraktiker genannt) bei der Herstellung von Arzneimitteln zu beachten sind. Insoweit gibt dieses Dokument auch den Ärzten und Heilpraktikern Handlungshilfestellung.

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zu Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

**Jeder Arzt/Heilpraktiker soll auf der Grundlage einer schriftlichen Risikobewertung (siehe Kapitel 2) unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben (siehe Kapitel 1) die für die individuelle Herstellung einschließlich deren Umgebungsbedingungen angemessenen Bedingungen zur Qualitätssicherung (siehe Kapitel 3) festlegen, anwenden und darüber die erforderlichen Nachweise führen.**

#### Inhaltsverzeichnis

1. Arzneimittelrechtlicher Rahmen
  - 1.1. Grundsätze
  - 1.2. Gesetzliche Vorgaben
  - 1.3. Einschlägige Regelwerke
2. Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia
  - 2.1. Risikobewertung
  - 2.2. Maßnahmen zur Risikominimierung
3. Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia
  - 3.1. Grundsätze der Sicherung der Qualität
  - 3.2. Personal und Schulung
  - 3.3. Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen
  - 3.4. Räume und Einrichtungen
  - 3.5. Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring
  - 3.6. Anforderungen an Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen
  - 3.7. Anforderungen an die Dokumentation
    - 3.7.1. Allgemeine Anforderungen
    - 3.7.2. Systembezogene Dokumentation
    - 3.7.3. Dokumentation der patientenindividuellen Herstellung und Prüfung
  - 3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
    - 3.8.1. Allgemeine Vorgaben
    - 3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe
    - 3.8.3. Anforderungen an Wasser
    - 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten

- 3.8.5. Hilfsstoffe
- 3.8.6. Primärpackmittel
- 3.8.7. Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe
- 3.9. Herstellungsprozess und Qualitätsprüfung der Parenteralia
  - 3.9.1. Besonderheit bei der Prozessvalidierung von Parenteralia
  - 3.9.2. Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel
  - 3.9.3. Anforderungen an die Kennzeichnung
- 3.10. Anforderungen an die Lagerung / Stabilität
- 4. Hinweise für ausgewählte Anwendungsfälle
  - 4.1. Rekonstitution von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen
  - 4.2. Herstellung von Mischinfusionen
- 5. Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird
- 6. Glossar
- 7. Literaturhinweise

Anlage 1: Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen am Beispiel einer Rekonstitution eines klinischen Prüfpräparates oder Mischinfusion

## **1. Arzneimittelrechtlicher Rahmen**

### **1.1. Grundsätze**

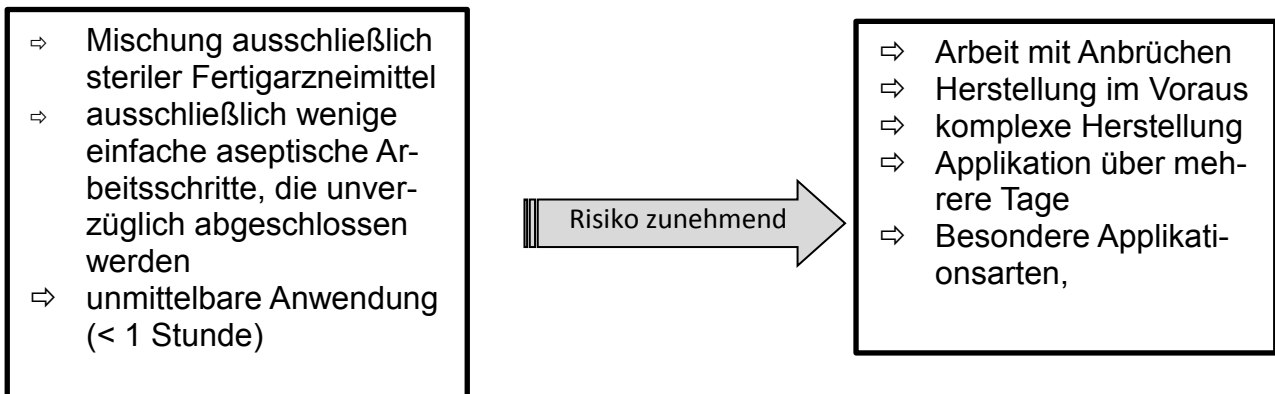
An die Qualität von Arzneimitteln sind höchste Ansprüche zum Schutz des Patienten zu stellen. Dies gilt insbesondere für Parenteralia, da die erforderliche Sterilität dieser Arzneimittel nur durch ein nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 Abs. 8 AMG (siehe Kapitel 3 und 4) validiertes Herstellungsverfahren sichergestellt werden kann.

Die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG ist auf den Personenkreis der Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugten Personen (im Folgenden kurz Arzt/Heilpraktiker) beschränkt. Sie erfasst eine Vielzahl von Parenteralia, die mit z.T. sehr unterschiedlichen Herstellungsprozessen hergestellt werden. Sie reicht von einer einfachen Herstellung aus Fertigarzneimitteln direkt am Patientenbett bzw. am „Point-of-Care“ in der ärztlichen Praxis mit unmittelbarer Anwendung bis hin zu einer komplexen Herstellung in Einrichtungen, die sich räumlich vom Patienten weit entfernt befinden. Auch die Zusammensetzung der von Ärzten/Heilpraktikern hergestellten Arzneimittel variiert erheblich. Neben der Mischung zugelassener Arzneimittel mit einem Träger (z.B. Mischinfusionen) findet teilweise auch eine vollständige Herstellung statt, bei der oftmals Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannten Wirkungen eingesetzt werden. Resultierend aus den Eigenschaften von Parenteralia und der individuellen Patientenvulnerabilität bestehen in Abhängigkeit von der Applikationsform und -dauer weitere Risiken, die nur durch erhöhte Anforderungen an die Herstellungsbedingungen kontrolliert werden können. Zu diesen Arzneimitteln gehören z.B. Lösungen für die totale parenterale Ernährung (total parenteral nutrition – TPN) auf neonatologischen Intensivstationen oder Langzeitinfusionssysteme, die dauerhaft körpernah getragen werden.

Einen besonderen Fall stellt die ‚Rekonstitution‘ von Arzneimitteln im Rahmen von klinischen Prüfungen dar, die ausdrücklich unter die Regelung des § 13 Abs. 2b AMG fällt (siehe Kapitel 5.1). Jede darüber hinausgehende Herstellung ist somit nicht erlaubnisfrei möglich.

Hinsichtlich der erlaubnisfreien Herstellung von Blut- und Blutprodukten sind außerdem die Bestimmungen des Transfusionsgesetzes (TFG) zu beachten.

Aus den unterschiedlichen Herstellungs- und Anwendungsszenarien resultieren unterschiedliche Risiken, die für die Festlegung von Rahmenbedingungen zur Herstellung der jeweiligen Arzneimittel in jedem Einzelfall zu bewerten sind:



## 1.2. Gesetzliche Vorgaben

Die Bestimmungen des AMG sind verbindlich.

Die Ausnahmeregelung des § 13 (2b) AMG beinhaltet, dass ausschließlich Arzneimittel zur „persönlichen Anwendung“ bei einem „bestimmten Patienten“ durch den Arzt/Heilpraktiker erlaubnisfrei hergestellt werden dürfen. Das schließt eine Abgabe des hergestellten Arzneimittels an andere Ärzte/Heilpraktiker sowie die Überlassung des Arzneimittels an den Patienten zur häuslichen Anwendung aus. Der Patient, für den das nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellte Arzneimittel bestimmt ist, muss namentlich vor der Herstellung bekannt sein, so dass sichergestellt ist, dass der herstellende und anwendende Arzt/Heilpraktiker den Patienten vorab untersucht und infolgedessen die Indikation für das jeweilige Arzneimittel gestellt hat.

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, auch der unter Anwendung des § 13 Abs. 2b AMG hergestellten Arzneimittel, sind sicherzustellen. Da die Qualität eines Arzneimittels nach § 4 Abs. 15 AMG auch durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird, muss die Herstellung gemäß § 55 Abs. 8 AMG nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln (Ph.Eur., siehe Kapitel 4) erfolgen.

Nach § 8 AMG ist es verboten, Arzneimittel herzustellen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind.

Darüber hinaus ist es nach § 5 AMG verboten, bedenkliche Arzneimittel bei einem anderen Menschen anzuwenden. Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

Daraus folgt, dass der Arzt/Heilpraktiker die Qualität und die Unbedenklichkeit der hergestellten Arzneimittel in geeigneter Form nachzuweisen hat. Das schließt insbesondere die Einhaltung der anerkannten pharmazeutischen Regeln mit ein.

### 1.3. Einschlägige Regelwerke

Referenz für die Anforderungen an Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Darreichungsformen, die bei der Herstellung und Zubereitung von Arzneimitteln eingesetzt werden, ist die Ph.Eur. **Monographie 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“**. Sie enthält den Hinweis, dass unter ethischen Gesichtspunkten vorrangig zugelassene Arzneimittel, die unter GMP-Bedingungen hergestellt wurden und deren Herstellung sowie pharmakologische Eigenschaften im Rahmen einer Zulassung umfassend bewertet wurden angewendet werden sollen.

Weiterhin setzt die Ph.Eur. Monographie 2619 voraus, dass die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen „innerhalb eines geeigneten Qualitätssystems und nach den für den Produkttyp angemessenen Qualitätsstandards“ erfolgt. Die Risikobewertung (siehe hierzu Kapitel 2.1) ist Teil der Sicherung der Qualität.

Gemäß der ebenfalls geltenden **Monographie 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“** sollen validierte Verfahren verwendet werden, die die Sterilität des Arzneimittels sicherstellen. Hierzu gehören Methoden der Sterilisation, insbesondere **Dampfsterilisation** oder **Filtration**, oder das vollständige **aseptische Arbeiten**, wenn keine Sterilisation möglich ist.

Die anerkannten pharmazeutischen Regeln werden ergänzt um

- die guten Regeln zur Zubereitung oder Herstellung steriler Arzneimittel zur unmittelbaren oder zeitnahen Anwendung in Gesundheitseinrichtungen wie der PIC/S PE 10-4 „Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ [2] mit seinen Anhängen 1 für sterile und 3 für radiopharmazeutische Zubereitungen sowie
- die Resolutionen des Ministerkomitees des Europarates „On good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use“ [4] sowie „On quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients“ [5], außerdem
- die Qualitätsdokumente der Überwachungsbehörden der Länder in Form von Voten, Aide Memoires, FAQ-Papieren zu besonderen Themen wie zu Blut- und Blutprodukten oder Radiopharmaka [7-12].

Des Weiteren gibt es Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI) und der Kommission für Krankenhaushygiene und Intensivprävention (KRINKO), die auch bei der Herstellung von Arzneimitteln in Gesundheitseinrichtungen als aktueller Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ergänzend berücksichtigt werden können. Insbesondere zählen dazu:

- „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“, Bundesgesundheitsblatt 2017 60:171-215,
- „Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen“, Bundesgesundheitsblatt 2011 54:1135–1144,
- „Anforderungen der Krankenhaushygiene und des Arbeitsschutzes an die Hygienebekleidung und persönliche Schutzausrüstung“, EpiBull-01/2007 und
- „Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik“, EpiBull-2016-033 [22-25].

Auf Kapitel 8 mit weiteren Literaturhinweisen wird verwiesen.

## 2. Risikomanagement bei der Herstellung von Parenteralia

Jede Herstellung eines Arzneimittels beinhaltet ein eigenes Risiko. Die Maßnahmen zu Risikominimierung sind daher nicht pauschal festlegbar. Eine schriftliche Risikobewertung wird erwartet, wobei diese nicht einzelfallbezogen sein muss.

