

# ADKA-Leitlinie für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in der Krankenhausapotheke

Stand der letzten Änderung: 2.6.2016

Expertengremium: Cornelia Bruns, Bremen, Ralph Heimke-Brinck, Erlangen, Sebastian Herbig, Essen, Irene Krämer, Mainz, Franziska Krebs, Hamburg, Jürgen Maurer, Frankfurt/M., Michael Ober, Heidelberg, und Yvonne Remane, Leipzig

*Krankenhauspharmazie 2017;38:26-41.*

## Inhaltsverzeichnis

I	Präambel
II	Zweckbestimmung und Geltungsbereich
III	Regulatorische Anforderungen
IV	Verfahren
V	Verabschiedung

## I Präambel

Arzneimittel müssen nach anerkannten Regeln von Wissenschaft und Technik hergestellt werden. Für die Herstellung im industriellen Maßstab sind internationale GMP-Richtlinien der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) und der Pharmaceutical Cooperation Scheme (PIC/S) beziehungsweise der Europäischen Gemeinschaft (EG-GMP-Leitfaden) maßgeblich. Für die Herstellung von Arzneimitteln in Krankenhausapotheken sind die Apothekenbetriebsordnung und die internationale PIC/S PE 010-4 grundlegend. Die vorliegende ADKA-Leitlinie stellt eine Zusammenfassung der anerkannten Regeln für die Herstellung von Rezepturarzneimitteln, Defekturarzneimitteln (bis zu 100 abgabefertige Packungen pro Tag) und nach Standardzulassung in deutschen Krankenhausapotheken dar.

## II Zweckbestimmung und Geltungsbereich

Die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke soll gewährleisten, dass Arzneimittel in deutschen Krankenhausapotheken nach den anerkannten Regeln der „Guten Herstellpraxis“ (Good preparation practice) hergestellt und geprüft werden.

Wenn andere Verfahren und Methoden zu gleichwertigen Ergebnissen führen, können auch diese eingesetzt werden. Der Aufbau der Leitlinie orientiert sich an der PIC/S PE 010-4 Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Ana-

log zu dieser internationalen Leitlinie ist Kapitel IV „Verfahren“ in neun Abschnitte gegliedert. Dem Annex 1 der PIC/S PE 010-4 entspricht die ADKA-Leitlinie „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“ von 2013.

Die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln ist gemäß der Apothekenbetriebsordnung von pharmazeutischem Personal durchzuführen. Für die ordnungsgemäße Plausibilitätsprüfung, Herstellung, Prüfung, Freigabe und Abgabe tragen der zuständige Apotheker sowie der Apothekenleiter die Verantwortung.

## III Regulatorische Anforderungen

Bei der Herstellung kleiner Mengen von Arzneimitteln kann zwischen der Herstellung nach standardisierten und nicht-standardisierten Vorschriften unterschieden werden. Standardisierte Zubereitungen sind solche, die in der Apotheke nach anerkannten Rezepturvorschriften (z. B. NRF, DAC, Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken) auf Vorrat oder als Einzelanfertigung hergestellt werden. Bei der Herstellung nach einer standardisierten Herstellungsanweisung dürfen nur die Dosierung und die Chargengröße in festgelegten Grenzen variieren.

Nicht-standardisierte Zubereitungen sind solche, für die keine geprüften Herstellungsvorschriften und/oder Herstellungsmethoden in anerkannten Regelwerken verfügbar sind. Die Plausibilitätsprüfung, die Risikoanalyse sowie die Sicherstellung der geeigneten Herstellung und Prüfung solcher Produkte können sich schwierig gestalten. Das Abwägen von Risiken und die Rücksprache mit dem Arzt sollten dokumentiert werden. Solche Arzneimittel sollten möglichst nur als Rezepturarzneimittel hergestellt werden. Vor der Herstellung muss eine schriftliche Herstellungsanweisung entsprechend § 7 ApoBetrO erstellt werden.

Eine Qualitätskontrolle von nicht-standardisierten (Einzel-) Zubereitungen ist aufwendig, kann jedoch durch das Sammeln der Ergebnisse von Inprozesskontrollen und nicht-zer-

störenden Endkontrollen sowie durch Untersuchungen an zusätzlich angefertigten Zubereitungen erfolgen. Folgende allgemeine Regeln sollten bei der Herstellung von Rezepturarmitteln und Defekturarmitteln beachtet werden:

- Die Herstellung von Einzelanfertigungen gemäß standardisierter Herstellungs- und Prüfanweisungen sollte immer den Vorrang haben vor der Herstellung von Einzelanfertigungen nach nicht-standardisierten Herstellungs- und Prüfanweisungen.
- Die defekurmäßige Herstellung ist der Einzelanfertigung vorzuziehen.
- Herstellungsräume, Ausrüstung und Prozesse, die für Einzelanfertigungen benutzt werden, sollten dieselben oder äquivalent zu denjenigen sein, die für die auf Vorrat produzierten Arzneimittel benutzt werden.
- Bei Bedarf sollten Verpackungseinheiten im Überschuss für Untersuchungen und/oder Stabilitätsprüfungen zubereitet werden.
- Wegen der begrenzten Möglichkeiten einer Endkontrolle ist bei Einzelanfertigungen den Inprozesskontrollen eine besondere Beachtung zu schenken. Kritische Teilprozesse des Herstellungsgangs sollten von einer zweiten Person kontrolliert werden. Im Vergleich zur Produktion auf Vorrat ist bei der Einzelanfertigung eine intensive Überwachung der Herstellung anzuraten.
- Die Freigabe von Rezepturarmitteln und Defekturarmitteln sollte von einer zweiten Person ausgeführt werden.

## IV Verfahren

### 1. Qualitätsmanagement

#### Grundsätze

Ein Qualitätssicherungssystem ist die Summe aller in der Apotheke ergriffenen Maßnahmen, die sicherstellen, dass Arzneimittel so hergestellt werden, dass sie für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind und Patienten keiner Gefahr durch Bedenklichkeit oder ungenügende Qualität oder Wirksamkeit ausgesetzt werden.

Das Qualitätssicherungssystem umfasst ein Qualitätsmanagementsystem (z. B. DIN ISO 9001, PICS/PE 010-04) sowie eine danach arbeitende Qualitätskontrolle. Die entsprechenden Vorschriften des Arzneimittel- und Apothekenrechts, die Leitlinien beispielweise der ADKA und Bundesapothekerkammer sowie der Stand der Wissenschaft und Technik sind zu beachten.

Die Leitung der Apotheke hat die Verantwortung für die Festlegung und die Umsetzung eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems (z. B. DIN ISO 9001).

Es soll damit sichergestellt werden, dass

- Arzneimittel unter Berücksichtigung der ApoBetrO, des aktuellen Wissensstandes und der Leitlinien der Fachgesellschaften hergestellt werden

- Verantwortlichkeiten eindeutig festgelegt sind
- Produktions- und Prüfverfahren klar beschrieben sind und die Regeln der Arzneibücher und der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke eingehalten werden
- Der Einsatz korrekter Ausgangsstoffe und Packmittel gewährleistet ist
- Die nötigen Prüfungen und Validierungen durchgeführt werden
- Das Fertigprodukt nach Herstellungs- und Prüfanweisung angefertigt und geprüft wird
- Eine Freigabe der Arzneimittel unter Verantwortung eines Apothekers erfolgt (s. auch Kapitel 6)
- Arzneimittel so gelagert und gehandhabt werden, dass die Qualität während des deklarierten Haltbarkeitszeitraums erhalten bleibt
- Eine regelmäßige Selbstinspektion erfolgt

Die Teilnahme an externen Prüfungen wird empfohlen (z. B. ZL Ringversuche).

Der Apothekenleiter ist für die lückenlose Dokumentation verantwortlich.

#### Allgemeine Anforderungen

Alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen getätigt und überprüft und sind geeignet, gleichbleibend Arzneimittel herzustellen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen.

- 1.1 Kritische Herstellungsschritte sind klar definiert und nach Möglichkeit validiert.
- 1.2 Anweisungen sind in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten speziell für die vorhandenen Geräte und Verfahren. Sie müssen von einem Apotheker vor der Herstellung freigegeben werden.
- 1.3 Das Apothekenpersonal ist entsprechend eingewiesen und wird regelmäßig auf die besonderen Gegebenheiten der Herstellung hingewiesen.
- 1.4 Die Herstellungs- und Prüfanweisungen und -protokolle sind so zu erstellen, dass ersichtlich wird, ob alle Schritte tatsächlich durchgeführt worden sind. Alle wesentlichen Abweichungen sind aufzuzeichnen und zu kommentieren.
- 1.5 Herstellungsprotokolle sind in zugänglicher Form aufzubewahren.
- 1.6 Beanstandungen werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiederauftreten der Fehler zu verhindern.
- 1.7 Es besteht ein System, mit dem jede Produktcharge zurückgerufen werden kann.

## Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle ist der Bereich einer Krankenhausapotheke, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie mit der Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren befasst, wodurch gewährleistet wird, dass die jeweils notwendigen Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden und sowohl Ausgangs- und Verpackungsmaterialien als auch die fertiggestellten Produkte erst freigegeben werden, wenn ihre Qualität den Spezifikationen entspricht.

Die grundlegenden Forderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

- 1.8 Es stehen geeignete Einrichtungen, qualifiziertes Personal und Anweisungen für die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten und gegebenenfalls für die Überwachung der Umgebung, soweit die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke dies erfordert, zur Verfügung.
- 1.9 Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte und Bulkware sowie Fertigprodukten werden durch von der Qualitätskontrolle bestimmtes Personal und nach festgelegten Methoden gezogen.
- 1.10 Normierte Prüfmethode aus den Arzneibüchern bedürfen keiner weiteren Validierung, wenn sie für denselben Zweck eingesetzt werden, für den sie entwickelt und validiert wurden. Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Prüfverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und kommentiert.
- 1.11 Die im Fertigprodukt enthaltenen Wirkstoffe entsprechen qualitativ und quantitativ der deklarierten Zusammensetzung. Das Produkt weist die erforderliche Reinheit auf, befindet sich im richtigen Behälter und ist ordnungsgemäß gekennzeichnet.
- 1.12 Es werden Protokolle über die Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten angefertigt; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Produktionsdokumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren.
- 1.13 Die Freigabe erfolgt durch den verantwortlichen Apotheker.
- 1.14 Rückstellmuster von Produkten werden in ausreichender Menge (für zwei Vollanalysen) aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Ver-

packung aufbewahrt, es sei denn, es handelt sich um außergewöhnlich große Packungen.

## 2. Personal

### Allgemeine Anforderungen

- 2.1 Die Apotheke muss über Personal in ausreichender Zahl und mit praktischer Erfahrung in der Herstellung und Qualitätskontrolle verfügen. Die Zahl des erforderlichen Personals ergibt sich aus Größe, Art und Leistungsspektrum des zu versorgenden Klinikums. Die dem einzelnen Mitarbeiter zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten nicht so umfangreich sein, dass sich daraus irgendwelche Qualitätsrisiken ergeben.
- 2.2 Das Personal darf nur in Bereichen eingesetzt werden, die von der jeweiligen Ausbildung abgedeckt werden. Eine regelmäßige Schulung, insbesondere auf dem Gebiet des Qualitätsmanagements und den jeweiligen, besonderen Gegebenheiten vor Ort in der Herstellung und Qualitätskontrolle insbesondere der dort verwendeten Geräte, Materialien und Wirk- und Hilfsstoffe ist erforderlich. Nicht pharmazeutisches Personal darf das pharmazeutische Personal sowohl bei der Herstellung als auch bei der Prüfung von Arzneimitteln unterstützen.
- 2.3 Die Apotheke muss ein Organisationsschema haben. Die Verantwortungsbereiche des für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke zuständigen Personals müssen lückenlos sein.

### Personal in Schlüsselstellungen

- 2.4 Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle sollten vom Grundsatz her von zwei Apothekern wahrgenommen werden. Diese müssen nicht vollzeitbeschäftigt sein; sie sollten in dem sich aus der Art und dem Umfang der Herstellung und Qualitätskontrolle ergebenden Ausmaß verfügbar sein. Eine Übertragung von Aufgaben an pharmazeutisches Personal unter Verantwortung eines Apothekers ist möglich.
- 2.5 Einzelne Aufgaben der Qualitätskontrolle können extern an eine qualifizierte Person oder Institution vergeben werden. Aufgaben und Verantwortungsbereich sollten schriftlich festgelegt werden.
- 2.6 Der für die Herstellung verantwortliche Apotheker hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:
  - Sicherstellung, dass die Produkte vorschriftsmäßig produziert und gelagert werden, um die erforderliche Qualität zu erhalten
  - Genehmigung von Herstellungsanweisungen und Sicherstellung der Einhaltung der Vorgaben
  - Sicherstellung, dass die Produktionsprotokolle ordnungsgemäß unterschrieben werden, bevor sie an

die Abteilung für Qualitätskontrolle weitergegeben werden

- Kontrolle der Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung
- Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden
- Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung entsprechend den jeweiligen Erfordernissen durchgeführt wird
- Sicherstellung, dass die in der Herstellung notwendigen Validierungen durchgeführt werden

Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche Apotheker hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- Freigabe oder Ablehnung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten
- Auswertung der Chargenprotokolle hinsichtlich wiederkehrender Probleme und Erstellung von Trendanalysen (Batch record review)
- Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt werden
- Genehmigung von Spezifikationen, von Anweisungen zur Probenahme, von Prüfmethode und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle
- Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung der Analysenlabors, die im Lohnauftrag arbeiten
- Kontrolle der Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung
- Sicherstellung, dass die in der Qualitätskontrolle notwendigen Validierungen durchgeführt werden
- Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung entsprechend den jeweiligen Erfordernissen durchgeführt wird.

Weitere Aufgaben der Abteilung Qualitätskontrolle sind in Kapitel 6 zusammengestellt.

- 2.7 Die für Herstellung und Qualitätskontrolle verantwortlichen Apotheker teilen im Allgemeinen ausgewählte die Qualität betreffende Verantwortungsgebiete untereinander auf oder üben die Verantwortung gemeinsam aus.

Es können dies sein:

- Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente einschließlich Ergänzungen
- Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen
- Betriebshygiene
- Validierung von Verfahren

- Schulung
- Genehmigung und Überwachung von Lieferanten
- Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für Material und Produkte
- Aufbewahrung von Protokollen
- Überwachung der Einhaltung der Leitlinien
- Überprüfungen, Untersuchungen und Entnahme von Proben zur Überwachung von Faktoren, die die Produktqualität beeinflussen können

### Schulung

- 2.8 Neu eingestellte Personen müssen entsprechend den ihnen zugewiesenen Aufgaben geschult werden. Es sollte ein Einarbeitungsplan erstellt werden. Darüber hinaus sollte eine fortlaufende Unterweisung durchgeführt und deren Umsetzung in die Praxis periodisch bewertet werden. Aufzeichnungen über die Unterweisungen sollten fünf Jahre aufbewahrt werden.
- 2.9 Personal, das in Bereichen mit besonderen Kontaminationsrisiken arbeitet (z. B. in reinen Bereichen oder in Zonen, in denen mit hochaktiven, toxischen, infektiösen oder sensibilisierenden Stoffen umgegangen wird), sollte eine spezielle Unterweisung erhalten. Die Schulung sollte gemäß § 14 Abs. 2 GefStoffV erfolgen.
- 2.10 Besucher oder ungeschultes Personal sollten möglichst keine Produktions- und Qualitätskontrollbereiche betreten. Wenn dies jedoch unumgänglich ist, sollten sie vorher insbesondere über die Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung informiert werden. Sie sollten streng beaufsichtigt werden.
- 2.11 Im Rahmen der Unterweisung sollten das Konzept der Qualitätssicherung und alle Maßnahmen, die dessen Verständnis und Anwendung verbessern können, ausführlich diskutiert werden.

### Personalhygiene

- 2.12 Es sollen Hygienepläne erstellt werden, in Abstimmung mit den Hygienebeauftragten und unter Beachtung der Hygienevorschriften des Krankenhauses.
- 2.13 Das Personal sollte in die Hygienepläne eingeführt und regelmäßig geschult werden.
- 2.14 Es sollte in der Arzneimittelherstellung niemand beschäftigt werden, der an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen hat.
- 2.15 Es sollten betriebsärztliche Eingangs- und Folgeuntersuchungen erfolgen. Es sollte festgelegt sein, dass die Mitarbeiter bedeutende Änderungen des Gesundheitszustandes melden müssen.
- 2.16 Im Herstellungsbereich ist eine angemessene Hygiene- bzw. Schutzkleidung zu tragen.

- 2.17 Kopfhaube und Mundschutz sollten nach jeder Arbeitsperiode, die Bereichskleidung jeden Tag gewechselt werden.
- 2.18 Bei der Zytostatikaherstellung ist eine persönliche Schutzausrüstung zu tragen, die bei Kontamination sofort zu wechseln ist. Die Handschuhe sollten unabhängig von einer Verschmutzung oder Beschädigung spätestens alle 30 Minuten ausgetauscht werden.
- 2.19 Essen, Trinken, Kauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Arzneimitteln für den persönlichen Gebrauch sollten in den Produktions- und Lagerbereichen verboten sein. Allgemein sollte jedes unhygienische Verhalten innerhalb der Herstellungsbereiche oder in jedem anderen Bereich, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte, verboten sein.
- 2.20 Der direkte Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt sollte ebenso vermieden werden wie der direkte Kontakt mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit den Produkten in Berührung kommt.
- 2.21 Das Personal sollte die Händehygiene gemäß Hygieneplan durchführen.
- 2.22 Alle spezifischen Erfordernisse bei der Herstellung besonderer Produktgruppen, beispielsweise aseptisch hergestellter Zubereitungen, werden in ergänzenden Leitlinien abgehandelt.