Folgende vier Grundsatzfragen sind häufig hilfreich, das Risiko eindeutig zu benennen:

- Welche Fehler können auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Fehler auftreten?
- Welche Maßnahmen zur frühzeitigen Entdeckung von Fehlern bestehen (Kontrollstrategie)?
- Was sind die Folgen für den Patienten (Schweregrad)?

Die daraus abgeleiteten Risiken sollen in angemessener Weise auf ein vertretbares Maß verringert oder bestenfalls ausgeschaltet werden.

Die Wirksamkeit der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen ist regelmäßig zu kontrollieren, Abweichungen sind zu überprüfen und ggf. Folgemaßnahmen zu ergreifen.

### 2.1. Risikobewertung

Wichtige Aspekte in der Risikobewertung sind die Art der Applikation, Dauer der Applikation, Komplexität der Herstellung, Dosierung, Qualität der Ausgangsstoffe oder -materialien, die Vulnerabilität des Patienten sowie die vorhandenen räumlichen Gegebenheiten.

Aus fachlicher Sicht werden in diesem Dokument drei Risikoklassen festgelegt, auf die im weiteren Text Bezug genommen wird.

Die nachfolgende Tabelle gibt einige Beispiele zur Einstufung des Risikos. Im Rahmen der Risikobewertung kann im Einzelfall auch eine abweichende Risikoklassenzuordnung, als hier vorgekommen, resultieren.

Tabelle 1: Risikoklassen bei der Herstellung mit Beispielen von Parenteralia

Risikoklasse	Beispiele
Niedrig	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität unmittelbar vor der Anwendung (< 1 h) <u>und</u> Applikation ausschließlich i.m., s.c. oder i.v. als Injektion oder Kurzzeitinfusion
Mittel	Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität bei hoher Patientenvulnerabilität (z.B. Intensivstation, Neonatologie, Pädiatrie, Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und Applikation intravasal

Risikoklasse	Beispiele
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplexer Herstellungsvorgang</li> <li>• CMR<sup>1</sup>-Zubereitungen</li> <li>• TPN-Zubereitungen</li> <li>• Besondere Applikationsformen wie z.B. intrathekal, peridural, intravitreal</li> <li>• Infusionen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung mehr als eine Stunde liegt</li> <li>• Herstellung im Voraus im Rahmen eines individuellen Therapieplans</li> <li>• Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind</li> </ul>

Die Herstellungsverfahren mit Blut als Ausgangsstoff variieren stark. Oft werden in der Weiterbearbeitung auch zertifizierte Medizinprodukte eingesetzt. Auch hier muss die Herstellung auf ihre Risiken hin bewertet werden. Von einer sachgerechten Entnahme des Blutes durch einen Arzt oder durch ihm unterstelltes qualifiziertes Personal wird ausgegangen, sodass derart entnommenes Blut in diesem Dokument hinsichtlich seiner Qualität wie ein Fertigarzneimittel betrachtet wird.

**Anlage 1**, die auf der Resolution CM/Res 2016/2 [5] beruht, kann als Modell für die Risikobewertung zur Herstellung von Arzneimitteln, wie z.B. Mischinfusionen, Rekonstitution von Klinischen Prüfpräparaten in Gesundheitseinrichtungen herangezogen werden.

## 2.2. Maßnahmen zur Risikominimierung

Die anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 Abs. 8 AMG (siehe weitere Ausführungen in Kapitel 3 und 4) geben vor, dass und ggf. wie geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung im Voraus festzulegen sind und bei der Herstellung von Arzneimitteln ergriffen werden müssen, damit die Qualität sichergestellt werden kann.

Zum Beispiel können bei der Herstellung von Parenteralia, die in die obigen Risikoklassen ‚**Niedrig**‘ oder ‚**Mittel**‘ einzustufen sind, die Risiken einer mikrobiellen Kontamination oder einer Fehldosierung durch folgende mögliche Maßnahmen reduziert werden:

- Vorrang einer Anwendung von Fertigarzneimitteln, d.h. Herstellung i.S.d. § 13 Abs. 2b AMG nur, wenn es unbedingt erforderlich ist.
- Optimierung der organisatorischen Abläufe, die eine Herstellung unmittelbar vor der Anwendung ermöglichen.
- Einführung eines separaten Bereiches zur Arzneimittelzubereitung, z.B.
  - Herstellung in einem definierten Arbeitsbereich, ggf. mit Sicherheitswerkbank oder

<sup>1</sup> CMR-Zubereitungen enthalten Stoffe, die als karzinogen, mutagen oder reproduktionstoxisch nach dem Gefahrstoffrecht eingestuft werden.

- Herstellung in einem separaten Raum mit besonderen Anforderungen an die Hygiene – in besonderen Fällen in einem Reinraum.
- Gut verständliche Vorgaben zur Herstellung, wenn Assistenzpersonal eingesetzt wird.
- Intensive und regelmäßige Personalschulung, wenn Assistenzpersonal eingesetzt wird, einschließlich Training mit einer Nährmedienabfüllung.
- Angemessene Vorgaben zur Bekleidung und Hygiene bei der Herstellung.
- Verwendung von geeignetem Zubehör bei der Herstellung, das einen weitestgehend geschlossenen Herstellungsprozess ermöglicht.
- Verwendung von Vials anstelle von Ampullen.
- Optimierung der Konzentration oder des Behältnisvolumens, um die Anzahl der Herstellungsschritte minimal zu halten.
- Überprüfung von Berechnungen durch eine zweite Person (4-Augen-Prinzip) und / oder Einsatz einer geeigneten Software.
- Begrenzung der Anwendungsdauer (z.B. Laufzeit von Perfusorspritzen).
- Festlegung der patientenbezogenen Kennzeichnung, ggf. mit Unterstützung durch Etikettiersysteme, um Irrtümer zu vermeiden.

Bei der Herstellung von Parenteralia, die in die obige Risikoklasse ‚**Hoch**‘ einzustufen sind, dient insbesondere die Einhaltung der Vorgaben der ‚Guten Herstellungspraxis‘, wie sie z.B. im PIC/S Dokument PE10 [2] beschrieben werden, der Risikominimierung.

Hinweis: In der Notfallversorgung kann durch geeignete Maßnahmen, die in einer Risikobewertung festgelegt werden (siehe Anlage 1), die Herstellung auch unter den Anforderungen der nächst niedrigeren Risikoklasse erfolgen.

Hinweis: Ist dem Arzt/Heilpraktiker eine Herstellung unter Beachtung der anerkannten pharmazeutischen Regeln nicht möglich, muss die Herstellung durch eine geeignete pharmazeutische Einrichtung, z.B. eine Apotheke oder einen Betrieb mit Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG erfolgen.

### **3. Anerkannte pharmazeutische Regeln bei der Herstellung von Parenteralia**

#### **3.1. Grundsätze der Sicherung der Qualität**

Die Herstellung von Parenteralia birgt in einem besonderen Maß das Risiko, Patienten zu schädigen, sei es durch eine eingetragene Unsterilität der Arzneimittel oder durch ungeeignete Herstellungsbedingungen, durch den Einsatz ungeeigneter Ausgangsstoffe oder eine fehlerhafte Dosierung. Daher ist auch bei der erlaubnisfreien Herstellung gemäß § 13 Abs. 2b AMG ein Qualitätssystem erforderlich, das die anzuwendenden anerkannten pharmazeutischen Regeln festlegt und die Nachvollziehbarkeit der Arzneimittelherstellung für einen bekannten Patienten ermöglicht. Dies gilt auch für Praxen, in denen ausschließlich der Arzt/Heilpraktiker die Herstellung unter § 13 Abs. 2 AMG vornimmt.

Hinweis: In Gesundheitseinrichtungen, die bereits ein Qualitätssicherungssystem betreiben, können die erforderlichen Regelungen des unter § 13 Abs. 2b AMG herstellenden Arztes in das bestehende System der Einrichtung integriert werden.

Je nach Art und Umfang der Herstellungstätigkeiten sollen folgende Bereiche, soweit zutreffend, geregelt werden (im Text **fett** gedruckten Themen werden anschließend näher erläutert):

- **Schulung** von assistierendem Personal, je nach Kenntnisstand ggf. auch des Arztes/Heilpraktikers
  - Festlegung der **Zuständigkeiten** und **Kompetenzen** des assistierenden Personals
  - **Anforderungen an Räumlichkeiten** und **Ausrüstung** (zweckbestimmte Eignung)
  - Festlegungen zur **Ausrüstungsqualifizierung**, **Prozess-** und **Methodenvalidierung** zur Sicherstellung, dass die Herstellung zu einer immer gleichen pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels führt
  - Festlegung von Anforderungen an die Personalhygiene, Umgebungsbedingungen bei der Herstellung sowie an Räume, Ausrüstung und Prozesse um sicherzustellen, dass das Arzneimittel unter kontrollierten aseptischen Bedingungen hergestellt wird
  - Regelmäßige **Kontrolle** der festgelegten **Hygienebedingungen** (z.B. Partikelzählung, Bestimmung der Keime in der Luft, auf Oberflächen und dem Personal) durch Aufzeichnung (Monitoring) der Umgebungsbedingungen während der Herstellung
  - Festlegung geeigneter **Hygienemaßnahmen** (Hygieneplan)
  - Beschreibung aller relevanten **Herstellprozesse** von Parenteralia mittels geeigneter Anweisungen. Der Detaillierungsgrad richtet sich nach der Komplexität des Prozesses und den bei der Gefahrenanalyse ermittelten Risiken der Herstellung. Die Anweisungen sollen auch die erforderlichen Maßnahmen zur Kontrolle des Prozesses und seiner Umgebung beinhalten
  - Angemessene Aufzeichnung der Herstellungsschritte (**Herstellungsprotokolle**), so dass ersichtlich ist, dass bei der Herstellung alle erforderlichen Herstellungsschritte durchgeführt worden sind.
  - Nachweis der Qualität
    - der Ausgangsstoffe:
      - Fertigarzneimittel,
      - Wirkstoff, Hilfsstoff und/oder
      - Primärpackmittel
    - des hergestellten Arzneimittels
- einschließlich der erforderlichen analytischer Prüfungen. **Prüfparameter und deren Akzeptanzkriterien** sind im Voraus zu definieren und die erforderlichen Prüfungen auch tatsächlich durchzuführen.
- Als Nachweis gelten alle Informationen, deren Richtigkeit durch Daten bewiesen werden kann und die durch Beobachtungen, Messungen oder andere geeignete Ermittlungsverfahren gewonnen wurden.
- Nachweis der Eignung des Herstellprozesses, insbesondere der Sterilisation (ggf. produktbezogen, Prozessvalidierung gemäß Ph. Eur. 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“, s.o.)
  - **Kennzeichnung** der hergestellten Arzneimittel (sofern erforderlich), um sicherzustellen, dass das Arzneimittel hinsichtlich seiner Inhaltsstoffe und ggf. besonderer Risiken eindeutig identifiziert und einem bestimmten Patienten zugeordnet werden kann.
  - Nachweis der **Stabilität** bei Lagerung
  - **Systematische Erfassung und Bewertung von Mängeln, Abweichungen oder Fehlern**, sowie Festlegung und Durchführung geeigneter Maßnahmen zur Vermeidung zukünftiger Fehler .

Hinweis: Da alle an der stationären oder vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Leistungserbringer nach § 135a Absatz 2 Nummer 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) verpflichtet sind, ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagement zu führen und weiterzuentwickeln



[28], sollte eine Praxis oder ein Krankenhaus mit der Führung eines Qualitätssicherungssystems vertraut sein.

### **3.2. Personal und Schulung**

Der herstellende Arzt/Heilpraktiker ist für die Qualität, Sicherheit und Unbedenklichkeit der von ihm zubereiteten Arzneimittel verantwortlich und soll über ausreichend Kenntnisse über die Herstellung der jeweiligen Arzneimittel verfügen. Hierfür besteht eine Nachweispflicht.

Kenntnisse und Schulungen rund um die Herstellungsumgebung wie das Betreiben von Reinräumen oder zu den Hygieneanweisungen und –maßnahmen werden erwartet.

Soweit zutreffend muss auch ihm unterstelltes unterstützendes Hilfspersonal mit den Grundsätzen der Parenteralherstellung vertraut sein. Neben der einführenden Ausbildung gehören regelmäßige Fort- und Weiterbildungen dazu. Die Schulungen sollen dokumentiert sowie der Schulungserfolg überprüft werden.

Auch das ggf. eingesetzte Reinigungspersonal ist bei der Schulung zu berücksichtigen.

Der für die Herstellung verantwortliche Arzt/Heilpraktiker soll sich in permanenter räumlicher Nähe zum Herstellungsort in seiner Praxis oder Krankenhausabteilung befinden und diese Person soll stets so erreichbar sein, dass sie den Herstellungsprozess sogleich unmittelbar begleiten kann („next-door-Prinzip“). Entscheidend ist seine unmittelbare Einwirkungsmöglichkeit. Entsprechend den jeweiligen Anforderungen an den Herstellungsprozess werden von dem verantwortlichen Arzt/Heilpraktiker systematische Kontrollen erwartet, um nachzuweisen, dass er den Herstellungsprozess angemessen steuert.

### **3.3. Personalhygiene und Bekleidungsanforderungen**

Es sollen Anweisungen zu Hygieneverhalten und geeigneter Kleidung vorliegen, z.B. im Hygieneplan. Anforderungen an die Personalhygiene und die Schutzbekleidung richten sich nach dem bestmöglichen Schutz des Produktes vor einer partikulären und mikrobiellen Kontamination.

Es werden angemessene Umkleieräume erwartet; die Vorgaben zum Kleidungswechsel sollen auch eine Kontamination der Bereichskleidung durch Straßenkleidung ausschließen.

Personen, die an einer Infektionskrankheit leiden, haben vor Arbeitsaufnahme nach Gesundung nachzuweisen, dass kein Infektionsrisiko besteht. Personen, die kleine offene Wunden an von (Schutz-)Kleidung unbedeckten Körperstellen haben, müssen sachgerechte Schutzmaßnahmen ergreifen.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikoklasse “niedrig“ (siehe Tabelle 1) können Hygienemaßnahmen, die im Einklang mit den Empfehlungen der KRINKO stehen, ausreichen.

Die besonderen Schutzmaßnahmen bei der Herstellung von Parenteralia sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 2: Maßnahmenkatalog zur Minimierung von Risiken

Maßnahmen zur Risikominimierung	Risikoklasse		
	Niedrig	Mittel	Hoch
Bereichskleidung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein übliche Schutzkleidung</li> <li>• geeignete Bereichsschuhe oder Überschuhe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• langärmelige Schutzkleidung ohne Faser- oder Partikelabgabe (z.B. OP-Bekleidung);</li> <li>• desinfizierbares Schuhwerk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sterile Schutzkleidung ohne Faser- oder Partikelabgabe;</li> <li>• Ärmel und Hosenbeine mit Bündchen; die Ärmel in die Handschuhe gesteckt</li> <li>• sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk</li> </ul>
Tragen von Uhren oder Schmuck	Nein	nein	Nein
Tragen von Make-up, Nagellack, künstliche Fingernägel	nein	nein	nein
Essen, Trinken im selben Raum	nicht während der Herstellung	nein	nein
geeignete nicht gepuderte Schutzhandschuhe	ja, desinfiziert	ja, steril oder desinfiziert	ja, steril
Mundschutz	nein	ja	ja
Kopfbedeckung	nein	Haar und gegebenenfalls Bart sollen bedeckt sein.	Haar und gegebenenfalls Bart sollen bedeckt sein.  Die Kopfbedeckung soll in den Kragen des Anzugs gesteckt werden.

Jede Person, die in einem Raum arbeitet, in dem Arzneimittel der Risikoklasse "mittel" oder "hoch" hergestellt werden, soll bei jedem Betreten des Bereichs saubere sterile Schutzkleidung anziehen. Die Anforderungen des PIC/S PE 10 Guides [2] enthalten detaillierte Anforderungen an sachgerechte Bekleidung.

Handschuhe sind während des aseptischen Arbeitens regelmäßig zu desinfizieren.

Kopfhaube und Mundschutz werden mindestens nach jeder Arbeitsperiode, mindestens aber alle 2-4 Stunden, nach jeder Pause/Unterbrechung oder bei Durchfeuchtung gewechselt.

Personen, die in Reinräumen arbeiten, sollen ihre Fähigkeit, sich steril einzukleiden, regelmäßig mikrobiologisch überprüfen lassen.

### 3.4. Räume und Einrichtungen

Auf der Grundlage der Risikobewertung wird die Anforderung an die Reinheit der unmittelbaren Herstellumgebung und den umgebenden Raum festgelegt.

Die Geeignetheit der Räume und Einrichtungen muss durch den Arzt/Heilpraktiker sichergestellt werden und bedarf ggf. der Absprache mit der Gesundheitseinrichtung.

Tabelle 3: Maßnahmenkatalog zur Risikominimierung

Risikobeeinflussende Faktoren	Risikoklasse		
	Niedrig	Mittel	Hoch
Zugangsbeschränkung	ja, während der Herstellung	ja	ja
Separater Raum nur für die Herstellung steriler Arzneimittel	nein	dringend empfohlen	ja
Wände, Arbeitsflächen, Fußboden	glatt und leicht zu reinigen und zu desinfizieren		
Türrahmen, Fenster, Beleuchtung	Leicht zu reinigen	Leicht zu reinigen	flächenbündig eingebaut, reinraumgeeignet
Luft der Qualität der Klasse A des Anhang 1 des PIC/S-Leitfadens als unmittelbare Herstellumgebung	nein	LAF-Bank/Isolator oder OP-Feld	LAF-Bank / Isolator
Raumluftechnische Anlage (RLT) für die Umgebung	nein Raum mit Hygieneanforderungen: z.B. Patientenzimmer auf Station oder in Praxis, Rettungswagen	Umgebung ist kontrolliert rein z.B. OP-Bereich oder RLT der Klasse mind. D	ja Umgebung entspricht mind. der Klasse C oder bei einem Isolator mind. der Klasse D
Personalschleuse	nein	empfohlen	ja, mit den entsprechenden Reinraumklassen D/C und ggf. C/B
Materialschleuse	nein	empfohlen	ja

**Sonderfall:** Bei der Herstellung steriler Arzneimittel mit abschließender Sterilisation im Endbehälter kann die Abfüllung in einem Raum der Reinheitsklasse C erfolgen.

Eine **Raumlufttechnische Anlage (RLT-Anlage)** ist immer dann erforderlich, wenn die Umgebungsluft eine definierte Qualität haben soll bzw. muss und daher die Fenster zur Belüftung nicht mehr geöffnet werden dürfen (siehe TRGS A 3.6 [21]). Die Belüftung erfolgt dann über eine RLT-Anlage mit geeigneten endständigen H14-Filtern.

Bei der Herstellung von Parenteralia orientieren sich die Vorgaben zur Luftreinheit am PIC/S PE 10 Guide [2]. Danach werden 4 Reinheitsklassen für die Luft unterschieden, wobei die Klasse A die höchsten Anforderungen an die Luftreinheit stellt. Die Luftreinheit wird über zwei Kenngrößen definiert:

- die Belastung mit Partikeln definierter Größe (physikalische Kontrolle, Partikelgrößen < 5µm und <0,5µm) und
- die Belastung mit luftgetragenen Keimen (mikrobiologische Kontrolle über Sedimentationsplatten und aktive Luftkeimsammlung), immer ergänzt um
- definierte mikrobiologische Grenzwerte für die Oberflächen oder die Hände der herstellenden Personen.

Die Messungen zur Qualifizierung der RLT-Anlage erfolgen im Ruhezustand und im Betriebszustand, also während der Herstellung von sterilen Arzneimitteln. Während der Herstellung erfolgen die Messungen im Rahmen eines Monitorings der Herstellungsgebung.

Tabelle 4: Luftqualität zur Minimierung von Risiken

Klasse	Max. zulässige Anzahl luftgetragener Partikel gleich oder größer				Luftwechselzahlen (pro Std.)	Luftströmung m/s ± 20%	Druckdifferenzen zwischen Räumen unterschiedlicher Klassen (Pa)
	Im Ruhezustand ('at rest')		Im Betriebszustand ('in operation')				
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm			
A	3.520	20	3.520	20	n/a	0,45 (durch Strömungsvisualisierung nachgewiesene turbulenzarme Verdrängungsströmung)	LAF n/a > 15 Isolator
B	3.520	29	352.00	2.900	> 20	n/a	> 10
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000	> 20	n/a	> 10
D	3.520.000	29.000	Nicht definiert	Nicht definiert	> 10	n/a	> 10

Empfohlene Grenzwerte für mikrobiologische Kontamination (es handelt sich um Durchschnittswerte) im Betriebszustand sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: mikrobiologische Grenzwerte zur Minimierung von Risiken

Klasse	Luftprobe (kbE/m <sup>3</sup> )	Sedimentationsplatten, Ø 90 mm (kbE/4h) (*)	Kontaktplatten Ø 55 mm (kbE/Platte)	5-Finger-Abdruck (kbE/Handschuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-
*) einzelne Sedimentationsplatten können weniger als 4 Stunden exponiert werden				

Die Wirksamkeit der Lüftungsanlage einschließlich der Werkbänke soll mindestens einmal im Jahr gemäß den Vorgaben der EN ISO 14644 überprüft und um regelmäßige Überprüfungen während der Herstellung steriler Arzneimittel ergänzt werden. Diese Vorgehensweise wird in den o.g. Leitfäden hinreichend beschrieben.

Für Sicherheitswerkbänke werden weitere Prüfungen gefordert:

- DIN EN 12469 Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke [20]
- DIN 12980 Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und andere CMR-Arzneimittel [19].

### 3.5. Anforderungen an das mikrobiologische Monitoring

Das Hygienemonitoring einer Gesundheitseinrichtung wird um ein besonderes mikrobiologisches Monitoring ergänzt, das belegen soll, dass die Umgebungsluft, produktberührende Oberflächen und der Hersteller einen angemessenen Reinheitsgrad aufweisen.

Für Parenteralia der Risikoklasse „hoch“ wird ein engmaschiges Programm zur Überwachung des Hygienestatus des gesamten Herstellungsbereiches erwartet mit dem nachgewiesen werden kann, dass von den Herstellungsbedingungen kein Risiko für das Produkt ausgeht.

In Bereichen der unmittelbaren Patientenversorgung wird eine Risikobewertung gemäß Kapitel 2, die insbesondere die Art der behandelten Patienten und die tatsächlichen Hygienebedingungen berücksichtigt, erwartet, auf deren Grundlage Art und Umfang des mikrobiologischen Monitorings gemäß den anerkannten pharmazeutischen Regeln festgelegt werden.