### 3. Räumlichkeiten und Ausrüstung

#### Grundsätze

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt, nachgerüstet und instand gehalten sein, dass sie sich für die vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen so gestaltet sein, dass Wände und Oberflächen sowie der Fußboden leicht zu reinigen sind. Reinigung und Wartung müssen möglich sein, ohne dass Kreuzkontaminationen, Staub- oder Schmutzansammlungen und sonstige die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekte entstehen können. In Krankenhausapotheken müssen mindestens zwei Laboratorien vorhanden sein.

#### Allgemeine Anforderungen

- 3.1 Die Räumlichkeiten sollten so gelegen sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte unter Einhaltung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimal ist.
- 3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instand gehalten werden; Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.
- 3.3 Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie

weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen. Produktbeeinflussende Faktoren (Temperatur, Luftfeuchte, Raumdruck, Keimzahlen, Partikel usw.) sollten während der Herstellung, Prüfung und Lagerung definiert, überwacht und dokumentiert werden.

- 3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.
- 3.5 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um Unbefugten den Zutritt zu verwehren. Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.
- 3.6 Der Arbeitsplatz kann auch für die Herstellung von Medizinprodukten oder apothekenüblichen Waren genutzt werden.
- 3.7 In einem der Räume muss ein Abzug mit Absaugvorrichtung vorhanden sein.

#### Produktionsbereiche

- 3.8 Rezepturen (Einzelherstellungen) einschließlich hochwirksamer Arzneimittel wie Antibiotika können in demselben Raum hergestellt werden, wenn durch den Herstellungsprozess und geeignete Reinigungsmaßnahmen gewährleistet ist, dass keine Kreuzkontaminationen oder Gefährdungen für das Personal auftreten können. Gegebenenfalls kann eine Kampagnenherstellung erfolgen.
- 3.9 Die Räumlichkeiten sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den Reinheitsklassen.
- 3.10 Ausreichend große Arbeits- und Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung oder Aufbewahrung von Materialien ermöglichen, um das Risiko von Verwechslungen verschiedener Arzneimittel oder ihrer Bestandteile zu minimieren, Kreuzkontamination zu vermeiden und um die Gefahr, irgendeinen Produktions- oder Kontrollschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, zu verringern.
- 3.11 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen sein. Sie sollten keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen.

- 3.12 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so ausgelegt und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen.
- 3.13 Bodenabflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappen versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie erforderlich sind, sollten sie nicht zu tief sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.
- 3.14 Produktionsbereiche sollten gut belüftet sein. Fenster sind während der Herstellung zu schließen. Ein Belüftungssystem sollte hinsichtlich Temperatur und, falls nötig, Luftfeuchtigkeit und Filtration den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sein.
- 3.15 Ausgangsstoffe können auch in Herstellungsbereichen eingewogen werden, wenn die Vermeidung einer großen Staubentwicklung sowie die Reinigung und die Vermeidung von Kreuzkontaminationen gewährleistet ist.
- 3.16 Die Räumlichkeiten, in denen Arzneimittel verpackt werden, sollten so ausgelegt und ausgestaltet sein, dass Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden.
- 3.17 Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.
- 3.18 Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereiches durchgeführt werden, wenn sie kein Risiko für die Produktion darstellen.

#### 4. Dokumentation

##### Grundsätze

Eine sorgfältige Dokumentation auf Papier oder in elektronischer Form ist ein wesentlicher Teil der Qualitätssicherung. Klar und deutlich geschriebene sowie leicht verständliche Dokumente verhindern Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlauben die Rückverfolgung eines hergestellten Produkts.

##### Allgemeine Anforderungen

Relevante Daten für die Qualität, einschließlich einer Risikobewertung, sollten dokumentiert werden.

- 4.1 Spezifikationen beschreiben im Einzelnen die Anforderungen, denen jedes Produkt oder Material, das bei der Herstellung eingesetzt oder erzielt wird, entsprechen muss (Ausgangsstoffe, Packmittel, Endprodukte). Sie sollten auch für Zwischen- oder Bulkprodukte verfügbar sein. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.
- 4.2 Produktspezifische Anweisungen beinhalten alle eingesetzten Ausgangsmaterialien und legen alle Verarbeitungs- und Verpackungsvorgänge (Herstellungs-

anweisung) sowie Qualitätskontrollen (Inprozesskontrollen, Endkontrollen) und Freigabeverfahren (Prüfanweisung) fest.

- 4.3 Verfahrensbeschreibungen enthalten die Durchführung gewisser Arbeitsgänge unter Berücksichtigung von Arbeitssicherheit, Gefährdungsbeurteilung wie beispielsweise Arbeitsplatzvorbereitung (Reinigung, Desinfektion, technisch-organisatorische Maßnahmen), Kleiderwechsel, Umgebungskontrollen, Probenahmen, Prüfung und Einsatz von Geräten.
- 4.4 Protokolle (Herstellungs-, Verpackungs- und Qualitätskontroll-Dokumente) dokumentieren den Werdegang jedes Produkts sowie alle anderen Sachverhalte, die für die Qualität des Fertigprodukts von Belang sind. Die Dokumentation von eingesetzten Ausgangsstoffen, Verarbeitung und Verpackung sind in der Regel im Herstellungsprotokoll gem. § 8 ApBetrO enthalten. Spezifikationen für Ausgangsstoffe, Primärpackmittel und Endprodukte sind in der Regel im Prüfprotokoll nach ApBetrO enthalten.
- 4.5 Ergänzende Unterlagen können den Verlauf und die Qualität dokumentieren. Beispiele dafür sind Festlegungen zur Probenahme, Rückstellmuster, Kalibrierung, Reinigung und Desinfektion oder Personaltraining.
- 4.6 Die Unterlagen sind sorgfältig zu konzipieren, zu erstellen, zu überprüfen und abzulegen.
- 4.7 Die Unterlagen sind von kompetenten und befugten Personen zu genehmigen, zu unterzeichnen und zu datieren.
- 4.8 Der Inhalt der Unterlagen muss eindeutig sein; Titel, Dokumentenart und Zweckbestimmung sollten klar bezeichnet sein. Die Unterlagen sind übersichtlich und leicht verständlich zu gestalten. Mehrfertigungen sollten gut lesbar sein. Die Erstellung von Mehrfertigungen der Originalunterlagen als Arbeitsunterlagen darf nicht zu Fehlern führen.
- 4.9 Die Unterlagen sind regelmäßig zu überprüfen und/oder zu revidieren. Wenn ein Dokument überarbeitet wurde, muss die versehentliche Verwendung der überholten Fassung durch geeignete Maßnahmen verhindert werden.
- 4.10 Unterlagen sollten nicht handgeschrieben sein. Wenn Daten eingetragen werden müssen, kann dies handschriftlich erfolgen. Die Eintragungen sind eindeutig, gut lesbar und nicht änderbar vorzunehmen. Für solche Eintragungen sollte genügend Platz zur Verfügung stehen.
- 4.11 Jede Korrektur einer Eintragung in einem Dokument ist abzuzeichnen und zu datieren. Trotz Korrektur muss die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Der Grund für die Korrektur sollte evident sein und ggf. protokolliert werden.

4.12 Protokolle sind zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs von der herstellenden Person so anzufertigen oder zu vervollständigen, dass sich aus dem Inhalt des Protokolls alle wichtigen, die Herstellung betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen. Die Protokolle sind vollständig und mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums des Fertigprodukts, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. Daten können über EDV-Systeme, fotografisch oder auf andere zuverlässige Weise aufgezeichnet werden. Bei einer Dokumentation mittels EDV sollten nur befugte Personen Daten eingeben oder ändern können. Änderungen und Löschungen sollten protokolliert werden. Der Zugang zum System sollte durch ein Kennwort oder auf andere Weise geschützt sein. Es ist sicherzustellen, dass die Daten während der Aufbewahrungspflicht verfügbar sind und kurzfristig lesbar gemacht werden können. Bei der Dokumentation ausschließlich auf Datenträgern ist ein Namenszeichen durch eine elektronische Signatur nach dem Signaturgesetz und eine eigenhändige Unterschrift durch eine qualifizierte elektronische Signatur nach dem Signaturgesetz zu ersetzen.

#### Erforderliche Unterlagen – Spezifikationen

4.13 Für Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Bulkware und Verpackungsmaterialien ist ein Verweis auf standardisierte Spezifikationen (AB, DAC) beziehungsweise die Bezugnahme auf Spezifikationen des Herstellers/ Lieferanten möglich. Für Fertigprodukte sollten entsprechende Monographien (NRF, AB) beziehungsweise vom verantwortlichen Apotheker genehmigte und datierte Spezifikationen vorliegen.

#### Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

4.14 Die Spezifikationen für Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollten beinhalten:

- Eine Beschreibung des Materials mit
  - Der Bezeichnung und Charge
  - Falls vorhanden, der Bezugnahme auf eine Arzneibuchmonographie
  - Der Angabe der zugelassenen Lieferanten
  - Gegebenenfalls einem Muster des bedruckten Verpackungsmaterials
- Vorschriften für die Probenahme und Prüfung oder ein Verweis auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen
- Qualitative und quantitative Anforderungen laut Monographie oder Lieferantenspezifikation
- Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen
- Angaben zur Verwendbarkeit (Verfalldatum, Nachtestdatum)

#### Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

4.15 Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware müssen zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder Daten von Zwischenprodukten für die Bewertung des Fertigprodukts herangezogen werden. Die Spezifikationen haben denen für Ausgangsstoffe, Primärpackmittel beziehungsweise Fertigprodukte zu entsprechen.

#### Spezifikationen für Fertigprodukte

4.16 Die Spezifikationen für Fertigprodukte sollten beinhalten:

- Den Produktnamen
- Die Zusammensetzung
- Darreichungsform und Stärke
- Vorschriften für die Probenahme und Prüfung oder einen Verweis auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen
- Die qualitativen und quantitativen Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- Die Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen
- Die Haltbarkeit

#### Herstellungsanweisung für Defekturarzneimittel (ApBetrO § 8)

Für alle herzustellenden Defekturarzneimittel muss vor Herstellungsbeginn eine schriftliche, vom Apotheker unterschriebene Herstellungsanweisung vorliegen.

4.17 Die Herstellungsanweisung soll enthalten:

- Produktname
- Die Beschreibung der Darreichungsform, der Stärke des Arzneimittels
- Chargengröße
- Angaben zu Ausgangsstoffen mit den jeweiligen Mengen, bezeichnet mit den festgesetzten Namen und gegebenenfalls zugehörigen Monographiebezeichnungen oder Kennzahlen
- Angaben zu den Primärpackmitteln und Ausrüstungsgegenständen
- Festlegungen zu technischen und organisatorischen Maßnahmen, um Verwechslung und Kreuzkontamination zu vermeiden (inklusive Arbeitsplatzvorbereitung)
- Festlegung der Arbeitsschritte (z. B. Reihenfolge der Materialzugabe, Mischzeiten, Temperaturen)
- Festlegung von Inprozesskontrollen mit Soll- oder Grenzwerten
- Festlegungen zur Angabe von Herstellungsdatum, Verfalldatum, gegebenenfalls Nachtestdatum
- Festlegungen zur Angabe von Lagerbedingungen gegebenenfalls auch der Bulkware
- Festlegungen zur Angabe besonderer Vorsichtsmaßnahmen

- Festlegungen zur Kennzeichnung; an welcher Stelle (Deckel, Boden, Sichtfläche) die Kennzeichnung aufzubringen ist, welche Mindestschriftgrößen verwendet werden sollen und wie Primär- und Sekundärpackmittel zu kennzeichnen sind
- Angaben zur theoretischen Gesamtausbeute beziehungsweise soweit zutreffend, die Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen
- Festlegungen zur Freigabe und Inverkehrbringen von Defekturarzneimitteln. Werden hergestellte Defekturarzneimittel vorrätig gehalten zum Verkauf oder sonstiger Abgabe (Inverkehrbringen gemäß § 4 Abs. 17 AMG), sind Details zur Freigabe in der Herstellungsanweisung aufzunehmen. Werden Defekturarzneimittel weiterverarbeitet, liegt kein Inverkehrbringen vor. In diesem Fall ist in der Herstellenanweisung deutlich zu machen, dass die hergestellten Arzneimittel nicht in Verkehr gebracht werden dürfen.

### Verpackungsanweisung

4.18 Für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp sollten detaillierte Anweisungen zur Verpackung vorliegen. In der Verpackungsanweisung sollen folgende Angaben oder Verweise vorhanden sein:

- Name des Produkts
- Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- Die Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produkts im Endbehältnis
- Erforderliche Verpackungsmaterialien nach Art, Spezifikation, Größe und Anzahl
- Gegebenenfalls ein Muster oder eine Kopie des betreffenden bedruckten Verpackungsmaterials (Etiketten) sowie Muster, die erkennen lassen, wo Chargenbezeichnung und Haltbarkeit des Produkts angegeben werden sollen
- Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, einschließlich organisatorischer Maßnahmen, die die Verwendung und Verwechslung mit Verpackung und Etiketten anderer Produkte ausschließen, Lagerungsbedingungen und evtl. Inprozesskontrollen.

### Herstellungsprotokoll für Defekturarzneimittel (ApBetrO § 8)

4.19 Für jede hergestellte Charge muss ein Herstellungsprotokoll entsprechend der gültigen Herstellungsanweisung erstellt werden. Das Protokoll muss eindeutig der hergestellten Charge zugeordnet werden können. Vor Herstellungsbeginn ist zu prüfen, ob Arbeitsbereiche und Ausrüstungsgegenstände sauber und frei von Rückständen aus vorherigen Herstellungsvorgängen sind. Gemäß Herstellenanweisung ist

das Vorgehen während der Herstellung von der herstellenden Person zu dokumentieren.

Das Herstellungsprotokoll soll enthalten:

- Name des Produkts
- Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- Herstellungsdatum und Chargenbezeichnung
- Verfalldatum, gegebenenfalls Nachtestdatum
- Eingesetzte Ausgangsstoffe sowie deren Einwaagen oder Abmessungen und deren Chargenbezeichnungen oder Prüfnummern
- Ergebnisse von Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt haben
- Die Menge der erzielten Gesamtausbeute beziehungsweise Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen
- Jeden relevanten Verarbeitungsvorgang sowie relevante Ausrüstungsgegenstände
- Namenszeichen der die jeweilige Verarbeitungsstufe durchführenden Person
- Gegebenenfalls Namenszeichen der Person, die die Arbeitsgänge der herstellenden Person kontrolliert hat (z. B. das Wiegen)
- Unterschrift der Person, die das Arzneimittel hergestellt hat
- Angaben zu speziellen Problemen/Vorkommnissen, gegebenenfalls Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Herstellungsanweisung mit Unterschrift der Person, die die Abweichung gebilligt hat.

Das Protokoll ist nach Fertigstellung vom für die Herstellung verantwortlichen Apotheker zu prüfen, zu datieren und zu unterzeichnen.

### Verpackungsprotokoll

4.20 Das Verpackungsprotokoll ist in der Regel in dem Herstellungsprotokoll integriert.

Im Protokoll sind die Chargenbezeichnung und die Menge der zu verpackenden Bulkware sowie die Chargenbezeichnung des Fertigprodukts und die zu erwartende Gesamtausbeute oder Anzahl abgeteilter Darreichungsformen anzugeben.

Vor Beginn eines Verpackungsvorganges ist zu prüfen, ob Arbeitsbereiche und Ausrüstungsgegenstände sauber und frei von Rückständen aus vorherigen Arbeitsgängen sind.

Folgende Informationen sind jeweils zum Zeitpunkt der entsprechenden Arbeitsgänge aufzuzeichnen:

- Name des Produkts
- Datum der Verpackungsvorgänge
- Namenszeichen der den Verpackungsvorgang durchführenden Person

- Überprüfungen auf Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen
- Wenn möglich, Proben des verwendeten, bedruckten Verpackungsmaterials, einschließlich Mustertiketten mit der Chargenbezeichnung, dem Aufdruck des Verfalldatums gegebenenfalls Nachtestdatum und anderen zusätzlichen Aufdrucken und Zusatztiketten
- Angaben zu speziellen Vorkommnissen, einschließlich Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Verpackungsanweisung mit der Unterschrift der zuständigen Person, die die Abweichung gebilligt hat
- Die Mengen oder andere Angaben zur Identifizierung der Verpackungsmaterialien sowie die Menge des erzielten Produkts, um eine Bilanzierung zu ermöglichen

Das Protokoll ist nach Fertigstellung zur Bestätigung vom verantwortlichen Apotheker zu datieren und zu unterzeichnen.

## Verfahrensbeschreibungen und weitere Dokumentation

### Wareneingang

- 4.21 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Annahme von Lieferungen von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien vorhanden sein.
- 4.22 Das Wareneingangsprotokoll ist in der Regel in das Prüfprotokoll integriert. Es sollte beinhalten:
- Den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen
  - Den firmeninternen gebräuchlichen Namen und/oder Code des Materials (wenn dieser sich vom Namen des Materials auf dem Lieferschein unterscheidet)
  - Das Datum des Wareneingangs
  - Den Namen des Lieferanten und wenn möglich des Herstellers
  - Die Chargenbezeichnung oder Referenznummer des Herstellers oder Lieferanten
  - Die Gesamtmenge und die Anzahl der erhaltenen Behältnisse
  - Die der Charge nach dem Eingang zugewiesene Prüfnummer
  - Gegebenenfalls besondere Bemerkungen (z. B. zum Zustand der Behältnisse).
- 4.23 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die interne Kennzeichnung, die Quarantäne und die Lagerung der Ausgangsstoffe, des Verpackungsmaterials und gegebenenfalls anderer Materialien vorliegen.

### Probenahme

- 4.24 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme und über die Methoden der Probenahme vorliegen. Die Probemengen und Prüf-

methoden ergeben sich aus den Monographien und Spezifikationen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderung zu vermeiden (siehe Kapitel 6.7).