Tabelle 6: Mikrobiologische Kontrollen zur Überwachung der Risiken während der Herstellung

Maßnahmen zur Kontrolle der Risiken	Risikoklasse		
	Niedrig	Mittel	Hoch
Sedimentationsplatten	nein	empfohlen	ja
Handschuh-Fingerabdrücke	nein	empfohlen	ja
Oberflächenproben	nein	ja	ja
Aktive Luftproben	nein	empfohlen	ja

Hinweis: Da die meisten Produkte zur unmittelbaren Anwendung hergestellt werden, wurden sie bereits angewendet, bevor die Ergebnisse des mikrobiologischen Monitorings vorliegen. Ein erster Hinweis auf eine mögliche partikuläre oder mikrobielle Kontamination des hergestellten Arzneimittels kann ein Patient sein, bei dem nach Anwendung des Arzneimittels Fieber oder eine Septikämie auftreten.

Die empfohlenen Mindest-Häufigkeiten für mikrobiologisches Monitoring sind in der Tabelle 7 aufgeführt. Die Häufigkeit der Überprüfungen und die Probenahmestellen sind für den jeweiligen Arbeitsbereich risikoorientiert festzulegen.

Tabelle 7: Frequenz mikrobiologischer Kontrollen zur Überwachung von Risiken in der Risikoklasse ‚Hoch‘ (siehe PIC/S PE 10 - Anhang 1 [2])

	Direkte Arbeitsumgebung der Reinheitsklasse A	Hintergrundumgebung
Sedimentationsplatten	in jeder Arbeitsperiode	wöchentlich
Handschuh-Fingerabdrücke	am Ende jeder Arbeitsperiode	am Ende jeder Arbeitsperiode
Oberflächenproben (Tupfer oder Kontaktplatten)	wöchentlich	monatlich
Aktive Luftproben	vierteljährlich	vierteljährlich

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikoklasse „Mittel“ in einer Sicherheitswerkbank oder einem Isolator wird ebenfalls ein mikrobiologisches Monitoring erwartet, das geeignet, ist die Reinigung und Arbeitsweise zu überwachen.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln der Risikoklasse ‚Niedrig‘ wird das allgemeine Hygienemanagement, welches die Herstellung von Arzneimitteln berücksichtigt, unter Beachtung der Empfehlungen der KRINKO [22-25] für ausreichend bewertet, um eine Kontamination während der Herstellung zu verhindern. Besondere Hygienekontrollen können im Einzelfall auch hier erforderlich sein.

Für die klassifizierten Reinnräume sollen Warn- und Aktionsgrenzen festgelegt werden, die innerhalb der in der Tabelle 4 und 5 aufgeführten Grenzen liegen und auf den Messdaten eines bestimmten Zeitraums basieren.

Für die Reinnräume der Klasse A gilt: Warnwert = Aktionswert = 1

Maßnahmen, die beim Erreichen von Warn- und Aktionswerten ergriffen werden sollen, sind zu definieren. Sie sollen insbesondere aus einer Untersuchung der Ursache (Fehleranalyse) und der Festlegung von Korrekturmaßnahmen bestehen. Es ist besonders zu beachten, dass bei Erreichen der Aktionswerte auch beurteilt werden muss, ob ein Einfluss auf das Produkt zu vermuten ist.

Als Nährmedien für das mikrobiologische Monitoring sind nur die in der Ph.Eur. [1] aufgeführten Medien zu verwenden. Diese werden üblicherweise bei 20-25°C für 5-7 Tage und anschließend bei 30-35° C für 2-3 Tage bebrütet.

### **3.6. Anforderungen an Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen**

Die Reinigungs- und Desinfektionsverfahren der Räume und Einrichtungen sollen genau beschrieben werden. Die Desinfektionsmittel sollen VAH<sup>2</sup>- oder RKI<sup>3</sup>-gelistet sein und die erforderlichen Einwirkzeiten auf Hände sowie für Flächen und Packmittel festgelegt werden.

Grundsätzlich wird steriles Isopropanol 70 % als das geeignete Desinfektionsmittel in den Klassen A bis C angesehen. Zusätzlich ist ein zweites, sporozides Desinfektionsmittel für die Oberflächen vorzusehen, das regelmäßig im Wechsel und insbesondere dann einzusetzen ist, wenn Sporenbildner im mikrobiologische Monitoring nachgewiesen wurden oder wenn die hergestellten Parenteralia gute nutritive Eigenschaften aufweisen. Für die Desinfektion der Hände und produktnaher Oberflächen, sind in den Reinnraumklassen A oder B ausschließlich steril-filtrierte ready-to-use Fertigprodukte einzusetzen. Mehrfachbehältnisse zum Nachfüllen oder Verdünnung aus Konzentraten sind hier nicht zu verwenden, da sie Kontaminationsrisiken bergen.

Die Wirksamkeit der Maßnahmen wird über das regelmäßige mikrobiologische Monitoring überprüft.

Verfahren der Wischdesinfektion oder eine Kombination aus Wisch- und Sprühdeseinfektion haben sich als am effektivsten und sichersten erwiesen.

### **3.7. Anforderungen an die Dokumentation**

#### **3.7.1. Allgemeine Anforderungen**

Die Dokumentation umfasst alle Unterlagen und Aufzeichnungen die bei der Herstellung von Arzneimitteln unter Anwendung des § 13 Abs. 2b AMG relevant sind. Dabei wird zwischen systembe-

---

<sup>2</sup> VAH = Verband für angewandte Hygiene e.V.; Liste käuflich zu erwerben

<sup>3</sup> RKI = Robert-Koch-Institut; Liste : siehe

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Desinfektionsmittel/Desinfektionsmittelliste.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Desinfektionsmittel/Desinfektionsmittelliste.pdf?__blob=publicationFile)

zogener (z.B. Hygieneplan, Anweisungen) und herstellungsbezogener Dokumentation unterschieden.

Je höher das Risiko des Herstellungsverfahrens ist desto umfangreicher muss dieses beschrieben und die jeweilige Herstellung protokolliert werden.

Dokumente und Aufzeichnungen sollen lesbar, eindeutig, und aktuell sein und in schriftlicher oder elektronischer Form vorliegen. Änderungen sollen datiert und unterzeichnet sein und so erfolgen, dass der Grund zur Änderung nachvollziehbar ist und die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Elektronische Dokumente sind gegen Datenverlust und unautorisierte Änderungen zu schützen sowie während der gesamten Aufbewahrungsfrist elektronisch verfügbar sein und in einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können.

Für die Aufbewahrung der Dokumentation sind die gesetzlich vorgeschriebenen Fristen zu beachten; bei fehlenden Fristen sind selbst angemessene Fristen festzulegen.

- Rekonstitution klinischer Prüfartzneimittel: mindestens 5 Jahren nach Beendigung der klinischen Prüfung (§ 20 Abs. 4 AMWHV)
- Blutzubereitungen und Zubereitungen aus anderen Stoffen menschlicher Herkunft: mindestens 30 Jahren nach Anwendung gemäß § 14 Abs. 3 Transfusionsgesetz (TFG)
- Sonstige Arzneimittel, die im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten selbst hergestellt werden: mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Behandlung gemäß § 630f Bürgerliches Gesetzbuch (BGB).

Die gesamte Dokumentation (systembezogene und Herstellungsdokumentation) ist gemäß § 64 Abs. 4 AMG auf Verlangen der zuständigen Arzneimittelüberwachungsbehörde vorzulegen.

### 3.7.2. Systembezogene Dokumentation

Zu den wesentlichen systembezogenen Dokumenten gehören

- der Hygieneplan,
- die Anweisungen zur Herstellung und ggf. Prüfung
- ggf. Vorgaben zur Schulung von Assistenzkräften
- ggf. Vorgaben zur Qualifizierung und Wartung von Geräten,
- ggf. Vorgaben zur Validierung der Herstellung,
- ggf. Vorgaben und alle Unterlagen zum mikrobiologischen Monitoring und zur Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses sowie
- sonstige Unterlagen, die den Nachweis der zweckbestimmten Eignung der Herstellungsbedingungen erbringen.

Für die Herstellung der Arzneimittel sind risikobasiert hinreichend detaillierte Vorgaben zu machen.

Die sog. **Herstellungsanweisung** beschreibt – soweit zutreffend - die durchzuführenden Teilprozesse, Art und Menge der einzusetzenden Ausgangsstoffe/Fertigarzneimittel, Art und Menge aller weiteren Bestandteile, nennt einzusetzende Geräte und Verpackungsmaterialien und wird um Festlegungen zu herstellendem Personal, erforderlichen Raumanforderungen, Angaben zu Anwendbarkeitsfristen und Lagerungs-/Applikationsbedingungen, die sich aus der Risikobewertung ergeben, ergänzt. Sie weist ggf. hinsichtlich der physikalisch-chemischen Stabilität und der Kompatibilität der Bestandteile auf Literaturquellen des anerkannten Standes von Wissenschaft und Technik hin.



Soweit auch eine Prüfung der Qualität des Arzneimittels und/oder der eingesetzten Ausgangsstoffe erforderlich ist, ist eine **Prüfanweisung** zu erstellen, die hinreichend genau die erforderlichen Prüfungen beschreibt.

Zur systembezogenen Dokumentation gehören auch – soweit zutreffend - die Vorgaben zum mikrobiologischen Monitoring nebst Bewertung der Ergebnisse und zur Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses sowie sonstige Nachweise der Eignung der Herstellungsbedingungen.

Wenn **Geräte** in der Herstellung und Prüfung eingesetzt werden, dann muss die Eignung der Geräte durch eine Qualifizierung nachgewiesen werden. Wartung und Kalibrierung bzw. Eichung sind fortlaufend zu dokumentieren. Für Geräte, die als Medizinprodukte betrieben werden, sind die medizinprodukterechtlichen Vorschriften einzuhalten.

Die Einhaltung des schriftlich festgelegten **Hygieneplans** ist für den Herstellungs- und Lagerungsbereich zu dokumentieren, ebenso wie die Einhaltung der jeweiligen Vorgaben zu Temperatur, Raumfeuchte und sonstigen Hygienebedingungen.

### **3.7.3. Dokumentation der patientenbezogenen Herstellung und Prüfung**

Durch die Protokollierung der Herstellung gem. § 13 (2b) AMG ist zum einen die vollständige Rückverfolgbarkeit aller hierzu erforderlichen Prozesse zu gewährleisten sowie eine eindeutige Zuordnung des Arzneimittels zu einem Patienten bzw. einer Patientin und zu der für die Herstellung arzneimittelrechtlich verantwortlichen Person sicherzustellen.

Die Herstellung von Arzneimitteln nach § 13 Abs. 2b AMG erfolgt immer auf der Grundlage einer schriftlichen Verordnung des Arztes/Heilpraktikers für seinen Patienten.

Die Herstellungstätigkeiten des Arztes/Heilpraktikers und des ggf. unterstützenden Assistenzpersonals sollen patientenindividuell ausreichend nachvollziehbar protokolliert werden (sog. **Herstellungsprotokoll**).

Soweit auch eine Prüfung der Qualität des Arzneimittels und/oder der eingesetzten Ausgangsstoffe erforderlich ist, ist auch das **Prüfprotokoll** Bestandteil dieser Dokumentation. Bei der Herstellung unmittelbar vor der Anwendung kann ggf. ein Prüfprotokoll entfallen, wenn ausschließlich die visuelle Prüfung und Prüfung der Kennzeichnung stattfindet.

## **3.8. Anforderungen an Ausgangsstoffe und Primärpackmittel**

### **3.8.1. Allgemeine Vorgaben**

Pharmazeutische Ausgangsstoffe sind Wirkstoffe gemäß der Definition des § 4 Abs. 19 AMG oder Hilfsstoffe.

Eine Herstellung von Wirkstoffen wird nicht von der Regelung des § 13 Abs. 2b AMG erfasst.

Für alle Ausgangsstoffe sollen Qualitätsanforderungen im Hinblick auf die vorgesehene Anwendung schriftlich definiert werden. Bei der Festlegung der Qualitätskriterien ist insbesondere zu berücksichtigen, dass für Parenteralia alle Ausgangsstoffe von hoher Reinheit, endotoxinfrei und je nach verwendetem Herstellungsverfahren keimarm oder steril sein sollen. Wichtige Aspekte sind

auch die wechselseitige Beeinflussung der Wirkstoffe oder sonstiger Ausgangsstoffe sowie Stabilität und Bioverfügbarkeit.

Als Mindestprüfung wird für Ausgangsstoffe die Prüfung auf Identität erwartet sofern es sich nicht um Fertigarzneimittel handelt.

Vorgaben für die Spezifikation eines Ausgangsstoffes ergeben sich aus der entsprechenden Monographie des Ph.Eur. [1]. Sollte es für einen Ausgangsstoff keine Monographie geben, ist nach Monographie 2034 „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ (s. 4.8.2) Ph.Eur. zu verfahren.

Ob vom Lieferanten mitgelieferte Zertifikate (Bescheinigungen über die Qualität) ausreichen oder ob eine vollumfängliche Qualitätsprüfung im Einzelfall erforderlich ist, soll durch eine Risikobewertung ermittelt werden. Die Prüfung auf Identität soll in jedem Fall erfolgen, um Verwechslungen zu erkennen.

### **3.8.2. Besondere Anforderungen an Wirkstoffe**

Wirkstoffe sollen gemäß der Ph.Eur. Monographie 2034 „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“. GMP-gerecht hergestellt worden sein. Dies kann in der Regel den mitgelieferten Unterlagen entnommen werden. Herstellung und Handel unterliegen insbesondere den Bestimmungen der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV).

Im Fall der Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln kann nicht immer der Nachweis der GMP-gerechten Herstellung der eingesetzten Ausgangsstoffe erbracht werden. Auf das Aide Memoire der Expertenfachgruppe 12 wird verwiesen [12].

Hinweise zur Einfuhr von Wirkstoffen:

Bei der **Einfuhr** von Wirkstoffen, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder auf gentechnischem Wege hergestellt werden, sowie anderen zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen menschlicher Herkunft aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, ist gemäß § 72 Abs. 1 AMG eine Einfuhrerlaubnis erforderlich und eine Bescheinigung gemäß § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG über die GMP-Konformität des Wirkstoffherstellers soll bei der zolltechnischen Abfertigung vorgelegt werden.

Bei der Einfuhr von Wirkstoffen chemischer Herkunft aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, hat laut § 72a Abs. 1 AMG die zuständige Behörde des Herstellungslandes durch ein Zertifikat („written confirmation“) zu bestätigen, dass die betroffenen Wirkstoffe entsprechend den anerkannten Grundregeln für die Herstellung und die Sicherung ihrer Qualität der Europäischen Union oder nach Standards, die diesen gleichwertig sind, hergestellt werden, die Herstellungsstätte regelmäßig überwacht wird, die Überwachung durch ausreichende Maßnahmen, einschließlich wiederholter und unangekündigter Inspektionen, erfolgt und im Falle wesentlicher Abweichungen von den anerkannten Grundregeln die zuständige Behörde informiert wird. Dieser Nachweis soll bei der zolltechnischen Abfertigung vorgelegt werden.

### **3.8.3. Anforderungen an Wasser**

Das zur Herstellung eingesetzte Wasser hat der Monographie des Ph.Eur. „Aqua ad injectabilia“ zu entsprechen.

Bei Verwendung von „Sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke“ als Fertigarzneimittel ist zu beachten, dass Anbrüche verworfen werden müssen.

### 3.8.4. Verwendung von Blut und Blutprodukten

Bei Verwendung von menschlichem Blut oder Blutprodukten als Ausgangsstoff sind die Vorgaben des Transfusionsgesetzes (TFG) insbesondere hinsichtlich

- § 6 Aufklärung, Einwilligung
- § 11 Spenderdokumentation, Datenschutz

einzuhalten.

Die Ausnahmen von den Vorgaben des Transfusionsgesetzes nach § 28 TFG gelten ausschließlich für Arzneimittel, die nach § 4 Abs. 26 AMG unter die Definition des homöopathischen Arzneibuches fallen. Demzufolge können alle anderen Arzneimittel unter Verwendung von Blut oder Blutprodukten als Ausgangsstoff nur unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung von Ärzten, nicht jedoch unter der Verantwortung eines Heilpraktikers, hergestellt werden.

Auf die Voten der EFG 06 wird verwiesen [10-11].

### 3.8.5. Hilfsstoffe

Wie die Wirkstoffe fallen auch die Hilfsstoffe unter die Monographie 2034 "Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung". Ihre Herstellung soll unter angemessenen GMP-Bedingungen erfolgen. Einzelne Substanzen sind in der Ph.Eur. monographiert.

Alle Hilfsstoffe sollen für die Verwendung in Parenteralia geeignet sein. Dazu gehören insbesondere eine hohe Reinheit, Endotoxinfreiheit, Keimarmut oder Sterilität und Transmissible Spongiforme Enzephalopathie (TSE)-Sicherheit.

Das Ergebnis der Risikobewertung der Hilfsstoffe und die getroffenen Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Hinweise für die Bewertung der Qualität von Hilfsstoffen in Arzneimitteln finden sich in den Leitlinien der Europäischen Union vom 19.03.2015 (2015/C 95/02)<sup>4</sup>.

### 3.8.6. Primärpackmittel

Primärpackmittel stehen in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel.

Für die Herstellung von Parenteralia sind sterilisierte Behältnisse erforderlich, vorzugsweise leere oder mit Trägerlösung vorgefüllte Behältnisse, z. B. Einmalspritzen, Infusionsbeutel oder -flaschen, Reservoirs für tragbare Pumpen, die als Medizinprodukt zertifiziert sind oder die als Fertigarzneimittel zugelassen sind.

Nach der Befüllung ist die Dichtigkeit mit einer geeigneten Methode zu überprüfen.

Mögliche Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel sind im Rahmen einer Risikoanalyse zu bewerten.

Verwendete Primärpackmittel, die nicht als Medizinprodukt zertifiziert sind, haben der jeweiligen Monographie des Kapitels 3.2 Behältnisse des Ph.Eur. und den Vorgaben der Arzneibuchmonographie des jeweiligen Arzneimittels zu entsprechen. Durch eine Risikobewertung ist zu ermitteln, ob Prüfungen bei Wareneingang erforderlich sind. Vor Einsatz ist eine visuelle Prüfung auf Unversehrtheit durchzuführen.

---

<sup>4</sup> [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(02\)&from=DE](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(02)&from=DE)

Primärpackmittel sind von Lieferanten zu beziehen, die einen ausreichenden GMP-Standard aufweisen. Es wird davon ausgegangen, dass dies beispielsweise durch die Zertifizierung nach DIN EN ISO 15378 oder einem vergleichbaren Qualitätsstandard nachgewiesen ist. Jede Lieferung soll mit einem entsprechenden Prüfzertifikat des Lieferanten versehen sein. Auf Zertifikate über Sterilität und Endoxinfreiheit ist zu achten.

### 3.8.7. Zugelassene Fertigarzneimittel als Ausgangsstoffe

Zugelassene Fertigarzneimittel sind unter Beachtung des Vertriebsweges gemäß §§ 43-48 AMG zu beziehen.

Geeignete Lagerbedingungen sind sicherzustellen.

Nach Ablauf des Verfalldatums dürfen Fertigarzneimittel nicht mehr verwendet werden. . (§ 8 Abs. 3 AMG)

Werden Arzneimittel ausschließlich unter Verwendung von Fertigarzneimitteln hergestellt (z.B. Mischinfusionen), so ist deren Kompatibilität sicherzustellen.

Einzeldosisbehältnisse sind patientenbezogen zu verwenden und Reste zu verwerfen. Bei Mehrfachdosenbehältnissen sind die Angaben der Packungsbeilage strikt zu beachten. Das Portionieren von Arzneimitteln auf mehrere Einzelgaben oder für mehrere Patienten stellt ein hohes Risiko für eine mikrobiologische Kontamination dar und darf daher nur unter Reinraumbedingungen vorgenommen werden.

Es sollen ausreichende Informationen bzw. geeignete Literatur über mögliche Inkompatibilitäten beim Mischen von Fertigarzneimitteln zur Verfügung stehen. Die sichere Handhabung ist im Qualitätssicherungssystem genau zu beschreiben.

### 3.9. Herstellungsprozess und Qualitätsprüfung der Parenteralia

Die Herstellung von Parenteralia verlangt die volle Aufmerksamkeit des Herstellenden. Sie darf nicht durch andere Tätigkeiten unterbrochen werden. Auch soll die Umgebung ruhiges konzentriertes Arbeiten gewährleisten.

Aufwendige Dosisberechnungen sind, wann immer möglich, mit dem 4-Augen-Prinzip oder auf elektronische Weise abzusichern.

Entsprechend den oben beschriebenen Risikoklassen werden folgende Nachweise erwartet:

Tabelle 8: Überwachung von Risiken während der Herstellung

Nachweise zur Kontrolle der Risiken	Risikoklasse		
	Niedrig	Mittel	Hoch
Qualifizierung von eingesetzten kritischen Geräten und Ausrüstung	ja	ja	ja
Aseptische Prozessvalidierung (Nährmedienabfüllung, Media Fill)	nein	empfohlen z.B. vereinfachtes Verfahren nach [13]	ja
Validierung der Endsterilisati-	n/a	ja	ja

	Risikoklasse		
Nachweise zur Kontrolle der Risiken	Niedrig	Mittel	Hoch
on			
Validierung des eigentlichen Herstellungsverfahrens	nein	sofern erforderlich	ja, bei Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind in allen anderen Fällen soweit erforderlich
Mikrobiologisches Monitoring während der Herstellung	siehe Tabellen 6 und 7		
Mikrobiologische Kontrolle bzw. Prüfung auf Sterilität – ggf. über die tägliche Nährmediensimulation	nein	empfohlen	ja
Endotoxintest, Pyrogenfreiheit	nein	sofern erforderlich	Ja, bei Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind In allen anderen Fällen sofern erforderlich
visuelle Prüfung auf partikuläre Verunreinigungen, Verfärbungen, andere Inkompatibilitäten	ja	ja	ja
weitere Qualitätskontrollprüfungen, ggf. Gehaltsbestimmung	nein	sofern erforderlich	ja, bei Herstellung aus Ausgangsstoffen, die nicht ausschließlich Fertigarzneimittel oder die unsteril sind In allen anderen Fällen sofern erforderlich

### **3.9.1. Besonderheiten bei der Prozessvalidierung von Parenteralia**

#### **Aseptische Prozessvalidierung**

Die erfolgreiche Validierung des aseptischen Prozesses hat vor der eigentlichen Herstellung des Arzneimittels zu erfolgen.

Die Validierung des Herstellungsverfahrens mittels Nährmedienabfüllung (auch Media Fill oder Prozesssimulation genannt) wird gemäß Ph.Eur. zum Nachweis der Produktsicherheit gefordert. Auf Basis des Prozesswissens sollen die Prozesse im Media Fill so genau wie möglich simuliert werden, so dass eine Aussage zur aseptischen Arbeitsweise gemacht werden kann. Dies schließt die Umgebungsbedingungen, die verwendeten Geräte und das Personal mit ein. Der Prozessvalidierung vorangestellt ist eine entsprechende Risikobewertung. Insbesondere soll hierbei auf offene Prozessschritte, die eine mikrobielle Kontamination des Produktes nicht ausschließen, geachtet werden (Nachweis der Prozessstauglichkeit).