### Prüfung

- 4.25 Es müssen schriftliche Prüfanweisungen für Materialien und Produkte vorliegen, in denen die Prüfmethode und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sind zu protokollieren (siehe Kapitel 6.9).

### Sonstiges

- 4.26 Es sollten Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten (einschließlich dringlichen Vorab-Freigaben) zur Verfügung stehen.
- 4.27 Die Abgabe der Produkte sollte durch das Warenwirtschaftsprogramm nachvollziehbar sein.
- 4.28 Eine Zusammenarbeit mit den Abteilungen Medizintechnik und Hygiene, zum Beispiel im Hinblick auf Montage, Wartung und Reinigung sowie Kleiderwechsel, Umgebungskontrollen und Schädlingsbekämpfung ist möglich und anzustreben. Die endgültige Entscheidung und Verantwortung obliegt dem Apotheker.
- 4.29 Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.
- 4.30 Für sehr wichtige oder kritische Ausrüstungsteile soll ein Logbuch geführt werden, in dem alle Validierungen, Kalibrierungen, Wartungs-, Reinigungs- und Reparaturarbeiten vermerkt werden, mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben.
- 4.31 Herstellungsprotokolle belegen die Benutzung der wichtigsten oder kritischen Ausrüstungsgegenstände und die Nutzung der verschiedenen Produktionsbereiche.

## 5. Produktion

### Grundsätze

Die Produktionsvorgänge sollten die erforderliche Qualität garantieren und von sachkundigem Personal durchgeführt und überwacht werden.

### Allgemeine Anforderungen

- 5.1 Das zur Herstellung eingesetzte Personal muss für diese Aufgabe entsprechend qualifiziert sein und zu Anfang und fortlaufend von sachkundigem Personal unterwiesen werden.
- 5.2 Ausgangsstoffe sollten vor der Verwendung geprüft sein.

- 5.3 Die Herstellung sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen, in denen alle relevanten Prozesse detailliert festgelegt sind, durchgeführt werden.
- 5.4 Um Verwechslungen zu vermeiden, sollten alle notwendigen technischen und organisatorischen Maßnahmen getroffen werden.
- 5.5 Die durchgeführten Prozessschritte sollten dokumentiert/protokolliert werden.
- 5.6 Die Ausrüstung und das Material, das für den Arbeitsablauf eingesetzt wird, sollten für den beabsichtigten Zweck geeignet sein.
- 5.7 Die Produkte und das Material sollten bei allen Produktionsschritten gegen mikrobielle und sonstige Kontamination geschützt werden.
- 5.8 Alle Produkte sollten zu jedem Zeitpunkt während der Herstellung identifiziert werden können. Etiketten oder Kennzeichnungen an Behältern und Ausrüstung sollten klar und eindeutig sein.
- 5.9 Zu jedem Zeitpunkt der Herstellung sollte der operationelle Status der Räumlichkeiten und der Ausrüstung klar sein (z. B. gereinigt, in Betrieb).

#### Risikomanagement

- 5.10 Das Risiko bei der Herstellung von Arzneimitteln beinhaltet das Risiko beim Herstellungsprozess sowie beim therapeutischen Einsatz am Patienten. Die Auswahl und die Prüfung der Ausgangsstoffe, die Arbeitsplatzvorbereitung, die Einwaage, die Herstellung (inklusive Herstellungsanweisung und -protokoll) und die Inprozesskontrollen bestimmen maßgeblich die Arzneimittelqualität der Zubereitung.
- 5.11 Das Risikopotenzial für einen Gesundheitsschaden im Falle von Qualitätsmängeln variiert bei den verschiedenen Produkttypen. Das Risikopotenzial wird hauptsächlich beeinflusst durch:
- Die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Fehlers  
Beispiele für Risikoerhöhung:
    - Niedrige Konzentration eines nichtgelösten Wirkstoffs (Risiko: fehlerhafte Dosierung entsprechend der Inhomogenität)
    - Hohe Anfälligkeit für mikrobielles Wachstum (Risiko: mikrobielle Kontamination)
    - Längere Perioden der Lagerung oder des Gebrauchs (Risiko: chemischer Abbau oder mikrobielles Wachstum)
    - Art der Anlage, in der ein Produkt hergestellt wird (Risiko der Kontamination bei unkontrollierter Arbeitsumgebung)
    - Schlechte Arbeitstechnik (Risiko der Verwechslung oder Kontamination)
  - Die Wahrscheinlichkeit der Detektion eines möglichen Fehlers.  
Beispiele für Risikoerhöhung:

- Mangelhafte Kontrollmechanismen z.B. Monitoring, Inprozess- und Endkontrollen (Risiko: Nichterkennung von Fehlern oder Mängeln)
  - die Konsequenzen eines möglichen Fehlers (Gesundheitsrisiko).  
Beispiele für Risikoerhöhung:
    - Umfang der Herstellung (Risiko für eine größere Anzahl von Patienten entsprechend des umfangreichen Gebrauchs)
    - Art des hergestellten Produkts und Verabreichungsart z.B. sterile Zubereitungen für die intravenöse Applikation (Risiko der systemischen Auswirkungen einer mikrobiologischen Kontamination)
- 5.12 Für die Einschätzung des Gesamtrisikos sollte durch eine geeignete, kompetente Person eine dokumentierte Risikobeurteilung vorgenommen werden.
- 5.13 Folgende Kriterien sollten bei der Risikobeurteilung insbesondere berücksichtigt werden:
- Arzneimittelsicherheit hinsichtlich Dosierung, des toxikologischen Potenzials und der Wirkstärke (z. B. Fehlen einer Ph. Eur. oder vergleichbaren Monographie, Kanzerogenität, Mutagenität, Allergierisiko, therapeutische Breite, chemische Stabilität, pharmazeutische und mikrobiologische Stabilität)
  - Applikationsart und Darreichungsform  
Reihenfolge mit absteigendem Risiko: Aseptische Abfüllung, Sterilisation im Endbehältnis, Lösen und Mischen, Verdünnung und unsterile Abfüllung
  - Chargengröße und Häufigkeit der Herstellung  
Das Risiko für das Patientenkollektiv steigt mit der Anzahl der in Verkehr gebrachten Einheiten.
- 5.14 Die Risikobeurteilung stellt auch die Grundlage für die Auswahl des geforderten Prüfverfahrens (Probenahme, Prüfmethode und der Art der Prüfungen) dar.

#### Ausgangsstoffe

- 5.15 Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen grundsätzlich nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist (§ 11 ApBetrO).
- 5.16 Ausgangsstoffe sollten nur von Lieferanten bezogen werden, die entsprechend monographierte oder spezifizierte Ware mit Zertifikat bereitstellen können. Wenn möglich, sollte direkt beim Produzenten eingekauft werden.
- 5.17 Bei Ausgangsstoffen mit hohen mikrobiologischen Grenzwerten, beispielsweise Talkum, sind die Keimzahlen im Prüfzertifikat zu bewerten und gegebenenfalls ist vor der Verarbeitung ein Verfahren zur Verminderung der Keimzahl anzuwenden.
- 5.18 Bei der Herstellungsanweisung ist darauf zu achten, dass die Ausgangsstoffe auch hinsichtlich ihrer galenischen Beschaffenheit geeignet sind, z. B. Teilchengröße oder Emulgiervermögen. Schwankt der Gehalt

eines Wirkstoffs z.B. chargenbedingt oder aufgrund enthaltener Feuchtigkeit, ist ein Einwaagekorrekturfaktor festzulegen.

- 5.19 Eingehende Materialien und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe für Verwendung oder Abgabe durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.
- 5.20 Alle eingehenden Materialien sollten kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass Verpackung und Verschluss der Behältnisse unversehrt sind und die Lieferung der Bestellung entspricht. Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt werden.
- 5.21 Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität beeinträchtigen könnten, sollten untersucht und protokolliert werden.
- 5.22 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein. Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:
- Den Namen des Produkts und die Charge des Lieferanten
  - Eine beim Wareneingang vergebene Kontrollnummer oder ähnliches
  - Gegebenenfalls den Status des Inhalts (z.B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen)
  - Ein Verfalldatum oder ein Datum, an dem eine Nachprüfung erforderlich ist.
- 5.23 Ausgangsstoffe sollten in Originalbehältern gelagert werden. Wenn sie in andere Behälter umgefüllt werden, sollten diese sauber und mit allen relevanten Informationen beschriftet sein. Ein Vermischen verschiedener Chargen ist verboten.
- 5.24 Das Erstentnahmedatum sollte auf den Behältnissen vermerkt werden.
- 5.25 Mit geeigneten Verfahren und Maßnahmen sollte die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses mit Ausgangsstoffen (auch bei gleicher Charge) sichergestellt werden. Behältnisse, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig gekennzeichnet werden.
- 5.26 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.
- 5.27 Alle Materialien und Produkte sollten unter geeigneten, vom verantwortlichen Apotheker festgelegten Bedingungen sowie übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestandes zu ermöglichen.
- 5.28 Kontrollen der Ausbeuten und eine Bilanzierung der Mengen sollten nötigenfalls durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Diskrepanzen auftreten.

- 5.29 Abgelaufene oder nicht mehr benötigte Ausgangsstoffe sollten vernichtet und der Verwurf dokumentiert werden.

### Herstellungsprozess

- 5.30 Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur Befugten gestattet sein.
- 5.31 Vor jedem Verarbeitungsvorgang sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind (line-clearance).
- 5.32 Reinigungsschritte und organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollen entsprechend der Festlegungen erfolgen.
- 5.33 Auf jeder Verarbeitungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden. Zwischenprodukte und Bulkware sollten unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt werden.
- 5.34 Bei Arbeiten mit trockenen Materialien und Produkten sollten spezielle Vorkehrungen getroffen werden, um die Staubbildung und -ausbreitung zu verhindern. Dies gilt besonders für den Umgang mit hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.
- 5.35 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtige Ausrüstungsteile und ggf. Räume mit Etiketten gekennzeichnet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seine Chargenbezeichnung und ggf. auf seine Stärke versehen werden. Gegebenenfalls sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.
- 5.36 Bei der Festlegung der Herstellungstechnik muss sichergestellt sein, dass die pharmazeutische Qualität der Zubereitung gewährleistet ist. Es ist zu prüfen, ob und unter welchen Voraussetzungen und Herstellungsparametern die erforderliche Qualität des Arzneimittels erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere für Verfahren zur Herstellung disperser Systeme (Suspensionen), zur Herstellung von Kapseln, zur Keimzahlverminderung und beim Einsatz von Geräten bei der Herstellung von Dermatika, wie zum Beispiel elektrischen Rührsystemen und Rolliergeräten. Die Anwendbarkeit der Herstellungstechnik für die Herstellung eines Rezeptur Arzneimittels muss gewährleistet sein. Werden elektrische Rührsysteme bei der Herstellung von Dermatika verwendet, sind die spezifischen Hinweise der Gerätehersteller zu beachten und die Herstellungsbedingungen, wie beispielsweise Rührzeit, Rührgeschwindigkeit, Temperatur und Einarbeitung der Wirk- und Hilfsstoffe, exakt festzulegen. Zur Reproduzierbarkeit sollten die Her-

stellungsparameter in der Herstellungsanweisung beziehungsweise im Herstellungsprotokoll dokumentiert werden.

- 5.37 Alle festgelegten Inprozess- und Umgebungskontrollen sollen durchgeführt und protokolliert werden.
- 5.38 Jede signifikante Abweichung von der erwarteten Ausbeute soll protokolliert und untersucht werden.
- 5.39 Etiketten oder Hinweise an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein und der firmenintern festgelegten Aufmachung entsprechen. Es ist hilfreich, den Status (z.B. in Quarantäne, angenommen, zurückgewiesen, sauber usw.) außer in Worten auch mit verschiedenen Farben anzuzeigen.
- 5.40 Jede Abweichung von Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn Abweichungen vorkommen, sollten sie schriftlich vom verantwortlichen Apotheker gebilligt werden.
- Überschüssiges, nicht mehr für die Produktion benötigtes Material sollte normalerweise vernichtet werden. Die erneute Einlagerung sollte nur nach sorgfältiger Prüfung erfolgen.

#### Verhütung von Kreuzkontaminationen

- 5.41 Die Verunreinigung eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts durch ein anderes Material oder Produkt muss vermieden werden. Die Gefahr einer Kreuzkontamination resultiert aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Materialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung. Das Risiko ist je nach Typ des verunreinigenden Stoffs und des betroffenen Produkts unterschiedlich groß. Hochwirksame Stoffe wie zum Beispiel Hormone, Zytostatika, Antibiotika zählen zu den gefährlichsten Verunreinigungen. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kontamination am schwerwiegendsten.
- 5.42 Geeignete technische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination sind zum Beispiel
- Zweckbestimmte Räume und Werkbänke nach Gefährdungspotenzial der eingesetzten Substanzen
  - Separate raumluftechnische Anlagen (RLT-Anlagen)
  - Separate Ausrüstungen
  - Verwendung von Einmalartikeln
- Geeignete organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sind beispielsweise
- Vollständiges Entfernen aller vorher verwendeten Produkte und Materialien
  - Kampagnenherstellung (zeitlich getrennt)
  - Bereichsbezogene Schutzkleidung

- Reinigung und Desinfektion
- Spezielle Maßnahmen zur Abfallentsorgung, kontaminierter Bekleidung oder Ausrüstung
- Verhaltensüberwachung am Arbeitsplatz als Wirksamkeitskontrolle der Schutz- und Schulungsmaßnahmen
- Vier-Augen-Prinzip

- 5.43 Die Maßnahmen zur Verhütung der Kreuzkontamination und ihre Wirksamkeit sollten in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren überprüft werden. Mögliche Methoden zum Nachweis sind: Selbstinspektion, Monitoring, Wischproben.

#### Validierung

- 5.44 Validierungen sollten nach festgelegten Verfahren durchgeführt und die Ergebnisse und Schlussfolgerungen protokolliert werden.
- 5.45 Wenn eine neue Herstellungsvorschrift oder Verarbeitungsmethode eingeführt wird, sollte deren Eignung für den Routinebetrieb begründet werden. Es sollte gewährleistet sein, dass der definierte Prozess bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung zu einem Produkt führen wird, das gleichbleibend die erforderliche Qualität aufweist.
- 5.46 Wesentliche Änderungen des Herstellungsprozesses, einschließlich aller Ausrüstungs- oder Materialänderungen, die die Produktqualität und/oder die Reproduzierbarkeit des Prozesses beeinflussen können, sollten validiert werden.
- 5.47 Arbeitsgänge und Verfahren sollten in regelmäßigen Abständen einer kritischen Begutachtung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen.

#### Verpackungsmaterial

- 5.48 Zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität sind Primärpackmittel auszuwählen, deren pharmazeutische Qualität durch ein Prüfzertifikat des Herstellers nachgewiesen ist und die für den jeweiligen Anwendungszweck geeignet sein müssen. Alternativ muss die Packmittelqualität durch die Apotheke geprüft werden.
- 5.49 Primäre Verpackungsmaterialien müssen gewährleisten, dass das Arzneimittel vor physikalischen, mikrobiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt ist.
- 5.50 Arzneimittel dürfen durch Primärpackmittel (z.B. Art des Materials, Verschlussysteme) nicht negativ in ihrer Qualität beeinträchtigt werden.
- 5.51 Die Auswahl des Verpackungsmaterials ist anwendungsorientiert und unter Berücksichtigung eventueller Inkompatibilitäten zwischen Primärpackmittel und Arzneimittel zu treffen.
- 5.52 Primärpackmittel, in denen die Zubereitung autoklaviert oder tiefgefroren werden soll, müssen

für diese physikalische Beanspruchung ausgelegt sein. Bei flüchtigen Arzneizubereitungen muss die ausreichende Dichtigkeit des Primärpackmittels gewährleistet sein.

- 5.53 Die Behälter müssen vor Gebrauch sauber sein.
- 5.54 Wasserhaltige, halb feste oder photolabile dermale Zubereitungen sollten vorzugsweise in Tuben aus Aluminium, photostabile Zubereitungen in Tuben oder Spenderdosen abgefüllt werden. Für nicht konservierte, wasserhaltige, halb feste dermale Zubereitungen sind ausnahmslos Tuben aus Aluminium oder Spenderdosen zu verwenden.
- 5.55 Um Verwechslungen oder Fehletikettierung zu vermeiden, sollte das Etikettieren unmittelbar nach Befüllen und Verschließen erfolgen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten geeignete Verfahren angewandt werden, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschließen. Unterschiedliche Produkte sollten nicht in unmittelbarer Nähe verpackt werden.
- 5.56 Jede bei der Bilanzierung festgestellte signifikante oder ungewöhnliche Diskrepanz zwischen der hergestellten Menge und den Verpackungsmaterialien und der Anzahl der fertiggestellten Einheiten sollte vor der Freigabe untersucht und ausreichend begründet werden.
- 5.57 Nicht mehr verwendungsfähiges oder obsoletes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollte vernichtet und der Verwurf dokumentiert werden.

#### Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

- 5.58 Zurückgewiesene Materialien und Produkte sollten klar als solche gekennzeichnet und gesondert gelagert werden. Sie sollten entweder an den Lieferanten zurückgegeben oder gegebenenfalls umgearbeitet oder vernichtet werden. Die jeweils durchgeführte Maßnahme sollte protokolliert werden.
- 5.59 Die Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten sollte die Ausnahme sein. Die Umarbeitung ist nur zulässig, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird, wenn die Spezifikationen eingehalten werden und wenn die Umarbeitung in Übereinstimmung mit einem definierten und genehmigten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken durchgeführt wird. Die Umarbeitung sollte protokolliert werden.
- 5.60 Das vollständige oder teilweise Einbringen früherer Chargen von der erforderlichen Qualität in eine Charge desselben Produkts auf einer bestimmten Herstellungsstufe sollte vom verantwortlichen Apotheker genehmigt werden. Die Wiederverwertung sollte nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken, einschließlich einer möglichen Auswirkung

auf die Haltbarkeitsdauer, durchgeführt werden. Die Wiederverwertung sollte protokolliert werden.