Im Fall der Herstellung von Parenteralia der Risikoklasse „Hoch“ ist eine umfassende Prozessvalidierung über Nährmedienabfüllung immer erforderlich. Bei der Erstvalidierung werden drei aufeinanderfolgende erfolgreiche Nährmedienabfüllungen von jedem Herstellenden (Arzt/Heilpraktiker und Assistenzpersonal) erwartet. Für die im Falle einer wiederkehrenden Herstellung erforderliche regelmäßige Revalidierung werden üblicherweise zwei Media Fills pro Jahr und herstellende Person erwartet.

Zur Simulation der Herstellung von Mischinfusionen oder Mischinjektionen, die in den Risikobereich „Mittel“ fallen, kann auch das Verfahren der ADKA-Leitlinie [13] Beispiel 1 verwendet werden. Es zielt darauf ab, das sichere aseptische Konnektieren nachzuweisen und kann daher auch bei anderen Herstellungsarten (z.B. in der Risikoklasse ‚Niedrig‘) als Schulung eingesetzt werden.

Als Nährmedium wird üblicherweise Casein-Soja-Pepton-Boullion (TSB) eingesetzt. Die Inkubationszeit beträgt 14 Tage bei 20-25°C, oder 7 Tage bei 20-25°C und 7 Tage bei 30-35°C. Das Nährmedium soll bezüglich seiner Wachstumseigenschaften vor und nach der Inkubation überprüft werden.

Vorgaben zum Verfahren finden sich in der Literatur – siehe Kapitel 8.

#### **Sterilfiltration**

Bei der Sterilfiltration werden die Mikroorganismen aus dem Sterilisiergut durch Filtration abgetrennt. Als Filter werden Membranen mit einem Porendurchmesser von 0,22 µm verwendet. Die Eignung des Filters ist im Rahmen der Validierung nachzuweisen, dabei werden neben dem mikrobiologischen Belastungstest („bacterial challenge test“) auch das Adsorptionsvermögen gegenüber den Wirk- und Hilfsstoffen und das Leaching (Ausbluten von Mono-/Dimeren des Filtermaterials) getestet. In der Regel sollen die Filter nur einmal verwendet werden. Diese Informationen können über den Hersteller der Sterilfilter erfragt werden oder sind mit seiner Hilfe zu ermitteln.

Nach erfolgter Sterilfiltration ist nach Ph.Eur. die Integrität des Filters nachzuweisen. Die Art des Integritätstests muss vorab festgelegt sein. Er muss validiert sein und regelmäßig revalidiert werden. Filterintegritätsprüfgeräte sind zu qualifizieren und regelmäßig zu requalifizieren.

Über die Dokumentation muss der eingesetzte Filter rückverfolgbar sein.

## Endsterilisation

Abhängig von den Produkteigenschaften kommt im Wesentlichen als Verfahren der Endsterilisation die Dampfsterilisation zum Einsatz.

Voraussetzung für die Validierung der Endsterilisation ist eine erfolgreich abgeschlossene Qualifizierung des verwendeten Autoklaven. Während der Sterilisation ist die Einhaltung der erforderlichen Sterilisationsbedingungen für jeden Autoklaviervorgang bezogen auf die konkrete Beladung des Sterilisators nachzuweisen. Hierbei wird die Zusammenarbeit mit dem Hersteller des Gerätes empfohlen.

Auf die DIN 58950 Reihe „Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter“ wird verwiesen. Bei der Dampfsterilisation werden Sporentests als Bioindikatoren für die Überprüfung des Sterilisationsprozesses eingesetzt. Die Überprüfung soll mindestens halbjährlich oder nach 400 Sterilisationsläufen erfolgen, je nachdem was früher eintritt.

Die chemisch-physikalischen Parameter und die Stabilität des Arzneimittels werden durch die Endsterilisation ggf. beeinträchtigt.

### 3.9.2. Anforderungen an die Prüfung der hergestellten Arzneimittel

Basierend auf der Risikobewertung (s. Kapitel 2) sind Art und Umfang von Qualitätskontrolluntersuchungen (Qualitätsprüfungen) festzulegen (siehe auch Tabelle 8). Sofern im Einzelfall bestimmte Qualitätsprüfungen nicht durchgeführt werden, sind die Gründe dafür zu dokumentieren.

Art und Umfang der schriftlich festzulegenden Qualitätskontrollen richten sich nach der Komplexität und der Risikoklasse, in die herzustellenden Arzneimittel einzustufen sind.

Die Qualitätskontrolle umfasst in der Regel– soweit zutreffend:

- Überprüfung des Herstellungsprotokolls mit der Herstellungsanweisung oder mit der Verschreibung,
- Prüfungen gemäß Ph.Eur. und ggf. eigener Festlegung gemäß Prüfanweisung
- Überprüfung der Ergebnisse des regelmäßigen mikrobiologischen Monitorings
- Beurteilung und Risikobewertung der ggf. aufgetretenen Abweichungen von den Vorgaben.

Der Nachweis zur Einhaltung der Qualitätsparameter ist vom Arzt/Heilpraktiker in geeigneter Weise zu führen. Siehe Kapitel 3.7.3.

Dabei ist zu beachten, dass auch die Prüfung von Arzneimitteln einschließlich mikrobiologischer Prüfungen durch externe Prüfeinrichtungen (*Labore*) der Anzeigepflicht gem. § 67 AMG unterliegt. Das Prüfergebnis muss aber der Arzt/Heilpraktiker verantworten.

Bei patientenindividuellen Zubereitungen zum sofortigen oder zeitnahen Verbrauch kann die Prüfung auf Sterilität gemäß der Monografie Ph.Eur. 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“ [1] auch durch den Nachweis mit Nährmedium als Surrogat (sog. Dummy) am Ende eines Arbeitstages erbracht werden<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> ADKA-Leitlinie ‚Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia‘

Im Falle einer Endsterilisation sind stets zusätzlich produzierte Einheiten des Produktes zu überprüfen.

Alle eingesetzten Methoden zur Qualitätskontrollprüfung sind fachgerecht zu validieren.

### 3.9.3. Anforderungen an die Kennzeichnung

Das dauerhaft angebrachte Etikett soll enthalten:

- Name des Patienten
- Bezeichnung des Arzneimittels sowie ggf. des Wirkstoffs
- Stärke und Applikationsart
- Herstellungsdatum, ggf. Uhrzeit
- Verwendbarkeitsdatum
- Lagerungshinweis, soweit erforderlich
- bei Infusionen zusätzlich Applikationsdauer
- bei Herstellung in externer Betriebsstätte zusätzlich der Name der nach § 13 Abs. 2b AMG herstellenden Person (Arzt/Heilpraktiker).

Bei Injektionen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung Sichtkontakt zum Patienten besteht, bedarf es i.d.R. keiner Kennzeichnung, Kurzzeitinfusionen sollten Vor- und Nachname ausweisen.

### 3.10. Anforderungen an die Lagerung / Stabilität

Sollte das Arzneimittel nicht am Herstellungstag appliziert werden, ist eine Festlegung des Verwendbarkeitszeitraums und der Lagerbedingungen erforderlich.

Bei der Herstellung unter Verwendung von Fertigarzneimitteln ist die chemisch-physikalische und die mikrobiologische Haltbarkeit auf eigene und/oder veröffentlichte Stabilitätsuntersuchungen zu begrenzen.

## 4. Hinweise für ausgewählte Produktkategorien

### 4.1. Rekonstitution von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen

Unter „**Rekonstitution**“ (§ 4 Abs. 31 AMG) versteht der Gesetzgeber die Überführung **eines Arzneimittels** in die anwendungsfähige Form durch einen **einfachen Herstellungsprozess unmittelbar vor der Anwendung** und entsprechend den Vorgaben aus der Genehmigung der klinischen Prüfung (Prüfplan). Ein Beispiel für einen einfachen Herstellungsprozess ist das Auflösen von Lyophilisaten.

Klinische Prüfpräparate werden vom Sponsor zur Verfügung gestellt.



Bei der Zubereitung und Anwendung der Arzneimittel sind die Vorgaben aus dem Prüfplan oder der Packungsbeilage/Fachinformation der Fertigarzneimittel zu beachten. Die Rekonstitution ist zu dokumentieren.

Nach der Rekonstitution ist die sofortige Anwendung sicherzustellen. Die Zeitspanne vom Beginn der Rekonstitution bis zur Anwendung ist durch entsprechende organisatorische Maßnahmen so weit wie möglich zu verkürzen. Wird die Zeitspanne unnötig verlängert oder beträgt diese mehr als eine „knappe Stunde“, so muss von einem „erheblichen und leichtfertigen Verstoß gegen die ärztlichen Sorgfaltspflichten“ ausgegangen werden (Urteil des BGH vom 03.11.1981 – V/ZR 119/80 und Empfehlungen der KRINKO [22-25]).

Die Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung richten sich nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln. Die Resolution CM/Res(2016)2 „on **good reconstitution practices** in health care establishments for medicinal products for parenteral use“ [6] enthält detaillierte Hinweise, wie die Gesundheitseinrichtung (Praxis, Krankenhaus etc.) risikoorientiert entscheiden soll, wie und wo die Rekonstitution stattfinden kann: in der Apotheke oder in klinischen Bereichen wie Stationen, Operationsräumen oder Praxen, in dem Patienten behandelt werden wie Stationen, Operationsräume oder Praxen.

Als allgemeine Regel gilt dabei: Die Rekonstitution von Arzneimitteln, die gefährlich sind oder ein Sicherheitsrisiko für den Patienten oder das herstellende Personal darstellen (z.B. Zytostatika, bestimmte biologische Stoffe, insbesondere monoklonale Antikörper) oder Arzneimittel, die bei der Zubereitung besondere Aufmerksamkeit erfordern (z.B. klinische Prüfpräparate, Filtration von Lösungen, die Mizellen enthalten, Produkte mit langsamer Auflösung, bestimmte fragile monoklonale Antikörper, komplexe Berechnung der Dosierung), sollte in einer kontrollierten Umgebung in der Apotheke erfolgen.

Die Resolution enthält weiterhin Hinweise zur Sicherstellung der Qualität der rekonstituierten Arzneimittel auf der Grundlage eines QSS. Das Personal soll umfassend und regelmäßig geschult werden. Kenntnisse und Fähigkeiten in der Berechnung der erforderlichen Therapiedosen, in Hygiene und Mikrobiologie sind durch die Ausbildung in aseptischen Zubereitungstechniken zu ergänzen. Auf die Ausführungen in Abschnitt 4 wird hingewiesen.

Auch in den Empfehlungen der KRINKO wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die planbare Rekonstitution von Parenteralia mit hohem Risiko für eine exponentielle Vermehrung von Krankheitserregern zum Schutz der Patienten bevorzugt in der versorgenden Apotheke und nur, wenn sie ein geringes Risiko darstellt, unter aseptischen Bedingungen im Stations- oder Praxisbereich erfolgen soll.

## 4.2. Herstellung von Mischinfusionen

Eine über die Rekonstitution hinausgehende Arzneimittelherstellung liegt vor, wenn verschiedene Fertigarzneimittel vor der Anwendung gemischt werden und dies nicht in der Gebrauchsinformation beschrieben und damit zugelassen ist. Generell sind die Arbeitsprozesse bei der Rekonstitution und bei der Herstellung von Mischungen parenteraler Arzneimittel jedoch vergleichbar.

Beispiele für die Herstellung von Mischinfusionen sind die Mischung von Glucose- mit Aminopäp-Infusionslösung zur TPN oder die Herstellung von Mischungen schmerzlindernder und/oder entzündungshemmender Medikamente zur Schmerztherapie (z.B. Schmerzpumpen).

Das Risiko für die jeweilige Zubereitung ist von den Ärzten/Heilpraktikern vor der Zubereitung zu bewerten und begründet und dokumentiert zu entscheiden, wie und wo die Herstellung zu erfolgen

hat. Die Einhaltung der anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß Ph.Eur. wie in Kapitel 3 und 4 beschrieben, ist zu gewährleisten. Hierzu wird auf Kapitel 2 in Verbindung mit Anlage 1 verwiesen.

Besondere Risiken bei der Herstellung von Mischinfusionen sind z.B.:

- Inkompatibilitäten der Bestandteile
- Eingesetzte Herstellungssysteme und der damit verbundenen mikrobiologischen Kontaminationsgefahr
- Zeit zwischen Herstellung und Anwendung
- Dosierungsgenauigkeit
- Applikationsart
- Besondere Arbeitsschutzvorschriften

Die Risikoklasse ‚Hoch‘ liegt vor, wenn die Zubereitungsschritte komplex sind (zum Beispiel manuelles Mischen zahlreicher Einzelkomponenten für eine individualisierte parenterale Ernährung), das Arzneimittel aufgrund seiner Zusammensetzung ein hohes Risiko darstellt (wie lipidhaltige Infusionslösungen, zytotoxische Arzneistoffe) oder die Herstellung in speziellen Räumlichkeiten (Reinräume) mit spezieller Ausstattung (Laminar-airflow-Werkbänke, Sicherheitswerkbänke) erfolgen muss und hierzu eine spezifische Ausbildung und ein umfassendes Training des Personals erforderlich sind [vgl.20].

Die Einbeziehung von Apothekern, insbesondere zur fachlich-pharmazeutischen Begutachtung der Risikobewertung, wird empfohlen.

Können die Anforderungen an die aseptische Herstellung auch nach entsprechender Minimierung nicht angemessen umgesetzt werden, bedarf es zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit der Abgabe der Herstellung an die Apotheke.

Mischen sich Arzneimittel erst während der Anwendung (z.B. Applikation verschiedener Zubereitungen über Y-Verbinder oder mehrlumige Katheter), handelt es sich nicht um eine Arzneimittelherstellung im Sinne des AMG. Gleichwohl sind die Empfehlungen der KRINKO [22-25] zu berücksichtigen.

## **5. Anforderungen, wenn das Arzneimittel nicht in Gesundheitseinrichtungen hergestellt wird**

Grundsätzlich gelten dieselben anerkannten pharmazeutischen Regeln für die sog. externe Betriebsstätte, wie wenn das Arzneimittel in der eigenen Praxis/Station hergestellt werden würde.

Folgende Besonderheiten sind jedoch zu beachten:

- Da die Arzneimittel nicht zur unmittelbaren Anwendung bestimmt sind, bedarf es einer vollständigen Umsetzung der Vorgaben des Ph.Eur. zur Sicherstellung der Sterilität der Zubereitungen.
- Wenn bei der Herstellung Ausgangsstoffe zum Einsatz kommen, die keine Fertigarzneimittel sind, so ist deren sachgerechte Herstellung und Qualität in geeigneter Weise nachzuweisen. Dabei ist zu beachten, dass Wirkstoffe nur dann für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden dürfen, wenn die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe nachweislich erfüllt worden sind und ihre Qualität nachgewiesen wurde. Die entsprechenden GMP-Zertifikate und Analysenzertifikate sind wichtiger Bestandteil der Dokumentation bei der Herstellung und dienen dem Nachweis der Erfüllung dieser Anforderungen gegenüber den zuständigen Behörden.

- Die Qualität steriler Zubereitungen ist entsprechend den Vorgaben des Ph.Eur. nach der Herstellung zu überprüfen. Handelt es sich nicht um eine Zubereitung aus Fertigarzneimitteln, so sind Anforderungen an die Qualität des Arzneimittels in der Spezifikation festzulegen und durch geeignete Qualitätsuntersuchungen zu belegen.
- Da die Erlaubnisfreiheit nach § 13 Abs. 2b AMG die unmittelbare fachliche Verantwortung des Arztes/Heilpraktikers voraussetzt, wird seine Anwesenheit vor Ort bei der Herstellung erwartet.
- Jeder Arzt/Heilpraktiker muss ein eigenes System zur Sicherung der Qualität haben. Er kann es mit Kollegen gemeinsam nutzen, was schriftlich zu dokumentieren ist.
- Auch wenn Ärzte/Heilpraktiker gemeinsam Räume und Einrichtungen sowie Ausgangsmaterialien nutzen, ist jedoch jeder Arzt/Heilpraktiker selbst vollumfänglich für diese verantwortlich, auch in Hinblick auf die eigene Produkthaftung.
- Über die gemeinsame Nutzung der Räume und Einrichtungen soll es einen Verantwortungsabgrenzungsvertrag (VAV) oder eine entsprechende Vereinbarung geben, der/die alle Einzelheiten klärt. Der/die VAV/Vereinbarung soll insbesondere das Bereitstellen und Betreiben der Herstellungsräume regeln. Dazu gehören auch die Bereitstellung und der Betrieb der RLT-Anlagen, der Werkbänke oder Isolatoren, der Hygieneplan einschließlich steriler Bekleidung und das umfassende Monitoringprogramm.
- Für den Fall der Inspektion durch die zuständige Behörde geht das Hausrecht auf den herstellenden Arzt/Heilpraktiker über, da die Herstellungsräume wesentlicher qualitätsbestimmender Bestandteil bei sterilen Zubereitungen sind.
- Bei einer – ggf. auch unangekündigt möglichen, Inspektion durch die zuständige Behörde werden alle Räume und Einrichtungen, die in Zusammenhang mit der Herstellung und Prüfung stehen, betreten. Alle Daten, die Aufschluss über das Betreiben der Betriebsstätte geben, sollen vor Ort kurzfristig zur Verfügung stehen. Der Arzt/Heilpraktiker soll gegenüber der Behörde die Herstellung und Prüfung der Arzneimittel erläutern, und Nachweise über die Einhaltung der anerkannten pharmazeutischen Regeln vorlegen.
- Es besteht nach § 66 AMG eine Duldungs- und Mitwirkungspflicht für alle von der Überwachungsmaßnahme nach § 64 Abs. 3 AMG beteiligten Personen.

## **6. Glossar**

### **Aktionswert**

ist ein festgelegter Wert, bei dem, wenn er überschritten wird, eine Ursachenuntersuchung stattfindet und korrigierende Maßnahmen festgelegt werden, die ein erneutes Überschreiten verhindern sollen.

### **Aseptische Herstellung**

bewahrt die Sterilität einer aus sterilisierten Bestandteilen zusammengesetzten Zubereitung durch geeignete Herstellungsbedingungen entsprechend den anerkannten pharmazeutischen Regeln.

Das bedeutet, dass die für die Herstellung notwendigen Ausgangsstoffe einschließlich Primärpackmitteln vor der aseptischen Weiterverarbeitung steril sein sollen und während der Herstellung keine Kontamination erfolgen darf.

### **Betriebszustand 'in operation'**

ist der Zustand, in dem der Herstellungsbereich in der vorgesehenen Art mit der festgelegten Personenzahl betrieben wird.

### **Endotoxine**

sind Zerfallsprodukte von Bakterien, die im Menschen zahlreiche physiologische Reaktionen auslösen können, insbesondere Fieber.

### **Einfuhrerlaubnis**

ist das staatlich eingeräumte Recht zur Einfuhr von Arzneimitteln oder Wirkstoffen menschlicher, tierischer, mikrobiologischer Herkunft oder auf gentechnologischem Weg hergestellte Wirkstoffe gemäß § 72 AMG.

### **Gesundheitseinrichtung**

ist im Sinne dieses Dokumentes jede Einrichtung, Stelle oder Institution, in der Arzneimittel durch medizinisches Personal berufsmäßig angewendet werden (Synonym: Einrichtung der Gesundheitsversorgung).

### **Gute Herstellungspraxis (GMP)**

Unter Gute Herstellungspraxis (engl. Good Manufacturing Practice, Abk. GMP) versteht man die Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen, wie sie im EG-GMP Leitfadens der Europäischen Kommission nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG veröffentlicht worden sind.

### **Gute Zubereitungspraxis (Good Preparation Practice)**

ist ein Sonderfall der Guten Herstellungspraxis und beschreibt die anerkannten pharmazeutischen Regeln der Herstellung von Arzneimitteln außerhalb der Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG, soweit die Risikobewertung zu dem Ergebnis kommt, dass deren Anwendung die Qualität der hergestellten Arzneimittel sicherstellt.

Zur Auslegung werden insbesondere folgende Dokumente herangezogen:

- Monographie Ph.Eur. 2619 „Pharmazeutische Zubereitungen“,
- PIC/S PE 10 „Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments“ mit seinen Anhängen
- Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients
- Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use.

### **Pharmazeutische Hilfsstoffe**

ist ein Stoff, der in der Herstellung von Arzneimitteln verwendet wird. Hilfsstoffe sind pharmakologisch nicht wirksam und toxikologisch unbedenklich. Sie dienen u.a. der Formgebung, der Herstellbarkeit, der Steuerung der Wirkstofffreigabe und der Stabilitätsverbesserung.

### **Isolator**

ist eine Einheit, der gegenüber dem umgebenden Arbeitsraum hermetisch und gasdicht abgeschlossen ist. Innerhalb des Isolators herrscht eine definierte Luftqualität der Klasse A. Er wird zur Zubereitung gefährlicher Arzneimittel, insbesondere CMR, verwendet.

### **Klinische Prüfpräparate**

sind alle Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden (Definition laut § 3 GCP-Verordnung).

### **Klinische Prüfung**

ist jede Untersuchung am Menschen zur Entdeckung oder Überprüfung klinischer, pharmakologischer und/oder anderer pharmakodynamischer Wirkungen eines Prüfpräparates und/oder zur Erkennung unerwünschter Wirkungen eines Prüfpräparates und /oder zur Ermittlung der Resorption, Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung eines Prüfpräparates mit dem Ziel, dessen Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit nachzuweisen.

### **Kritische Faktoren**

sind Parameter eines Prozesses oder dessen äußere Einflüsse, deren geringfügige Änderung einen signifikanten Einfluss auf die Prozesssicherheit oder Qualität des zu fertigenden Produktes haben kann (ZLG).

### **Media Fill (Nährmedienabfüllung)**

ist die Durchführung des aseptischen Herstellungsprozesses unter Verwendung steriler mikrobiologischer Nährmedien. Die Nährmedien werden analog den herzustellenden sterilen Arzneimitteln bearbeitet, wobei Worst-case-Situationen zu simulieren sind. Als Teil der Validierung steriler Herstellungsprozesse soll mit Media Fills sichergestellt werden, dass die Herstellungsschritte und Schutzmaßnahmen geeignet sind, mikrobielle Kontaminationen zu vermeiden.

## **Methodenvalidierung**

Unter Methodenvalidierung in der Analytik versteht man den formellen und dokumentierten Nachweis, dass eine chemische, physikalische oder biologische Analysenmethode für ihren Einsatzzweck geeignet ist und die an sie gestellten Anforderungen erfüllt. Die Methodenvalidierung erfolgt gemäß ICH Q2.

## **Mikrobiologisches Monitoring**

überprüft systematisch die Herstellungsumgebung durch Luftkeimmessung, Auslegung von Sedimentationsplatten und Abklatschproben der kritischen Oberflächen und der Handschuhe aller 5 Finger der herstellenden Person.

Hinweis: Die eingesetzten Nährmedien sollen einen geeigneten Zusatz zur Neutralisation von Desinfektionsmittelrückständen enthalten.