- 5.61 Der verantwortliche Apotheker sollte beurteilen, ob ein Fertigprodukt, das umgearbeitet oder in das ein wiederverwertetes Produkt eingebracht wurde, zusätzlichen Prüfungen unterworfen werden muss.
- 5.62 Von den Stationen zurückgegebene, der Kontrolle der Apotheke zwischenzeitlich entzogene selbst hergestellte Produkte sollten vernichtet werden, es sei denn, sie weisen zweifelsfrei die erforderliche Qualität auf. Für eine Wiederverwertung kommen sie nur in Betracht, wenn sie unter der Verantwortung der Zuständigkeit des verantwortlichen Apothekers nach einem schriftlich festgelegten Verfahren kritisch beurteilt wurden. Bei dieser Beurteilung sollten die Art des Produkts, eventuell erforderliche besondere Lagerungsbedingungen, sein Zustand und seine Vorgeschichte sowie die Zeitspanne seit seiner Auslieferung berücksichtigt werden. Gibt es irgendwelche Zweifel an der Qualität des Produktes, kommt es für eine Wiederverwertung nicht in Frage. Jede durchgeführte Maßnahme sollte protokolliert werden.

## 6. Qualitätskontrolle

### Grundsätze

Die Qualitätskontrolle stellt sicher, dass alle Anforderungen bezogen auf die Qualität erfüllt werden. Sie gewährleistet, dass alle notwendigen Prüfungen durchgeführt und Produkte nur freigegeben werden, wenn sie den Qualitätsanforderungen entsprechen. Der Umfang der Qualitätskontrolle sollte Informationen zur Stabilität und physikalische Eigenschaften berücksichtigen und auf einer Risikoabschätzung basieren (s. Kapitel 5.10–14). Produktion und Qualitätskontrolle/Freigabe sollten unabhängig voneinander sein.

### Allgemeine Anforderungen

- 6.1 Die Prüfmittel-Ausstattung sollte für den beabsichtigten Zweck geeignet sein.
- 6.2 Alle Arbeitsschritte sollen in Einklang mit den definierten Verfahren durchgeführt und aufgezeichnet werden.
- 6.3 Prüfungsunterlagen sind mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang aufzubewahren.

### Probenahme

- 6.4 Die für die Analyse genommenen Proben sollten repräsentativ für das zu untersuchende Material sein.
- 6.5 Wenn Endprodukte einer analytischen Kontrolle unterzogen werden, sollte die Aufbewahrung einer geeigneten Anzahl von Referenzmustern für eine angemessene Zeit nach dem Verfalldatum erwogen werden.

## Untersuchung/Prüfung

### Prüfen von Ausgangsmaterial

- 6.6 Die Qualitätsanforderungen und Prüfungen sollten dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) entsprechen. Wenn das Arzneibuch keine geeignete Monographie enthält, können andere Arzneibücher hinzugezogen werden. Hierzu sind geeignet: Arzneibücher der Mitgliedstaaten der EU, Arzneibücher von Drittländern, weitere anerkannte Monographiesammlungen, mit Einschränkungen ältere Arznei- und Ergänzungsbücher. Wenn keine Monographie existiert, muss gegebenenfalls eine eigene Prüfvorschrift auf Basis der Literatur ausgearbeitet werden. Für Arzneistoffe, die noch nicht monographiert sind, gibt es theoretisch die Möglichkeit, ein Active Substance Master File des Wirkstoffherstellers zu erhalten und anhand der Daten eine Prüfvorschrift zu erarbeiten. Ist eine Prüfvorschrift nicht verfügbar, muss hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität und der zugrunde liegenden Indikation eine Nutzen-Risiko-Abwägung auf Grundlage der Monographie Ph. Eur. 7.0/2034 erfolgen.
- 6.7 Die Risikobeurteilung für die Untersuchung der Ausgangsstoffe sollte berücksichtigen, dass das Bestätigen der Identität jeder Abpackung von besonderer Bedeutung ist. Es kann gemäß ApBetrO § 6(3) auf Prüfzertifikate, die außerhalb der Krankenhausapotheke erstellt wurden, zurückgegriffen werden. In der Apotheke müssen mindestens die Identität überprüft und die durchgeführten Prüfungen dokumentiert werden (Prüfprotokoll).
- 6.8 Freigegebene Fertigarzneimittel die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden, müssen nicht geprüft werden. Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel sind (z.B. Konzentrate, Bulkware) und zur Herstellung anderer Arzneimittel bezogen werden, müssen geprüft werden (ApBetrO § 11(3)). Auch Kosmetika und Lebensmittel, die als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden sollen, müssen geprüft werden.

### Prüfen von Rezepturarzneimitteln

- 6.9 Für Rezepturarzneimittel wird normalerweise keine analytische Prüfung durchgeführt.

### Prüfen von Defekturarzneimitteln

- 6.10 Für Defekturarzneimittel ist eine Prüfung durchzuführen. Die Risikobeurteilung für die Untersuchung der Fertigprodukte sollte besonders die Produkteigenschaften, die Verwendung des Produktes als auch die Risiken, die mit der Herstellung verbunden sind, berücksichtigen. Das risikomanagementbasierte Vorgehen bei der Prüfung von Defekturarzneimitteln kann nach Anlage J des DAC erfolgen. „Die vorge-

schriebene Prüfung beinhaltet nicht zwingend eine Gehaltsbestimmung, kann aber im Einzelfall, insbesondere bei innerlich anzuwendenden Defekturarzneimitteln und bei Parenteralia erforderlich sein“ (s. auch Resolution der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands 10/2013, § 8 Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Risikomanagement).

### Laborreagenzien für die Prüfung/Untersuchung

- 6.11 Laborreagenzien, die auf Vorrat hergestellt werden, sollten mit dem Herstellungsdatum und dem Verfalldatum deklariert werden.

### Freigabe

- 6.12 Der Apothekenleiter ist verantwortlich für die Qualität der hergestellten und freigegebenen Arzneimittel. Die Freigabe kann an eine andere kompetente Person delegiert werden, zum Beispiel an den verantwortlichen Apotheker, der die Prüfung durchgeführt oder beaufsichtigt hat.
- 6.13 Die Produktfreigabe sollte beinhalten, dass die Arzneimittel den gültigen Spezifikationen entsprechen und dass sie in Übereinstimmung mit den gültigen Verfahrensanweisungen und dem aktuellen Stand der Guten Herstellungspraxis entsprechend, hergestellt wurden.

## 7. Externe Dienstleistungen

### Grundsätze

- 7.1 Externe Dienstleistungen können Arbeiten beinhalten, die direkt mit der Herstellung zu tun haben, wie Verarbeitung, Verpacken, Prüfung von Ausgangsstoffen sowie Qualitätskontrolle, aber auch Dienstleistungen, die indirekt einen Einfluss auf die hergestellten Produkte oder die Ergebnisse der Qualitätskontrolle haben. Dies können unter anderem sein:
- Wartung der raumlufttechnischen Anlage, der Wasseraufbereitung oder anderer Versorgungseinrichtungen
  - Wartung von Isolatoren, Laminar-Air Flow-Bänken, Sterilisatoren, Waagen
  - Sterilisation von Geräten und Verbrauchsmaterialien wie Kleidung, Reinigungsutensilien oder Packmitteln
  - Umgebungsmonitoring
  - Belieferung mit mikrobiologischem Verbrauchsmaterial (z.B. Sedimentations- und Abklatschplatten)
  - Abfallentsorgung
- 7.2 Jeder Tätigkeit, die die Qualität der hergestellten Produkte beeinflussen könnte und an einen externen Dienstleister vergeben wird, sollte ein schriftlicher Vertrag zugrunde liegen.
- 7.3 Ein schriftlicher Vertrag sollte die Details der Tätigkeiten, die genauen Vorgaben und die Verantwortlichkeiten der Vertragspartner beschreiben.

- 7.4 Der Vertrag sollte vom Auftragnehmer und dem verantwortlichen Mitarbeiter der Apotheke autorisiert und unterschrieben werden. Er sollte in beiden Unternehmen vorliegen.

#### Die Apotheke als Auftraggeber

- 7.5 Im Vertrag sollte die Apotheke genau beschreiben, welche Leistungen mit welchen Spezifikationen benötigt werden.
- 7.6 Die Apotheke sollte sich vergewissern, dass der Auftragnehmer kompetent und – wenn nötig – autorisiert ist, die Dienstleistung erfolgreich auszuführen. Das Ausmaß, in dem Auftragnehmer auditiert werden sollten, sollte auf der Basis einer Risikobewertung definiert werden. Die Risikobewertung sollte den Nachweis beinhalten, dass der Auftragnehmer dem Vertrag und den gesetzlichen Anforderungen (z. B. GMP, GLP, ApBetrO) entspricht. Der Auftragnehmer sollte von einem Mitarbeiter der Apotheke oder einem von der Apotheke benannten Stellvertreter auditiert werden.
- 7.7 Alle Ergebnisse des Auftragnehmers sollten formal überprüft und durch die Apotheke mit den erforderlichen Spezifikationen verglichen und als übereinstimmend anerkannt werden. Diese Prüfung und formale Anerkennung sollte im Qualitäts-Management-System näher beschrieben werden und festgelegt sein, welche Mitarbeiter dazu autorisiert sind.