## **Mikrobiologisches Basismonitoring**

ist ein mikrobiologisches Monitoring, das zu Beginn der Tätigkeit und nach größeren Änderungen durchgeführt wird. Während des Basismonitorings sind die Anzahl der Messpunkte und/oder die Frequenz der Beprobung höher als im Routinemonitoring. Es dient dazu, eine Datenbasis zu schaffen, anhand derer ein geeigneter Routinemonitoringplan erstellt werden kann. Durch die erhöhte Anzahl an Messpunkten eignet es sich auch, kritische Stellen zu identifizieren.

## **Mischinfusion**

sind Parenteralia, die in aseptischer Herstellung aus mehreren sterilen Komponenten „zusammengefügt“ werden.

## **Parenteralia**

Sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind. Parenteralia werden so hergestellt, dass Sterilität gewährleistet ist und eine mikrobielle Kontamination, die Anwesenheit von Pyrogenen sowie das Wachstum von Mikroorganismen vermieden wird (Hunnius, Pharm. Wörterbuch).

## **Primärpackmittel**

sind Packmittel, die in unmittelbarem Kontakt mit der Arzneiform stehen oder potenziell mit ihr in Kontakt kommen können.

## **Prozessbeschreibung**

ist die schriftliche Darstellung aller mit dem Prozess im Wirkzusammenhang stehenden Verfahren und erfasst alle Tätigkeiten wie z.B. Festlegung der Ausgangsstoffe, Beschreibung des Herstellungsprozesses, Festlegung von Prüfparametern und –verfahren, sowie die erforderliche Infrastruktur, Ausrüstung, Personal, Ausgangsstoffe.

## **Prozessvalidierung**

ist die dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf effektive und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt.

## **Prüfplan**

ist ein Dokument, welches Zielsetzung(en), Design, Methodik, statistische Überlegungen sowie die Organisation einer klinischen Prüfung prospektiv beschreibt. Der Prüfplan enthält üblicherweise auch Angaben über den Hintergrund und die wissenschaftliche Begründung für die klinische Prüfung. Diese Angaben können jedoch auch in anderen Dokumenten enthalten sein, auf die im Prüfplan verwiesen wird.

## **Pyrogene**

sind Stoffe, die bei parenteraler Gabe Fieber erzeugen können.

## **Qualifizierung**

ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung eines Produktes, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht, geeignet ist.

## **Qualitätssicherungssystem (QSS)**

ist ein System zur Beschreibung und Dokumentation der Maßnahmen zur Qualitätssicherung.

Das System zur Gewährleistung der Qualität umfasst die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse, Ressourcen sowie Tätigkeiten, mit denen sichergestellt werden kann, dass die Qualität des Arzneimittels den Anforderungen des aktuellen Stands von Wissenschaft und Technik entsprechen.

## **Radiopharmaka**

sind Arzneimittel, die radioaktive Stoffe sind oder enthalten und ionisierende Strahlen spontan aussenden und die dazu bestimmt sind, wegen dieser Eigenschaften angewendet zu werden: als radioaktive Arzneimittel gelten auch für die Radiomarkierung anderer Stoffe vor der Verabreichung hergestellte Radionuklide (Vorstufen) sowie die zur Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln bestimmten Systemen mit einem fixierten Mutterradionuklid, das ein Tochterradionuklid bildet. Auf die restriktiven Vorgaben des § 7 AMG in Verbindung mit der AMRadV (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel) wird verwiesen.

## **Rekonstitution**

ist die Überführung eines Fertigarzneimittels in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.

## **Risikoanalyse**

ist eine methodische Vorgehensweise, die Anlagen oder Verfahren hinsichtlich ihrer Parameter charakterisiert und die kritischen Faktoren definiert.

## **Risikobewertung**

ist ein Vergleich des geschätzten Risikos mit festgelegten Risikokriterien anhand quantitativer oder qualitativer Skalen zur Bestimmung der Bedeutung des Risikos.

Sie beurteilt auf der Grundlage der Risikoanalyse, ob das Risiko, dass von einem unter den angesetzten Bedingungen hergestellten Arzneimittel ausgeht, unter den gegebenen Rahmenbedingungen akzeptabel und eventuelle Restrisiken vertretbar sind.

## **Risikobeurteilung**

ist ein systematischer Prozess zur Beurteilung von Informationen zur Stützung einer zu treffenden Risikoentscheidung innerhalb des Risikomanagements. Die Gefahren werden systematisch analysiert und die damit einhergehenden Maßnahmen der Risikominimierung.

## **Risikomanagement**

ist eine Tätigkeit im Umgang mit Risiken. Es beinhaltet Maßnahmen, durch die die Risiken im Zusammenhang mit einem Arzneimittel ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen; dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten an Maßnahmen.

## **Ruhezustand – ‚at rest‘,**

ist der Zustand, in dem die Produktionsausrüstung installiert und ohne Anwesenheit des Bedienungspersonals in Betrieb ist.

## **Sicherheitswerkbank** gemäß DIN 12980 oder 12469

ist eine Werkbank in der unter definierten Umgebungsbedingungen Arzneimittel hergestellt werden. Man unterscheidet hier zwischen der mikrobiologischen Sicherheitswerkbank gemäß DIN 12469 und einer Sicherheitswerkbank für toxische Substanzen gemäß DIN 12980. Beide Arten von Sicherheitswerkbanken überströmen die Arbeitsfläche mit laminar geführter Luft der Klasse A und bieten hohe Sicherheit vor einer Kontamination mit Keimen.

## **Sterilität**

ist das Freisein von vermehrungsfähigen Keimen.

## **TSE**

(Transmissible **S**pongiforme Enzephalopathie = Übertragbare schwammartige Gehirnerkrankung) ist die Bezeichnung für eine Reihe von Hirnerkrankungen (Enzephalopathie), bei denen es zu einer schwammartigen Veränderung des Gehirngewebes kommt. Erkrankungen finden sich sowohl bei Menschen als auch bei Tieren. Als Verursacher werden Prionen angenommen (daher auch der Name Prionenerkrankung).

## **Verblindung**



ist ein Verfahren, bei dem eine oder mehrere der an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien über die Behandlungszuordnung der Prüfungsteilnehmer in Unkenntnis gehalten werden (ICH-GCP Leitfaden).

### **Validierung**

ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht (aus AMWHV).

### **Votum**

ist eine Stellungnahme einer Expertenfachgruppe der Überwachungsbehörden der Länder, die in der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) koordiniert sind, zu einem auslegungsfähigen oder erklärungsbedürftigen Sachverhalt. Voten können zu Rechts- und zu Sachfragen erstellt werden. Ein rechtliches Votum ist eine Stellungnahme zu Fragen des geltenden und anwendbaren Rechts hinsichtlich eines vorgegebenen Sachverhaltes oder aber die gutachterliche Beurteilung der Rechtsfragen oder Rechtsfolgen eines Sachverhaltes. Die Stellungnahme kann die Auslegung einer Rechtsvorschrift im Sinne einer Kommentierung zum Inhalt haben. Ein fachliches Votum kann die Beschreibung eines Standes von Wissenschaft und Technik zu einem bestimmten Sachverhalt sein. Ein Votum rangiert in seiner Verbindlichkeit unterhalb von

- Rechtsvorschriften
- Rechtsprechung
- Verfahrensanweisungen des Qualitätssicherungssystems der ZLG
- Aide mémoire des Qualitätssicherungssystems der ZLG

und sollte bei der rechtlichen und/oder fachlichen Bewertung eines Sachverhaltes berücksichtigt werden.

### **Warnwert**

ist ein festgelegter Wert, der als frühe Warnung dient, um rechtzeitig negative Entwicklungen zu erkennen und frühzeitig Maßnahmen ergreifen zu können. Warnwerte sind immer niedriger als Alarmwerte. Sie basieren auf den historischen Daten, die mittels statistischer Verfahren der Trendanalyse bewertet werden.

### **Wirkstoffe**

sind Stoffe, die als arzneilich wirksamer Bestandteil eine spezifische Wirkung haben oder bei der Verwendung in der Arzneimittelherstellung zu arzneilich wirksamen Bestandteilen werden. (siehe auch Definition § 4 Abs. 19 AMG).

### **„Worst-case-Situation“**

Im Rahmen der Risikobeurteilung sind für die Produktqualität ungünstige Einflüsse zu identifizieren. Auf Grundlage der eigenen Prozesse und im Zusammentreffen der ungünstigen Einflüsse lässt sich dann das „Worst-case-Szenario“ ermitteln.

## 7. Literaturhinweise

### 7.1. Pharmazeutische Normen

- [1] Europäisches Arzneibuch Ph.Eur. mit seinen Monographien
- [2] PIC/S PE 010-4: Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments mit Anhang 1 für die Herstellung steriler Arzneimittel und Anhang 3 zur Herstellung von Radiopharmazeutika
- [3] PIS/S Guide PI 007-6 „Recommendation on the Validation of Aseptic Processes“
- [4] Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients
- [5] Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use
- [6] Leitlinien für die formalisierte Risikobewertung zur Ermittlung der angemessenen guten Herstellungspraxis für Arzneiträgerstoffe in Humanarzneimitteln (Text von Bedeutung für den EWR) (2015/C 95/02) 19. März 2015

### 7.2. Veröffentlichungen von Fachgesellschaften oder -organisationen

Siehe ZLG<sup>6</sup> <https://www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html>

- [7] Aide Memoire 071206, 'Überwachung von Sterilherstellern'  
Voten der Expertenfachgruppen der ZLG:
- [8] V02004 Erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln
- [9] V06005 Auslegung des § 28 TFG im Hinblick auf homöopathische Eigenblutprodukte
- [10] V06006 Anwendbarkeit des § 13 (2b) AMG durch Zahnärztinnen / Zahnärzte
- [11] V03003 Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel
- [12] Aide Memoire 07120804 'Überwachung der Herstellung von Radiopharmaka'
- [13] ADKA-Leitlinie Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. Krankenhauspharmazie 2013;34:93 – 106

### 7.3. Normen der EN/ISO oder des DIN oder Technische Regeln für Arbeitsstätten (TRGS)

- [14] EN ISO 13408-1 Reihe "Aseptic processing of health care products"
- [15] EN ISO 14698 Reihe „Biocontamination Control“
- [16] DIN 58950 Reihe Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter
- [17] EN ISO 14644 Reihe „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche“ (Teil 1 bis 7)
- [18] DIN EN 12469 Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke
- [19] DIN 12980 Laboreinrichtungen – Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und andere CMR-Arzneimittel
- [20] DIN EN ISO 15378: Primärpackmittel für Arzneimittel - Besondere Anforderungen für die Anwendung von ISO 9001:2015 entsprechend der Guten Herstellungspraxis (GMP)
- [21] TRGS A3.6 Lüftung

### 7.4. Empfehlungen der KRINKO

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html)

---

<sup>6</sup> ZLG = Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

- [22] Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen, Bundesgesundheitsbl 2017 60:171-215
- [23] Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen Bundesgesundheitsbl 2011 54:1135–1144
- [24] Anforderungen der Krankenhaushygiene und des Arbeitsschutzes an die Hygienebekleidung und persönliche Schutzausrüstung - EpiBull-01/2007
- [25] Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik - EpiBull-2016-033

## **7.5. Sonstige Verweise**

- [26] Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über grundsätzliche Anforderungen an ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagement für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte, Vertragspsychotherapeutinnen und Vertragspsychotherapeuten, medizinische Versorgungszentren, Vertragszahnärztinnen und Vertragszahnärzte sowie zugelassene Krankenhäuser (Qualitätsmanagement-Richtlinie/QM-RL) in der Fassung vom 17. Dezember 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.11.2016 B2) in Kraft getreten am 16. November 2016  
[https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1296/QM-RL\\_2015-12-17\\_iK-2016-11-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1296/QM-RL_2015-12-17_iK-2016-11-16.pdf)