#### Der Auftragnehmer

- 7.8 Jede Tätigkeit sollte in Übereinstimmung mit dem Vertrag ausgeführt werden.
- 7.9 Leistungen oder Ergebnisse, die nicht der erforderlichen Spezifikation entsprechen, sollten dem verantwortlichen Apotheker mitgeteilt werden.
- 7.10 Ohne Rücksprache und Einverständnis der auftraggebenden Apotheke darf der Auftragnehmer keine ihm anvertrauten Aufgaben an Dritte weitergeben.

#### Herstellung im Auftrag

- 7.11 In dringenden Fällen kann ein hergestelltes Arzneimittel auch von einer anderen Apotheke bezogen oder an diese abgegeben werden. Ein dringender Fall liegt vor, wenn die unverzügliche Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist und dieses nicht rechtzeitig in der zuständigen Apotheke hergestellt werden kann. Dies sollte stets eine Ausnahmesituation darstellen.
- 7.12 Eine Apotheke darf eine Arzneimittelherstellung erst in Auftrag geben, wenn ihr für das betreffende Arzneimittel eine Verordnung eines Arztes vorliegt.
- 7.13 Die Verantwortung für die Qualität des hergestellten Arzneimittels sowie für die Information und Beratung des verordnenden Arztes verbleibt bei der auftraggebenden Apotheke.

## 8. Beanstandungen und Produktrückruf

### Grundsätze

Alle Beanstandungen und andere Informationen über möglicherweise fehlerhafte Produkte müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren sorgfältig überprüft werden. Um für alle Eventualitäten vorbereitet zu sein, sollten systematische Vorkehrungen getroffen werden, damit erforderlichenfalls Produkte mit erwiesenen oder vermuteten Mängeln schnell und wirkungsvoll von den Stationen zurückgerufen werden können.

### Beanstandungen

- 8.1 Es sollte eine verantwortliche Person benannt werden, die die Beanstandungen bearbeitet und die einzuleitenden Maßnahmen bestimmt.
- 8.2 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen, die im Falle einer Beanstandung wegen eines möglichen Produktmangels die zu treffenden Maßnahmen beinhalten, einschließlich der Notwendigkeit, einen Rückruf durchzuführen.
- 8.3 Jede Beanstandung wegen eines Produktmangels sollte mit allen Originalinformationen aufgezeichnet und gründlich untersucht werden. Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche Apotheker sollte in der Regel an der Untersuchung solcher Probleme beteiligt sein.
- 8.4 Wenn ein Produktmangel in einer Charge entdeckt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Kontrolle anderer Chargen erwogen werden, um festzustellen, ob diese ebenfalls betroffen sind. Es sollten insbesondere Chargen überprüft werden, die Material aus der fehlerhaften Charge enthalten können.
- 8.5 Alle aufgrund einer Beanstandung getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen sollten aufgezeichnet werden.
- 8.6 Die Aufzeichnungen über Beanstandungen sollten regelmäßig daraufhin überprüft werden, ob sie Hinweise auf spezielle oder sich wiederholende Probleme enthalten, die besondere Aufmerksamkeit und möglicherweise den Rückruf eines Produkts oder Änderungen in der Herstellungsweise oder sonstige Maßnahmen erfordern.

### Rückrufe

- 8.7 Es sollte eine Person benannt werden, die für die Durchführung und Koordination von Rückrufen verantwortlich ist.
- 8.8 Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und falls erforderlich, aktualisierte Verfahrensbeschreibungen zur Verfügung stehen, um für einen eventuellen Rückruf vorbereitet zu sein.
- 8.9 Rückrufe sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können.

- 8.10 Die Stationsanforderungen und/oder Abgangslieferscheine (auch in elektronischer Form) sollten der (den) für Rückrufe verantwortlichen Person(en) zeitnah zur Verfügung stehen.
- 8.11 Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, bis eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen ist.
- 8.12 Der Ablauf der Rückrufaktion sollte aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht sollte erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückgehaltenen Produktmengen enthält.
- 8.13 Die Tauglichkeit der Rückrufverfahren sollte von Zeit zu Zeit kritisch überprüft werden.
- 8.14 Rückrufe von Eigenherstellungen sind der zuständigen Überwachungsbehörde zu melden (ApBetrO § 21(4)).

## 9. Selbstinspektion

### Grundsätze

Der Apothekenleiter hat im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems dafür zu sorgen, dass regelmäßig Selbstinspektionen durch pharmazeutisches Personal zur Überprüfung der betrieblichen Abläufe vorgenommen werden und erforderlichenfalls Korrekturen vorgenommen werden.

- 9.1 Das Qualitätssicherungssystem, einschließlich personalbezogener Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb/Verteilung der hergestellten Arzneimittel, Vorschriften zur Bearbeitung von Beschwerden und Beanstandungen sowie Regelungen/Verträge für Arbeiten im Auftrag sollten in regelmäßigen Abständen daraufhin geprüft werden, ob sie den Regelungen dieser Leitlinie entsprechen.
- 9.2 Es sollte ein Selbstinspektionsprogramm etabliert werden, das Art und Umfang der ausgeführten Herstellungstätigkeiten berücksichtigt und einen jährlichen Selbstinspektionsplan mit Berichten über Mängel und deren Korrekturen enthält (s. auch <http://www.zentrallabor.com/AppBetrO2012/PDF/MuSOP-Selbstinspkt.pdf>). Die Selbstinspektion sollte detailliert von unabhängigen kompetenten Personen durchgeführt werden (z.B. Apotheker aus einem benachbarten Krankenhaus oder abteilungsfremde Apotheker).

## 10. Literatur

- Verordnung über den Betrieb von Apotheken, Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) Juni 2012. [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/BjNR005470987.html](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BjNR005470987.html), letzter Zugriff Mai 2015.
- Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, et al. ADKA-Leitlinie Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. Version vom 12.12.2012. Krankenhauspharmazie 2013;34:93–106.
- Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) PE 010-4 Guide to Good Practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. October 2008. <http://www.picscheme.org/bo/>

[commun/upload/document/pe-010-4-guide-to-good-practices-for-the-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-1.pdf](http://www.pic-scheme.org/bo/commun/upload/document/pe-010-4-guide-to-good-practices-for-the-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-1.pdf), letzter Zugriff Mai 2015.

Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&>, letzter Zugriff Mai 2015.

Europäisches Arzneibuch in der aktuellen Fassung.

ABDA Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung, Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel, Stand der Revision 25.11.2015.

[http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Rezeptur\\_Defektur/LL\\_Rezeptur\\_Defektur.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Rezeptur_Defektur/LL_Rezeptur_Defektur.pdf), letzter Zugriff Februar 2016.

ABDA Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel, Stand der Revision 25.11.2015. [http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Rezeptur\\_Defektur/LL\\_Rezeptur\\_Defektur\\_Kommentar.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Rezeptur_Defektur/LL_Rezeptur_Defektur_Kommentar.pdf), letzter Zugriff Februar 2016.

ABDA Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung, Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe, Stand der Revision 08.05.2012. [http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Pruefung\\_Ausgangsstoffe\\_Primaerpackmittel/LL\\_Pruefung\\_Ausgangsstoffe.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Pruefung_Ausgangsstoffe_Primaerpackmittel/LL_Pruefung_Ausgangsstoffe.pdf), letzter Zugriff Februar 2016.

ABDA Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Deutscher Arzneimittelcodex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Eschborn, Stuttgart Govi Verlag, Deutscher Apotheker Verlag, in der aktuellen Fassung.

Pharmazeutisches Laboratorium des des DAC/NRF: Rezepturhinweise-Datenbank und Rezepturinformationsstelle <http://www.dac-nrf.de>

Formularium Hospitalia, Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, in der jeweils gültigen Fassung.

Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands, Resolution 2013: § 8 Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Risikomanagement. [http://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client\\_id=pharmazierat&page\\_id=resolutionen2013&lang\\_iso639=de](http://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2013&lang_iso639=de), letzter Zugriff Februar 2016.

AATB. Fragen und Antworten – Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApoBetrO vorgenommenen Änderungen. 27.02.2014. [http://service.mvnet.de/\\_php/download.php?datei\\_id=121804](http://service.mvnet.de/_php/download.php?datei_id=121804) (letzter Zugriff Februar 2016).

Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P (Hrsg.). Practical Pharmaceutics – An International Guideline for the Preparation and Use of Medicinal products. Springer Verlag 2015.

## V Verabschiedung

Verabschiedet vom ADKA-Vorstand bei der Sitzung am 27. November 2016